

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской работе  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор

Сеченова Марина Игоревна



2019 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Мрыхина Николая Николаевича «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации соискатель Мрыхин Николай Николаевич работал в должности врача клинической лабораторной диагностики в клинико-диагностической лаборатории с экспресс диагностикой УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова с 2012г. по настоящее время.

С 2013 года является соискателем кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из приказа № 2561/AC-23 от 31.10.2013г.).

В 1996 году Мрыхин Н.Н. окончил Московскую медицинскую академию им. И.М.Сеченова по специальности «Медико-профилактическое дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 712/Ас выдана в 2019 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель - доктор медицинских наук, Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По результатам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия (МГ), за которой закрепился термин моноклональная гаммапатия неопределенного значения – MGUS (термин введен в 1978 году R.Kyle и группой) по современным представлениям – результат гиперпродукции одного малого пролиферирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических. До настоящего времени MGUS считали преимущественно предопухолевым клональным состоянием, практически всегда предшествующим по данным двух независимых эпидемиологических исследований (Landgren O., Kyle R. et al., 2009, Weiss B. et al., 2009) за несколько лет развитию множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденштрема (MW) и других секрецирующих В-клеточных опухолей. Была установлена достаточно высокая распространенность MGUS в общей популяции – у более 3% людей старше 50 лет, при этом риск трансформации в «overt» гематологическую опухоль составляет 1% в год (Kyle R. et al., 2005, Kyle R., Therneau T. et al., 2006, Kyle R., Durie B., Rajkumar S. et al., 2010). Активное изучение MGUS в последние годы показало, что она может быть

причиной развития поражения органов и тканей неопухолевой природы (Merlini G., Paladini G., 2012, Kapoulas S. et al., 2015, Go R., Rajkumar S., 2018). Открытие неопухолевого, в том числе иммуно-воспалительного потенциала моноклональных белков обусловило понимание олигосекреторной моноклональной гаммапатии не только как гематологической, но и как общетерапевтической проблемы. Описано около 130 заболеваний, ассоциирующихся с MGUS – холодовая агглютининовая болезнь, некоторые формы периферической невропатии, криоглобулинемия, ксантоматоз и другие, включая и достаточно большой круг почечных заболеваний, связь которых с МГ признается устойчивой, причинной (Bida J., Kyle R. et al., 2009, Leung N. et al., 2012, Sethi S. et al., 2016).

В 2012 году для разграничения MGUS с ее возможным доброкачественным течением от варианта с четкой направленностью тканевотоксических эффектов моноклональных белков на почки был предложен объединяющий термин «моноклональная гаммапатия ренального значения» – MGRS (Leung N., Bridoux F., Hutchison C. et al., 2012, Parry H., Pratt G., Hutchison C. et al., 2012). Изучение заболеваний, входящих в группу MGRS, является перспективной областью научных исследований в нефрологии, поскольку открывает новые подходы к таргетной терапии через воздействие на ответственный клеточный клон, производящий нефропатогенные моноклональные белки (Nasr S. et al., 2009, Bridoux F. et al., 2015, Hogan J., Weiss B. et al., 2016, Willrich M. et al., 2018, Chauvet S. et al., 2017). Многие вопросы, в том числе касающиеся и клинических аспектов проблемы – дифференциального диагноза, вариантов течения и особенно определения тактики лечения недостаточно разработаны, в связи с чем, их изучение представляет собой актуальную медицинскую проблему.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые в отечественной медицинской практике на базе многопрофильного терапевтического стационара изучена

распространенность (частота) моноклональной гаммапатии (МГ) среди терапевтических больных.

Определена средняя по стационару частота выявления МГ и частота МГ среди больных различного терапевтического профиля, при этом она оказалась в 2 раза выше среди нефрологических больных. Установлено, что величина МГ у подавляющего большинства нефрологических больных (у 99%), как и у большинства больных ненефрологического профиля (у 82%, после исключения больных с вновь диагностированными в терапевтическом стационаре ММ и другими секрецирующими В-клеточными неоплазмами) относится к олигосекреторной МГ, по объему соответствующей так называемой моноклональной гаммапатии неопределенного значения – MGUS.

