

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор –
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»
доктор философских наук, профессор



Н.С. Кирабаев

2019 г.

О Т З Ы В

ведущего учреждения – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Мрыхина Николая Николаевича «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы работы не вызывает сомнения, поскольку она посвящена изучению частоты и качественных особенностей олигосекреторной моноклональной гаммапатии, чаще обозначаемой в медицинской литературе термином моноклональная гаммапатия неопределенного значения – (MGUS), среди больных многопрофильного терапевтического стационара. До настоящего времени MGUS, представляющий собой результат гиперпродукции одного малого пролиферирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, считали

преимущественно предопухолевым клональным состоянием, практически всегда предшествующим за несколько лет развитию множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденштрема и других секретирующих В-клеточных опухолей. В эпидемиологических исследованиях последних лет установлено, что риск трансформации MGUS в «overt» гематологическую опухоль составляет примерно 1% в год, при ее распространенности в общей популяции 3-5% среди людей старше 50 лет. Активное изучение MGUS в последние годы показало способность моноклональных белков быть причиной поражения органов и тканей неопухолевой природы. Открытие неопухолевого, в том числе иммуно-воспалительного потенциала моноклональных белков обусловило отношение к моноклональной гаммапатии не только как к гематологической, но и как к новой терапевтической и общемедицинской проблеме.

Описано более ста неопухолевых заболеваний, ассоциирующихся с моноклональной гаммапатией по величине соответствующей MGUS, включая и достаточно большой круг почечных заболеваний, связь которых с моноклональной гаммапатией признается неслучайной, причинной.

Изучение заболеваний, с четкой направленностью тканевотоксических эффектов моноклональных белков на почки становится перспективной областью научных исследований в нефрологии, поскольку открывает новые подходы к таргетной терапии через воздействие на ответственный клеточный клон, продуцирующий эти белки. Однако многие вопросы, касающиеся данной проблемы, недостаточно разработаны, в связи с чем, их изучение представляет собой актуальную медицинскую задачу.

Научная новизна исследования и полученных результатов

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

Определена частота выявления моноклональной гаммапатии – средняя по стационару и среди больных разного терапевтического профиля, при этом она оказалась в 2 раза выше среди нефрологических больных. Установлено, что у подавляющего большинства нефрологических больных и у большинства больных ненефрологического профиля (за исключением больных с вновь диагностированными в терапевтическом стационаре множественной миеломой и другими секретирующими В-клеточными неоплазмами) выявленная моноклональная гаммапатия относится к олигосекреторной гаммапатии, по объему соответствующей MGUS. Впервые для наиболее эффективной оценки MGUS проведено сравнение электрофоретических методов исследования белков сыворотки крови и мочи с 3-х компонентной сывороточной скрининговой панелью, включающей дополнительно метод определения свободных легких цепей – «Freelite». Подтверждено ее преимущество в диагностике олигосекреторной моноклональной гаммапатии перед использованием только традиционных электрофоретических методов, что важно с практической точки зрения.

Впервые в отечественной практике на достаточно большом клиническом материале охарактеризован спектр моноклональных белков, выявляемых у больных нефрологического профиля, в том числе преимущественный тип легких цепей, во многом определяющий тканевоспецифические эффекты моноклональных белков при различной патологии почек.

В условиях одного лечебного центра проанализированы морфологические варианты, ассоциированного с MGUS, поражения почек с иммуновоспалительным механизмом – хронического гломерулонефрита, и оценены с помощью иммунофлюоресцентного метода исследования частота обнаружения и характер депозитов моноклональных иммуноглобулинов, их компонентов в ткани почки, что важно для подтверждения диагноза и обоснования таргетной терапии этих больных.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

В клинических условиях среди терапевтических больных была определена частота сопутствующей моноклональной гаммапатии, преимущественно малого объема – MGUS, которая требует уточнения и динамического наблюдения из-за сохраняющегося в течение многих лет риска прогрессии в «overt» секретирующие В-лимфоплазматочные гематологические неоплазмы.

На достаточном клиническом материале подтверждено значение исследования на наличие MGUS нефрологических больных с поражением почек иммуновоспалительной природы – хроническим гломерулонефрите.

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

Показана необходимость при проведении нефробиопсии больным ХГН, ассоциированным с моноклональной гаммапатией, выполнения иммунофлюоресцентного исследования: обнаружение в ткани почки депозитов моноклональных белков указывает на наличие у больного малого секретирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, оценка которого дает основание для химиотерапии, адаптированной к природе этого клона клеток (плазматических или В-лимфоцитарных).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы и предложенные автором практические рекомендации могут быть использованы при обследовании и лечении больных с сопутствующей MGUS в стационарах терапевтического профиля и специализированных нефрологических стационарах.

Рекомендовано продолжить и развить данное направление в работе научных учреждений, занимающихся исследованиями в области терапии и нефрологии. Материалы диссертации могут быть применены для создания методических пособий для обучения студентов лечебных факультетов медицинских институтов и слушателей системы послевузовского профессионального образования. Полученные результаты и выводы могут быть использованы в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГ АОУ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Заключение

Таким образом, диссертация Мрыхина Н.Н. на тему: «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для совершенствования методов диагностики, особенности клинического течения неопухолевых заболеваний, в первую очередь поражений почек, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, что соответствует критериям, установленным п.9 «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г., № 842 (в редакции Постановления Правительства от 21.04.2016г. № 335). предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04-Внутренние болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Мрыхина Н.Н. на тему: «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий больных общетерапевтического профиля» обсужден и

утвержден на заседании кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

"18" августа 2019 г., протокол № 000-12-04/1

доктор медицинских наук
(14.01.04 – Внутренние болезни), профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»



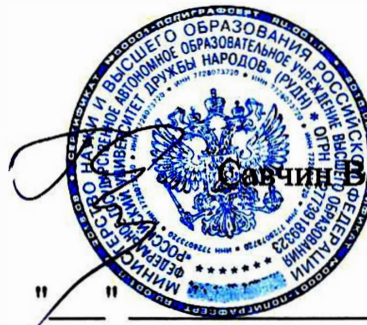
Огурцов Павел Петрович

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. 8(495)434-70-27, e-mail: rudn@rudn.ru

Подпись д.м.н., профессора Огурцова П. П. заверяю

Ученый Секретарь
ФГАОУ ВО РУДН
Минобрнауки России
д.ф-м.н., профессор



Савчин В. М.

" " 2019 г.