

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13 октября 2020 года № 10

Оприсуждени и Рамееву Вилену Вильевичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза» в виде рукописи по специальностям: 14.01.29- Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни принята к защите 2 июля 2020 г., протокол № 2 диссертационным советом ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0461 от 28.05.2020г.).

Рамеев Вилен Вилевич 1970 года рождения, в 1994 году окончил Московскую медицинскую академию имени И.М.Сеченова» г.Москва по специальности «медико-профилактическое дело».

В 2007 проходил переподготовку по специальности «лечебное дело» на базе «медико-профилактическое дело» в Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова.

защитил в 2003 году в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова.

С 2017 года является соискателем кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Рамеев Вилен Вилевич работает доцентом кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2017 года по настоящее время.

Диссертация «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза» по специальностям: 14.01.29 - Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

- доктор медицинских наук, профессор Лысенко Лидия Владимировна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, профессор кафедры;
- доктор медицинских наук, Мухин Николай Алексеевич, академик РАН, профессор.

Официальные оппоненты:

- Смирнов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, НИИ нефрологии, директор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой
- Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры;
- Волгина Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, кафедра нефрологии, профессор кафедры- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва в своем положительном заключении, составленным доктором медицинских наук, профессором, Гендлиным Геннадием Ефимовичем – профессором кафедры госпитальной терапии №2, указала, что диссертация Рамеева В.В. «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение в совершенствовании

представлений о диагностике и лечении системного амилоидоза, что соответствует критериям, установленным “Положением о присуждении ученых степеней”, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г., № 842 (в ред. от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748) и имеет важное значения для специальности нефрология и внутренние болезни.

Соискатель имеет 53 научных работы, из них 45 работ по теме диссертации общим объемом 4,13 печатных листа, все рецензируемых научных изданиях (в том числе 10 оригинальных статей, из них 4 индексируемые в международной базе Scopus).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **В.В.Рамеев**, Л.В.Козловская, А.С.Рамеева, П.П.Тао. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом. // **Врач**. 2019. – Т. 30. – № 5. С. 3–11.
2. **В.В.Рамеев**, Л.В.Козловская, А.С.Рамеева, П.П.Тао, С.В.Мойсеев. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом // **Клиническая фармакология и терапия**. 2019. – Т. 28. – № 2. С. 49–56.
3. Богданова М.В., **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Федоров Е.С., Салугина С.О. Сывороточный кальгранулин с - высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками // **Терапевтический архив**. 2016. – Т.88. – №6. – С. 58-64

На автореферат поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г.Москва – Благовой Ольги Владимировны; докторамедицинских наук, профессора заведующего кафедрой

трансплантологийнефрологии и искусственных органов ФУЗ, ГБУЗ Московский областнойнаучно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» г. Москва – Ватазина Андрея Владимировича;доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии ФУЗ, ГБУЗ Московский областнойнаучно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» г. Москва – Голенкова Анатолия Константиновича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.01.29-Нефрология и 14.01.04 -Внутренние болезни в составдиссертационного совета с правом решающего голоса введены шесть докторов наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: Новикова Нина Александровна - доктор медицинских наук; Дроздов Владимир Николаевич- доктор медицинских наук; Морозова Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук; Яковлев Сергей Владимирович - доктор медицинских наук;Комиссаренко Ирина Арсеньевна- доктор медицинских наук;которые является членам диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Сеченовского

Университета № 0461 от 28.05.2020г. (до 28.05.2020 г. Д 208.040.13 приказ Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012г.)

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию о механизмах прогрессирования системного амилоидоза, которая основана на изучении различных предпосылок для развития и прогрессирования амилоидоза, реализующихся в условиях системного поражения при ведущем значении амилоидной нефропатии. Сформулированная концепция позволяет оптимизировать диагностическую и терапевтическую тактику у больных различными вариантами амилоидоза.

Предложена оригинальная научная гипотеза о том, что в основе тактики предотвращения прогрессирования амилоидоза лежит необходимость тщательной оценки субклинических маркеров воспаления, в частности провоспалительных маркеров нейтрофильной активации, уровней амилоидогенных белков, применения высокочувствительных методов выявления плазматочных дискразий и оценки генетических предпосылок для амилоидогенеза. При этом важное значение имеет правильная оценка характера межорганных взаимодействий и, в первую очередь, кардиоренального синдрома.

Доказано, что ведущим фактором неблагоприятного прогноза при АА-амилоидозе является недостаточная оценка аутовоспалительных предпосылок амилоидогенеза, в то время как при AL-амилоидозе обеспечение эффективной борьбы с заболеванием сдерживает недостаточно широкое внедрение высокочувствительных методов выявления плазматочной дискразии. При этом по-настоящему эффективная система мониторинга амилоидогенеза предполагает комплексный учет всех указанных предпосылок в рамках единого междисциплинарного алгоритма дифференциальной диагностики.

