

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Казариной Евгении Валерьевны на тему: «Морфологические и иммуногистохимические предикторы обратимости острого повреждения почек с потребностью в диализе у пациентов с миеломной каст-нефропатией», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «Гематология и переливание крови» (14.01.21) и «Нефрология» (14.01.29).

В диссертационной работе Казариной Евгении Валерьевны проведено исследование, направленное на поиск морфологических и иммуногистохимических предикторов обратимости острого повреждения почек 3 стадии вследствие миеломной каст-нефропатии в дебюте множественной миеломы. Известно, что в группе пациентов с потребностью в диализе самые высокие показатели ранней летальности и низкая общая выживаемость, а достижение почечного ответа на терапию является независимым благоприятным фактором. Таким образом, комплексный подход к определению прогностических факторов обратимости острого повреждения почек у больных в дебюте множественной миеломой является актуальной задачей как для гематологов, так и нефрологов.

В диссертационной работе применены современные количественные подходы к оценке гистопатологии, с применением компьютерной морфометрии, что чрезвычайно важно с точки зрения достоверности и воспроизводимости полученных результатов. С применением дополнительного иммуногистохимического исследования оценена выраженность эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток эпителия почечных канальцев у пациентов с миеломной каст-нефропатией и острым повреждением почек 3 степени на основании экспрессии E-кадгерина, виментина и альфа-гладкомышечного актина, что позволило, впервые в мире, по совокупности данных разработать модель прогнозирования почечного ответа у данной группы пациентов.

Диссертантом отдельно охарактеризованы все патоморфологические изменения, часть из которых достоверно имеет прогностическую значимость для обратимости диализзависимого острого повреждения почек в дебюте множественной миеломы – распространенность фиброза интерстиция и тубулярной атрофии ( $p=0,001$ ), выраженность экспрессии E-кадгерина ( $p=0,006$ ). Также обозначено, что число цилиндров (патогномичный признак для миеломной каст-нефропатии) не влияло на почечный ответ и не различалось у пациентов с почечным ответом и без него при эффективной противомиеломной терапии (6,4 и 6,4;  $p=0,69$ ). Это подтверждает новые знания о природе формирования миеломной каст-нефропатии и основных механизмах



прогрессии почечного повреждения, связанного с воздействием моноклональных легких цепей на проксимальный отдел канальцев.

В ходе диссертационной работы впервые проведено сопоставление клинических данных и морфологических изменений в нефробиоптатах пациентов с одинаковой степенью тяжести острого повреждения почек. Кроме того, выявлены клинические особенности, влияющие на возможность получения почечного ответа – к ним были отнесены сопутствующие заболевания почек. Получено, что площадь фиброза интерстиция существенно больше при наличии данных за хроническую болезнь почек, чем при изолированной миеломной каст-нефропатии (30,6% и 22,6%;  $p=0,005$ ). Установлено что для улучшения функции почек обязательным является получение гематологического ответа на индукционную терапию первой линии. Кроме того, определено, что для пациентов с миеломной каст-нефропатией общепринятый временной интервал острого повреждения почек в 3 месяца существенно меньше. Поэтому в практических рекомендациях четко сформулировано, что терапия множественной миеломы должна быть начата в первый месяц от дебюта диализзависимого острого повреждения почек, а гематологический ответ должен быть получен за первые 4 курса индукционной терапии.

Дополнительно была разработана и запатентована методика количественного определения фиброза интерстиция в нефробиоптате методом компьютерной морфометрии у пациентов с миеломной каст-нефропатией (патент RU №2686846 С1, 2019 г), что позволило определить пороговое значение площади фиброза интерстиция (40%), которое соответствует терминальной стадии хронической болезни почек у данной группы пациентов. В ходе исследования получено, что у 33% пациентов в момент диагностики множественной миеломы имеет место не острое повреждение почек, а хроническая болезнь почек терминальной стадии.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы обусловлена важностью выявления клинических, морфологических и иммуногистохимических предикторов обратимости острого повреждения почек с потребностью в диализе вследствие миеломной каст-нефропатии на ранних этапах диагностики, с целью прогнозирования возможности почечного ответа на индукционную терапию множественной миеломы. Полученные данные могут быть учтены в выборе тактики противомиеломной терапии, с целью уменьшения токсичности препаратов, а также при долгосрочном планировании заместительной почечной терапии и выборе сосудистого доступа.

Достаточный объем материала и адекватно выполненные лабораторные методы исследования обеспечивают репрезентативность полученных результатов. Статистическая обработка данных выполнена на современном уровне, с использованием специализированных программ. Достоверность полученных данных и сделанных на основании этого выводов не вызывает сомнений.



По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, 6 тезисных сообщений, 2 патента на изобретение.

Автореферат диссертации имеет стандартное оформление, последовательная подача результатов и наличие достаточно полного иллюстративного материала в виде рисунков и таблиц, позволяет четко оценить данные выполненной научно-исследовательской работы. Принципиальных замечаний по смыслу выполненного исследования, обоснованности положений, выносимых на защиту, научной новизне, выбору методических подходов, выводов и практической ценности нет.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ от 01 октября 2018 года № 1168, а сам автор Казарина Евгения Валерьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 – гематология и переливание крови и 14.01.29 – нефрология.

Заведующая нефрологическим отделением №1 (патология трансплантированной почки) государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», врач нефролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук



**Артюхина Людмила Юрьевна**

« 19 » августа 2020 г

Подпись Л.Ю. Артюхиной подтверждаю:

ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»

123182, Москва, ул. Пехотная, д.3

Сайт: <https://52gkb.ru>;

Телефон: +7 (499) 196-39-36.



*Копиями подтверждаю  
директор ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ"  
А. С. Сидоров*

