

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук., профессора Тюрина Владимира Петровича 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 темы диссертации

Многоклональная гаммапатия неопределенного генеза широко обсуждается медицинской общественностью в последние годы не только как гематологическая, но и как общетерапевтическая проблема. Основанием для этого послужило открытие неопухолового, в том числе иммунновоспалительного потенциала моноклональных белков, которые могут оказывать тканевотоксические эффекты и быть причиной развития достаточно широкого спектра неопухоловых заболеваний – эндокринологических, кожных, неврологических и других.

Среди более 100 заболеваний, ассоциирующихся с моноклональной гаммапатией неопределенного генеза, представлен достаточно большой круг почечных заболеваний, связь которых с моноклональной гаммапатией признается устойчивой. В виду большого клинического и прогностического значения поражений почек, ассоциированных с моноклональной гаммапатией неопределенного генеза был предложен объединяющий термин «моноклональная гаммапатия ренального значения».

Изучение заболеваний, входящих в эту группу, является перспективной областью научных исследований в нефрологии, так как открывает новые подходы к терапии через воздействие на ответственный клеточный клон, производящий нефропатогенные моноклональные белки. Многие вопросы, касающиеся клинических аспектов этой проблемы, в частности дифференциального диагноза, вариантов течения и особенно определения тактики лечения, разработаны недостаточно.

Их изучение представляет собой актуальную медицинскую задачу. Этим вопросам и посвящена настоящая диссертационная работа: определение частоты выявления и варианты моноклональной гаммапатии среди терапевтических больных, в том числе с неопухлевыми поражениями почек, с целью оптимизации методов их диагностики и разработки

тактики лечения. В этой связи работа Мрыхина Н.Н. представляется новым и актуальным направлением в изучении выявившихся аспектов моноклональной гаммапатии.

Степень обоснованности и достаточность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Новые положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточно большим количеством включенных в исследование пациентов: 113 больных нефрологического профиля и 61 больного ненефрологического профиля. Последняя группа представлена пациентами гепатологического, пульмонологического, ревматологического и терапевтического направлений. Диссертантом проведена огромная работа по ретроспективному анализу 20 402 историй болезни пациентов, проходивших лечение в разных отделениях за 4 летний период с 2013 по 2016 гг. в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Автором были отобраны 11 392 истории болезни с выполненным электрофорезом белков сыворотки крови или других методов изучения белковых фракций крови (и мочи) – иммунофиксации и метода определения свободных легких цепей иммуноглобулинов – FLC («Freelite»), для установления средней частоты выявления моноклональной гаммапатии среди терапевтических больных и уточнения профиля терапевтической патологии.

Высокую доказательность представленных заключений обеспечивали высокоинформационные методы математической обработки полученных данных. Анализ полученных результатов исследования автор проводил с использованием методов вариационной статистики с использованием программных пакетов STATISTICA 6,0. Для описания клинико-лабораторных данных рассчитывалась медиана и интерквартильный размах, включающий 25-й и 75-й процентили. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту, логично обоснованы материалами исследования, адекватны поставленным целям и задачам. Выводы диссертации закономерно вытекают из материалов исследования и основных научных положений. Материалы исследования неоднократно были представлены на крупных научных конференциях, опубликованы в ведущих российских журналах.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

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

Определена средняя по стационару частота выявления моноклональной гаммапатии и частота моноклональной гаммапатии среди больных различного терапевтического профиля, при этом она оказалась в 2 раза выше среди нефрологических больных. Установлено, что величина моноклональной гаммапатии 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 множественной миеломы и другими секретирующими В-клеточными неоплазмами) относится к олигосекреторной моноклональной гаммапатии, по объему соответствующей так называемой моноклональной гаммапатии неопределенного значения – MGUS.

Впервые для установления наиболее информативных методов определения моноклональной гаммапатии, в том числе малой по объему, в группе нефрологических больных проведено сравнение электрофоретических методов исследования белков сыворотки крови и мочи – электрофореза и иммунофиксации с 3-х компонентной сывороточной скрининговой панелью, включающей кроме того метод определения свободных легких цепей – «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 преимущественный 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 дипгноза и обоснования терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа является комплексным исследованием, посвященным диагностике моноклональной гаммапатии, установленной у 1,5% из 11392 больных с выполненной электрофорезом белков и другими методами оценки белкового состава крови, наблюдавшихся в многопрофильном терапевтическом стационаре в период с 2013 по 2016 гг. Частота вы-

явления моноклональной гаммапатии была достоверно выше в нефрологическом отделении по сравнению с ненефрологическими отделениями (соответственно 65% и 35%).

С современных позиций больные, имеющие моноклональную гаммапатию неопределенного значения, нуждаются в динамическом наблюдении, учитывая доказанный в эпидемиологических исследованиях факт более высокого, чем в общей популяции, риска развития среди них множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема и других ассоциированных лимфоплазмаклеточных опухолей. При этом риск прогрессирования в overt B-клеточные лимфоцитарные опухоли не исчезает даже спустя 25-30 лет после диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения. Поэтому эти пациенты с выявленной моноклональной гаммапатией неопределенного значения должны наблюдаться пожизненно.

Сравнение средней величины моноклональной гаммапатии в двух группах больных многопрофильного терапевтического стационара показала, что в группе 1 (ненефрологического профиля) она была достоверно выше – 7,2 [4,56 - 10,9]. Малая величина моноклональной гаммапатии, установленная у подавляющего большинства (86%) больных нефрологического профиля, подчеркивает необходимость использования для ее определения чувствительных методов, включая метод «Freelite». Этот метод позволяет выявлять минимальную по объему моноклональную гаммапатию (1г/л), зафиксированную у больных нефрологического профиля (группа 2) – 1,22 [0,1; 3,12] г/л.

