

## Отзыв

**кандидата медицинских наук Захаровой Елены Викторовны на диссертационную работу 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 14.01.21 – гематология и переливание крови и 14.01.29 – нефрология.**

Представленная диссертационная работа, посвященная сопоставлению морфо-иммуногистохимических и клинических характеристик миеломной каст-нефропатии у пациентов в дебюте множественной миеломы имеет большое научно-практическое значение как для врачей-гематологов, так и для врачей-нефрологов. В связи с тем, что миеломная каст-нефропатия (цилиндровая нефропатия) является не только самым частым вариантом парапротеин-обусловленного поражения почек при множественной миеломе, но и основной причиной острого повреждения почек с потребностью в диализе у данной группы пациентов, актуальность исследования не вызывает сомнений.

Известно, что независимость от гемодиализа является благоприятным прогностическим фактором у больных множественной миеломой, так как возможность избежать начала заместительной почечной терапии или прекратить диализное лечение увеличивает общую выживаемость и улучшает качество жизни этих пациентов. В дебюте множественной миеломы теоретическая оценка перспективы восстановления почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью затруднена, вместе с тем прогнозирование почечного ответа позволяет выбрать оптимальную тактику терапии в каждом конкретном случае, а также играет важную роль при выборе сосудистого доступа для проведения гемодиализа, то есть в решении вопроса о проведении заместительной почечной терапии через центральный венозный катетер или формировании артерио-венозной фистулы уже на ранних этапах лечения.

Цель и задачи настоящей работы корректно сформулированы. Автором представлены данные литературы, касающиеся механизмов почечного повреждения при множественной миеломе, результаты оригинального исследования в достаточной по объему группе из 42 пациентов, приведены адекватно выполненные лабораторные методы, а также обсуждение полученных результатов. Применяемые современные методы исследования и статистической

обработки адекватны, достоверность полученных данных и сделанных на основании этого выводов не вызывает сомнений. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и ясно сформулированы.

На основании проведенного автором исследования четко были выделены как клинические, так и морфо-иммуногистохимические прогностические факторы достижения почечного ответа у пациентов с множественной миеломой и острым повреждением почек 3 степени. Доказано, что редукция парапротеина, соответствующая критериям гематологического ответа – обязательное условие восстановления функции почек у пациентов с множественной миеломой. Кроме того, установлено, что почечный ответ наблюдается чаще, если лечение начато в первые 4 недели от диагностики острого повреждения почек, а сопутствующие хронические заболевания, ассоциированные с развитием хронической болезни почек, имеют значимое негативное влияние на частоту почечного ответа у пациентов с миеломной каст-нефропатией. Подробно охарактеризованы патологические изменения в нефробиоптатах при миеломной каст-нефропатии, причем это сделано с использованием современных компьютерных методик, позволяющих получить четкие количественные характеристики изменений. Показано, что в качестве морфологических маркеров можно использовать площадь фиброза интерстиция и экспрессию эпителиального маркера E-кадгерина, также важным для почечного ответа оказался факт обнаружения феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации эпителия почечных канальцев (у 84% пациентов), как основной мишени повреждающего действия моноклональных свободных легких цепей. Доказано, что отсутствие эпителиально-мезенхимальной трансформации является благоприятным прогностическим признаком в восстановлении функции почек.

Автором разработана и запатентована прогностическая математическая модель достижения почечного ответа у пациентов с миеломной каст-нефропатией. Показано, что при распространенности экспрессии иммуногистохимического эпителиального маркера E-кадгерина менее 10% и/или фиброза интерстиция более 40% от площади тубуло-интерстиция почечный ответ не будет достигнут с вероятностью 90% даже при эффективности бортезомиб-содержащих программ индукционной терапии. В диссертационной работе показано также, что при проведении обследования в дебюте основного заболевания обнаруживается уже 42% таких пациентов, что имеет существенное значение для клинической практики.

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.

Выводы диссертационной работы сформулированы корректно, логично следуют из описанных результатов и имеют важное значение для прикладной науки и клинической практике.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет, работа заслуживает положительной оценки. Замечания не имеющие принципиального значения, а скорее являющиеся пожеланиями в отношении корректности формулировок:

1. Термин «уремия» не является синонимом острого повреждения почек, а отражает клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие как острого повреждения почек 3 стадии, так и хронической болезни почек 5 стадии, и этим термином следует пользоваться более конкретно.
2. Классификации RIFLE и AKIN учтены в классификации KDIGO, а не наоборот, как это указано в работе.
3. Глобальный гломерулосклероз, тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз и артериосклероз являются не гистологическими признаками ХБП как таковой, а морфологическим субстратом далеко зашедших стадий ХБП. Так, например, у пациентов с болезнью минимальных изменений и ХБП С2 стадии указанные признаки отсутствуют.
4. Имеется ряд стилистических погрешностей и опечаток, затрудняющих восприятие смысла отдельных высказываний, особенно в разделе «Введение».

### **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», выполненная под руководством д.м.н. Рехтиной И.Г. и д.м.н. Столяревич Е.С., является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение важной и актуальной клинической задачи современной нефрологии и гематологии, и выполненной на высоком научном и методическом уровне. Таким образом, диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 года № 1168 «О

внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор, Казарина Евгения Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.21 – гематология и переливание крови и 14.01.29 – нефрология.

Заведующая нефрологическим отделением №24  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
Городская клиническая больница имени С.П. Боткина  
Департамента здравоохранения города Москвы,  
кандидат медицинских наук, врач-нефролог высшей категории,  
доцент кафедры Нефрологии и Гемодиализа РМАНПО,  
председатель Российского Диализного Общества,  
член исполнительного комитета Международного Общества Нефрологов

**Захарова Елена Викторовна**

ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ Москва,  
2-й Боткинский пр-д, 5, 10-й корпус, 2-й этаж  
Телефон: +7 (495) 945 17 56  
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Дата: 31.08.2020

Подпись Е.В. Захаровой подтверждаю:

Заместитель главного врача

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Городская клиническая больница имени С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы

по терапевтической помощи

доктор медицинских наук, профессор

**Сороколетов Сергей Михайлович**

ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ Москва,

125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Сайт: <https://botkinmoscow.ru/>

Телефон: +7 (499) 490-0303