Впервые для установления наиболее информативных методов определения МГ, в том числе малой по объему, в группе нефрологических больных проведено сравнение электрофоретических методов исследования белков сыворотки крови и мочи – ЭФ и ИФ с 3-х компонентной сывороточной скрининговой панелью, включающей кроме того метод определения свободных легких цепей, FLC – «Freelite», доказано ее преимущество 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 преобладающий тип легких цепей, во многом определяющий тканевоспецифические эффекты моноклональных белков.

Впервые в условиях одного лечебного центра проанализированы морфологические варианты ХГН, ассоциированного 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 диагноза и обоснования таргетной терапии.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

В клинических условиях среди больных многопрофильного терапевтического стационара 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» секреции В-лимфоплазмаклеточные гематологические неоплазмы.

На достаточном клиническом материале подтверждено значение исследования на наличие MGUS нефрологических больных в связи с доказанной в настоящее время способностью моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов вызывать неопухолевые поражения почек, в том числе иммуновоспалительной природы.

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

Показана необходимость при проведении нефробиопсии больным ХГН с MGUS выполнения иммунофлюоресцентного исследования: обнаружение в ткани почки депозитов моноклональных белков указывает на наличие у больного малого пролиферирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, оценка которого дает основание для целенаправленности выбора химиотерапии.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова от 31.03.2014 (протокол №2).

## **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

## **ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ СОИСКАТЕЛЯ В РАЗРАБОТКЕ ПРОБЛЕМЫ**

Мрыхин Николай Николаевич самостоятельно осуществлял выбор пациентов в исследование, их клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Автор участвовал в постановке электрофоретических методов исследования мочи и сыворотки крови, проведении турбидиметрического метода определения свободных легких цепей иммуноглобулинов – FLC, («Freelite»), иммуногистохимического метода исследования почечных биоптатов. Автором лично проведена статистическая обработка материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

## **ПОЛНОТА ОПУБЛИКОВАНИЯ В ПЕЧАТИ**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 6 научных трудах соискателя, все опубликованы в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности всех отделений клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в учебно-методической работе со студентами и врачами-курсантами факультета последипломного образования на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии МПФ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ И  
ОБСУЖДЕНЫ НА:**

XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». 7 - 11 апреля 2014 года, Москва

IX Общероссийской конференции Российского Диализного Общества.

15 - 16 сентября 2015, Санкт-Петербург

XIX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015».

23 - 25 сентября 2015, Москва

VIII Съезде Научного Общества Нефрологов России (НОНР). 11 - 13 ноября 2015 года, Москва

XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». 11 - 14 апреля 2016 года, Москва

XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство».

10 - 13 апреля 2017 года, Москва

XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство».

09 - 12 апреля 2018 года, Москва

XII Общероссийской конференции "РДО - 20 лет". 18 - 20 октября 2018, Москва

XIII Национальном конгрессе терапевтов. 21 - 23 ноябрь 2018, Москва

XXIV Всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная служба в современных реалиях». 20-22 марта 2019, Москва

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию (распоряжение от 28 сентября 2018 г. № 384/Р).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мрыхина Н.Н., выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Козловской (Лысенко) Лидии Владимировны, является научно-квалификационным трудом, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также соответствует шифру специальности 14.01.04 «Внутренние болезни».

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Мрыхина Н.Н. «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического профиля» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 «Внутренние болезни».

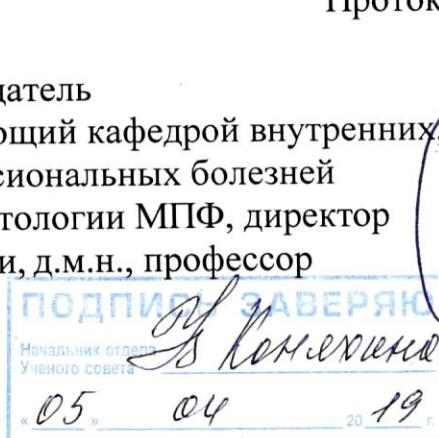
Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### Присутствовало на заседании:

31 человек

**Результаты голосования:** За - 31 чел., против – нет, воздержавшихся – нет.  
Протокол № 11 от «19» марта 2019 года

Председатель  
Заведующий кафедрой внутренних  
профессиональных болезней  
и ревматологии МПФ, директор  
Клиники, д.м.н., профессор



Моисеев С.В.