

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук Голенкова Анатолия Константиновича на диссертацию Мрыхина Николая Николаевича «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля», представленную к защите в диссертационный совет Д. 208.040.13 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни.**

### **Актуальность избранной темы**

В последние годы изменилось традиционное представление о моноклональной гаммапатии только как о биохимическом маркере гематологических секрециирующих опухолей из клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматической. Это связано с получением в результате ряда эпидемиологических и клинических исследований убедительных данных, свидетельствующих о способы обности моноклональных протеинов и их фрагментов продукта В-клеточного клона, независимо от его величины, оказывать неопухоловые тканевотоксические эффекты, вызывая различные органные повреждения неопухоловой, в том числе иммуновоспалительной, природы. Среди неопухоловых заболеваний, ассоциирующихся с малой по объему моноклональной гаммапатией (так называемая моноклональная гаммапатия неопределенного значения – MGUS) важное место с клинической и прогностической точки зрения занимают поражения почек, спектр которых по мере изучения постоянно расширяется. С другой стороны, наличие органных поражений, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, не исключает возможности ее прогрессирования в «overt» гематологические В-лимфо- и плазмоклеточные опухоли – миеломную болезнь, макрофагобулинемию Вальденштрема и другие, причем риск опухоловой

трансформации сохраняется в течение многих лет. В России эпидемиологических исследований такого направления не проводилось. В этом отношении научная работа Мрыхина Н.Н. несомненно актуальна, так как построена на результатах изучения контингента больных многопрофильного терапевтического стационара Федерального значения и таким образом может отражать для общие для Российской популяции закономерности.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Использованные методы отвечают целям и задачам исследования, современны, включая новый к моменту начала работы турбидиметрический метод определения свободных легких цепей иммуноглобулинов – Freelite. Результаты получены при проведении достаточно большого количества исследований - 174 больных с моноклональной гаммапатией, выявленной среди больных многопрофильного терапевтического стационара за 4 года. 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.

Основные положения диссертационной работы отражены в 7 публикациях, из них 3 – в рецензируемых изданиях, которые рекомендованы и утверждены Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов и обоснованность выводов исследования подтверждается их соответствием современному пониманию изучаемой проблемы в мире, применением комплексных методов исследования, специально апробированных для цели и задач работы, репрезентативностью выборки ( проведен подробный анализ медицинской документации

касающейся 11392 пациентов, из которых для решения поставленных цели и задач исследования было отобрано 174), соответственно дизайна исследования базе данных. Статистическая обработка материала продемонстрировала достоверность полученных результатов.

Впервые в отечественной медицинской практике на базе многопрофильного терапевтического стационара изучена распространенность моноклональной гаммапатии среди терапевтических больных.

Определена средняя по стационару частота выявления моноклональной гаммапатии и ее частота среди больных разного терапевтического профиля, при этом она оказалась в 2 раза выше среди нефрологических больных. Примечательно, что среди больных, поступивших в стационар по признаку какого-либо терапевтического заболевания, среди 174 с моноклональной гаммапатией у 16 больных ненефрологического профиля выявлена истинная множественная миелома (у 12) и другие В-лимфоцитарные опухоли - макроглобулинемия Вальденстрема (у 2) и В-клеточные неходжкинские лимфомы (у 2), что наряду с 3 больными нефрологического профиля, у кого была впервые диагностирована «cast»-нефропатия, свидетельствует о достаточно высокой встречаемости гематологических секрециирующих В-клеточных опухолей среди контингента терапевтического стационара и подтверждает выдвинутый диссертантом тезис о необходимости введения методов определения моноклональной гаммапатии электрофореза, иммунофиксации и «Freelite», в алгоритм обследования терапевтических больных после оценки у них факторов риска.

Установлено, что величина моноклональной гаммапатии у подавляющего большинства нефрологических больных (99%), как и у больных нефефрологического профиля (82%, после исключения больных с вновь диагностированными В-клеточными неоплазмами) относится к олигосекреторной форме моноклональной гаммапатии, по объему соответствующей, MGUS.

Впервые доказано преимущество 3-х компонентной сывороточной скрининговой панели, включающей метод определения свободных легких цепей, FLC – «Freelite», в диагностике MGUS перед использованием только традиционных электрофоретических методов.

Впервые на достаточно большой для данной патологии выборке охарактеризован спектр моноклональных белков, выявляемых у больных нефрологического профиля в зависимости от нозологической принадлежности, в том числе преимущественный тип легких цепей, во многом определяющий тканевоспецифические эффекты моноклональных белков при патологии почек.

В условиях одного лечебного центра проанализированы морфологические варианты ХГН, ассоцииированного с MGUS, и оценены с помощью иммунофлюоресцентного метода исследования частота обнаружения и характер депозитов моноклональных иммуноглобулинов и их компонентов в ткани почки этих больных, что важно для подтверждения дипгноза и обоснования таргетной терапии.

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

В клинических условиях среди терапевтических больных была определена достаточно высокая частота сопутствующей моноклональной гаммапатии (1,5%), преимущественно малого объема – MGUS, которая требует уточнения и динамического наблюдения из-за сохраняющегося риска прогрессии в «overt» секрецииющие В-лимфо-плазмаклеточные гематологические неоплазмы.

На репрезентативном клиническом материале подтверждено значение исследования на наличие MGUS нефрологических больных в связи со способностью моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов вызывать , неопухолевые поражения почек, в том числе иммуновоспалительной природы и сохраняющейся тенденцией к трансформации в «overt» секрецииющие гематологические неоплазмы.

Установлена целесообразность введения в алгоритм обследования нефрологических больных с подозрением на MGUS метода «Freelite» с его высокой чувствительностью к определению свободных легких цепей иммуноглобулинов – основной составляющей MGUS у больных изученными формами ассоциированных заболеваний почек.

Продемонстрировано клиническое значение выявления при иммунофлюоресцентном исследовании нефробиоптатов больных ХГН с MGUS обнаружения депозитов моноклональных белков указывающих на наличие у больного малого пролиферирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, который необходимо охарактеризовать для целенаправленного выбора терапии.

Результаты исследования используются в работе клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева (УКБ №3) Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних профессиональных заболеваний и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Мрыхина Н.Н. построена по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 29 отечественных и 79 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, 13 таблицами, содержит 4 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 о механизмах повреждения и формирования MGUS, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика пациентов, а также детально описаны биохимические, иммунологические и имmunогистохимические методы исследования, статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования и высокой степени доказательности полученных автором результатов.

В обсуждении результатов собственные данные детально проанализированы в сопоставлении с данными литературы. Автор акцентирует внимание на самых значимых аспектах проблемы и обсуждает значение ключевых факторов в диагностике MGUS.

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.

### **Заключение**

Диссертация Мрыхина Николая Николаевича «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи - повышения эффективности диагностики моноклональной гаммапатии среди терапевтических больных, определения ее вариантов при заболеваниях почек для оптимизации методов лечения.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Мрыхина Николая Николаевича «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14«Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а её автор Мрыхин Николай Николаевич достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент,

д.м.н. (14.01.21 – гематология и переливание крови)

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

профессор кафедры терапии

факультета усовершенствования

врачей

Голенков Анатолий Константинович

Адрес: 129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2, к.6

Тел. (495) 684-57-91,

e-mail: moniki@monikiweb.ru

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

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского,

к.м.н., доцент



Куликов Дмитрий Александрович