

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,

д.м.н., профессор

А.В. Молочков



*Ю. Авдеева* 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» о научно-практической ценности 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 учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям по специальностям 14.01.21 – гематология и переливание крови и 14.01.29 – нефрология.

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с планами соответствующих отраслей науки**

Острое повреждение почек с потребностью в диализе вследствие миеломной каст-нефропатии – неотложное состояние, которое предусматривает интенсивное химиотерапевтическое воздействие, направленное на достижение как гематологического, так и почечного ответа. Однако у данной когорты пациентов индукционная терапия множественной миеломы сопровождается частыми осложнениями и высокой ранней летальностью. Ранее показано, что получение почечного ответа на терапию относится к независимым благоприятным факторам, повышающим общую выживаемость пациентов. Поиск как в клинических, так и морфологических прогностических факторов обратимости диализзависимого острого повреждения почек у пациентов в дебюте множественной миеломы не привел ученых к единому мнению. Известно, что улучшение функции почек наблюдают чаще при степени редукции опухоли, соответствующей критериям гематологического ответа, большое значение имеет раннее начало противоопухолевой терапии. По мнению ряда исследователей причины отсутствия почечного ответа при эффективности химиотерапии множественной миеломы, а также редкости полного восстановления функции почек скрыты в патоморфологических изменениях в почках в дебюте заболевания. Однако до сих пор не определено какие именно изменения в почках

определяют обратимость острого повреждения, потому что имеющиеся данные достаточно противоречивы, а результаты основаны, главным образом, на полуколичественной, т.е. визуальной оценке. Применение современных, в том числе иммуногистохимических исследований, позволило получить новые знания о патогенезе миеломной каст-нефропатии, однако, их клиническое значение не исследовано.

Можно полагать, что исследование морфологических изменений в почках современными методами и сопоставление с клиническими данными позволит получить ответы на поставленные вопросы.

В связи с вышеуказанным, диссертационная работа Казариной Е.В., посвященная выявлению клинических, морфологических и иммуногистохимических предикторов обратимости острого повреждения почек с потребностью в диализе вследствие миеломной каст-нефропатии, оценке частоты почечного ответа после индукционной терапии множественной миеломы, в зависимости от времени начала лечения, выраженности патоморфологических изменений в нефробиоптатах, разработке прогностических моделей восстановления функции почек, является своевременной и актуальной.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в Российской Федерации нефробиоптаты больных миеломной каст-нефропатией были изучены методом компьютерной морфометрии с применением иммуногистохимического исследования и определением эпителиальных и мезенхимальных маркеров. Впервые проведено сопоставление клинических данных и морфологических изменений в нефробиоптатах пациентов с одинаковой степенью тяжести острого повреждения почек. Модифицирована методика количественного определения фиброза интерстиция в нефробиоптате методом компьютерной морфометрии у пациентов с миеломной каст-нефропатией (патент RU №2686846 С1, 2019 г).

Автором диссертационной работы впервые в мире разработана и запатентована математическая модель прогнозирования почечного ответа у пациентов с миеломной каст-нефропатией, осложненной острым повреждением почек 3 степени с потребностью в диализе в дебюте множественной миеломы, на основании совокупности морфометрических данных, выраженности эпителиально-мезенхимальной трансформации и эффективности противоопухолевой терапии (патент RU №2721947 С1, 2020 г).

Полученные результаты важны для выбора тактики терапии пациентов с множественной миеломой и тяжелым острым повреждением почек в дебюте заболевания.

## **Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Разработанные подходы к диагностике клинических, морфологических и иммуногистохимических предикторов обратимости острого повреждения почек в дебюте множественной миеломы позволяют прогнозировать невозможность достижения почечного ответа с высокой точностью у 42% больных, даже при эффективности индукционной противоопухолевой терапии. С практических позиций острое повреждение почек и хроническая болезнь почек 5 стадии у больных множественной миеломой предусматривают различную интенсивность противоопухолевой терапии. Выявление прогностических факторов почечного ответа в дебюте заболевания позволит индивидуализировать лечение с целью снижения частоты осложнений и ранней летальности.

Автором даны четкие практические рекомендации по скринингу на содержание свободных легких цепей сыворотки у всех пациентов с острым повреждением почек для исключения множественной миеломы, временному интервалу начала противоопухолевой терапии, а также частоты оценки гематологического ответа. Представленные данные по критической площади фиброза интерстиция в нефробиоптате пациентов с миеломной каст-нефропатией доступны для широкого применения в практике врача нефролога, патоморфолога и могут быть интегрированы в практику врача гематолога.