Введены изменения в трактовку диагностической тактики и системы оценки прогноза у больных системным амилоидозом, базирующиеся на полученных результатах, свидетельствующих о центральной роли амилоидной нефропатии, необходимости изучения молекулярных биомаркеров амилоидогенеза. Таким образом, система диагностики амилоидоза базируется на одновременном поиске молекулярных маркеров плазматочноклеточных дискразий, хронического воспаления с акцентом на аутовоспалительные признаки и генетических предпосылок амилоидогенеза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказана недостаточная эффективность единственного иммуногистохимического метода для точного установления клинического варианта системного амилоидоза.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных инструментальных и лабораторных методов исследования больных амилоидозом, в том числе иммуноферментного, иммуноохимического анализа, а также методов статистической обработки данных.

Изложены доказательства необходимости применения комплексной дифференциально-диагностической парадигмы выявления системного амилоидоза, включающей применение современных методов биомолекулярной оценки предпосылок развития и прогрессирования амилоидоза, необходимости адекватного учета различных межорганных взаимодействий в условиях системного поражения и их влияние на прогрессирование амилоидоза.

Раскрыты ключевые клинко-диагностические проблемы ведения больных отдельными формами системного амилоидоза, в случае АА-амилоидоза обоснована проблема адекватной диагностики субклинического воспаления, предложена статистическая модель амилоидогенеза под влиянием этого воспаления, по отношению к наиболее генерализованной форме AL-амилоидоза поднимается проблема преимущественной

органотропности и связанных с ней механизмов прогрессирования нефропатии, кардиопатии и других органных вовлечений, показана практическая актуальность диагностики редких наследственных форм системного амилоидоза, проведен критический анализ теоретических положений о связи географических, клинических особенностей ATTRc вариантами генотипа.

Проведена модернизация существующих алгоритмов обследования больных для оценки варианта и тяжести амилоидоза для более эффективного мониторингирования течения заболевания при помощи выделенных биомаркеров.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны методы дифференциальной диагностики и оценки тяжести различных вариантов системного амилоидоза на основе сывороточных биомаркеров воспаления, плазматочных дискризий и генетических механизмов амилоидогенеза.

Материалы диссертации внедрены в работу нефрологического и других отделений клиники нефрологии, профессиональных болезней и ревматологии УКБ №3 и используются в учебно-методической работе со студентами и врачами-курсантами на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Определены перспективы практического использования биомаркеров воспаления и плазматочных дискризий для диагностики амилоидоза и прогнозирования эффективности его лечения.

Создана система практических рекомендаций, ориентированная на улучшение диагностики, подходов к лечению системного амилоидоза, направленного на устранение амилоидогенных предпосылок.

Представлены предложения по дальнейшему совершенствованию обследования больных с системным амилоидозом.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием сертифицированных тест-систем высокого качества для определения биомаркерамилоидогенеза и аутовоспаления в сыворотке крови.

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического анализа и на основе новейшей российской и зарубежной научной литературы (238 источников).

Идея диссертационного исследования базируется на анализе данных современных клинических и экспериментальных исследований, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, позволившем исчерпывающе раскрыть основные разделы работы, всесторонне изучить большое количество объектов исследования (группа исследования 359 больных, 196 образцов крови).

В работе использованы собственные данные с учетом полученных ранее по рассматриваемой тематике. В ходе исследования апробированы новые методы диагностики плазмноклеточной дискразии, аутовоспаления, применение которых одобрено Межвузовским комитетом по этике ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Минздравом России.

Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике исследования.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке.

Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и лабораторных исследований, а также статистической обработкой данных.

Личный вклад соискателя состоит в: выборе направления исследования, основной идеи и реализация ее на всех этапах: самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Автор принимал непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. При участии автора проведены иммуноферментный анализ проб сывороток крови, стандартизация количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов турбидиметрическим методом. Автор разрабатывал схемы дифференциальной диагностики системного амилоидоза, проводил отбор, лечение и дальнейшее наблюдение за больными амилоидозом, заполнял учетные формы и клинические карты. Автором лично проведена статистическая обработка материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации. В публикациях, написанных в соавторстве, участие автора является основным. Таким образом, личный вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «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 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 13 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Рамееву Вилену Вильевичу ученую степень доктора медицинских наук.

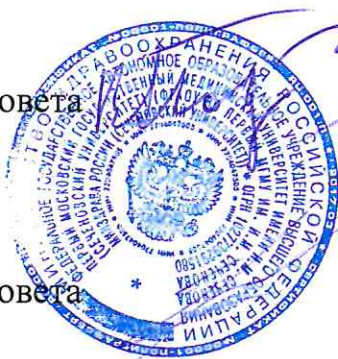
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 14.01.29 - Нефрология и 5 докторов наук по специальности и 14.01.04 - Внутренние болезни), участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 23, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Подзолков Валерий Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Волчкова Елена Васильевна



«15» октября 2020 г.