Добавление к сывороточным электрофоретическим методам, вместо метода «Freelite», электрофореза и иммунофореза мочи уменьшило число пропущенных больных с моноклональной гаммапатией в целом с 27% до 13%, в том числе в подгруппе больных с AL-амилоидозом - с 33% до 10%.

Двухкомпонентная модель обследования была менее эффективной, чем 3-х компонентная панель сывороточных методов исследования, включающая электрофорез, иммунофиксацию и метод «Freelite», с ее высокой чувствительностью к определению свободных легких цепей - основной составляющей моноклональной гаммапатии неопределенного генеза у больных с изучаемыми формами неопухолевого поражения почек. Чувствительность метода исследования существенно возросла. Проведенный автором анализ подтверждает отмеченный и другими исследованиями вывод, что добавление к традиционным методам оценки моноклональной гаммапатии с помощью электрофореза и иммунофиксации метода определения FLC – «Freelite», расширяет возможности выявления моноклональной гаммапатии, особенно малого объема (MGUS) и должен быть введен в алгоритм обследования больных с заболеванием почек.

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности всех отделений клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в учебно-методической работе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа включает введение, главы обзора литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждения, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 13 рисунками и гистологическими микрофотографиями, 15 таблицами, а также 4 редкими клиническими примерами: 1. Синдрома Шницлера, с рецидивирующей крапивницей, артритом, лимфаденопатией и нейтрофильным лейкоцитозом с моноклональной гаммапатией; 2. Синдрома TEMPI, с телеангиоэкстазиями, эритропоэтинзависимым эритроцитозом, моноклональной гаммапатией IgG каппа и множественной миеломой; двумя наблюдениями хронического гломерулонефрита: мезангипролиферативный гломерулонефрит с моноклональным характером депозитов иммуноглобулинов в почках; второе наблюдение – хронический гломерулонефрит с нефротическим и остронефритическим синдромами (морфологически: мембранозно – пролиферативный ГН с подавляющей экспрессией IgM каппа и формированием световой гистоструктуры «мезангипролиферативный гломерулонефрит», с выраженной мезангальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, с полным (14%) и вторичным сегментарным (46%) гломерулосклерозом и фиброзом.

Во введении автором логично и на высоком уровне знаний обоснована актуальность избранной темы исследования, её целесообразность. Цель диссертационного исследования сформулирована ясно и точно. Задачи конкретны, соответствуют цели исследования. Автор формулирует научную новизну и практическую значимость проведенной работы.

В обзоре литературы на основании изучения 108 литературных источников, из которых 79 - иностранных авторов, диссидент логично и достаточно полно отражает современное состояние проблемы, что свидетельствует о глубоком осмыслении изученной литературы.

Вторая глава посвящена характеристике материалов и методов исследования, примененных в исследовательской работе. Обследование больных проводили по плану, принятому в разных отделениях клиники в соответствии с его профилем. Общеклиническое обследование включало изучение историй болезни, настоящего статуса больного, инстру-

ментальных (рентгенография, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, ЭхоКГ, УЗИ, УЗДГ сосудов почки) исследований. Лабораторные показатели включали: общие анализы крови и мочи, биохимические и иммунологические анализы крови. Для верификации диагноза множественной миеломы и других В-лимфоклеточных опухолей проводили функциональную биопсию и трепанобиопсию костного мозга, у части больных с иммунофенотипированием. Для оценки деструкции костей - важного компонента CRAB- синдрома при множественной миеломе, применяли рентгенографию, КТ и при необходимости МРТ костной ткани.

У больных нефрологического профиля клиническое обследование включало также определение суточной протеинурии, исследование мочи по Зимницкому, биохимическое исследование крови на аппарате «Hitachi» с определением уровня сывороточного креатинина, общего белка, альбумина и других показателей. Функциональные почечные пробы выполняли в биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Использованные методы статистического анализа адекватны, что позволило подтвердить достоверность результатов.

Описание материалов и методов исследования предельно ясно и исчерпывающе. В работе автор подробно описывает примененные методы исследования и статистической обработки. Критерии включения сформулированы очень четко, что позволило автору сформировать качественную информационную базу. Результаты исследования изложены очень подробно, последовательно и логично. Представлен тщательный анализ достаточного клинического материала, включавшего 174 больных с моноклональной гаммапатией, диагностированной у больных нефрологического и общетерапевтического профиля. Выводы логично вытекают из материалов исследования и отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации имеют практическую направленность.

В автореферате наиболее полно отражены основные результаты диссертационного исследования.

Автор побеспокоился о пропаганде результатов диссертационной работы. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, все в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. Материалы диссертации доложены на 4 российских конгрессах.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Мрыхина Николая Николаевича на тему: «Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у больных общетерапевтического

профиля», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи изучения впервые в отечественной практике моноклональной гаммапатии, встречающейся в 1% случаев среди терапевтических больных и в 2 раза чаще у нефрологических больных по объему соответствующая моноклональной гаммапатии неопределенного генеза. По актуальности, научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню работы соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Заведующий кафедрой внутренних болезней ИУВ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический

Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Тюрин Владимир Петрович

(шифр специальности 14.01.04 – внутренние болезни)

Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Эл. почта: vladtyurin@mail.ru Тел. +7 (499) 464 03 03, 464 44 54, 464 50 54.

Дата «29» августа 2019 года.

Подпись д. м. н., проф. Тюрина В.П. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный

медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,

лауреат государственной премии Российской Федерации



Матвеев Сергей Анатольевич