### **Личный вклад автора**

Автор лично принимала участие в постановке цели и задач исследования, выполняла количественную компьютерную морфометрическую оценку расчета площади патоморфологических изменений в нефробиоптатах, проводила сбор и статистический анализ клинических, патоморфологических и лабораторных данных.

### **Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в диссертационной работе результатов и выводов**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы коллективами медицинских подразделений гематологического и нефрологического профиля для организации медицинской помощи пациентам с острым повреждением почек в дебюте множественной миеломы, а также при продолжении исследовательской работы в этом направлении. Данные полученные в ходе изучения, могут служить основой при разработке практических и методических рекомендаций. Материалы диссертации могут быть включены в курс лекционных занятий кафедр

нефрологии и гематологии для преподавания студентам, клиническим ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим курсы повышения квалификации и сертификационные циклы.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана в соответствии с установленными требованиями. Работа изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, клинической характеристики больных, результатов исследования и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Текст работы содержит 19 таблиц, 32 рисунка, 5 приложений. Список литературы включает 18 отечественных и 155 зарубежных источника.

В литературном обзоре отражены современные представления о патогенезе миеломной каст-нефропатии, обозначено ее место в структуре поражения почек при множественной миеломе. Подробно описаны значительные достижения в понимании биологии множественной миеломы и создании новых высокоэффективных препаратов, акцентировано внимание на неразрешенную проблему оптимальной терапии пациентов с тяжелым поражением почек. Проведен подробный анализ данных о имеющихся прогностических маркерах восстановления функции почек, как клинические, так и патоморфологические, описаны принципы и важность гистологической верификации диагноза.

Главы, посвященные характеристике пациентов, материалам и методам, содержат полную информацию о проведенной работе и позволяют составить исчерпывающее представление о пациентах и условиях исследования. Статистическая обработка данных выполнена на современном уровне, с использованием специализированных программ SAS 9.4 и SPSS Statistics 23.0.

В последующих главах приведены результаты диссертационной работы, проиллюстрированные клинико-статистическими данными, и их обсуждение, где проводится сопоставление собственных результатов и опубликованных ранее в отечественной и зарубежной литературе. Заключение охватывает весь объем исследования и выстраивает полученные данные в единую логическую схему. Выводы логично вытекают из результатов исследования и согласуются с поставленными целью и задачами. В завершении работы сформулированы практические рекомендации.

Написание диссертации и автореферата соответствуют требованиям ГОСТ Р 7.0.11.2011. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. М.:

Стандартинформ. – 2012. Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает ее суть, дает полное представление о самой диссертации.

### **Обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений.**

Исследование базируется на четком построении дизайна и анализе результатов обследования и лечения 42 пациентов, что определяет достоверность положений, выносимых на защиту. Методический уровень работы позволяет решить поставленные задачи. В диссертационной работе статистическая обработка полученных данных выполнена на современном уровне, с использованием специализированных программ и высокочувствительных статистических критериев. Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей, а полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. Основные результаты исследования докладывались на конференциях, в том числе с международным участием.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 6 тезисных сообщений (5 на русском языке и 1 постерный доклад на английском языке), 2 патента на изобретение.

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

### **Заключение**

Диссертация Казариной Евгении Валерьевны на тему: «Морфологические и иммуногистохимические предикторы обратимости острого повреждения почек с потребностью в диализе у пациентов с миеломной каст-нефропатией» является научно-квалификационной работой, в которой решен актуальный вопрос прогнозирования обратимости острого повреждения почек в дебюте множественной миеломы, что имеет важное значение для гематологии и нефрологии.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от

29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 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.

Отзыв обсужден на научной конференции сотрудников отделения клинической гематологии и иммунотерапии, а также кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

№ 08/05 от « 05 » августа \_\_\_\_\_ 2020 г.

Заведующая, ведущий научный сотрудник отделения  
клинической гематологии и иммунотерапии  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук  
129110; г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
mi\_69@inbox.ru  
+7 (495) 681-55-85

Т.А. Митина

Заведующий кафедрой трансплантологии,  
нефрологии и искусственных органов  
факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО  
МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор  
129110; г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
vatazin@yandex.ru  
+7(495) 684-54-53

А.В. Ватазин

Подпись ЗАВЕРЯЮ  
Ученый секретарь института  
К.М.Н. Куликов Д.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.  
Владимирского».

129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: [moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru)

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)