

## ОТЗЫВ

официального оппонента Мазурова Вадима Ивановича заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, главного научного консультанта, заведующего кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в диссертационный совет 21.1.025.01 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на диссертационную работу Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.27. Ревматология.

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа В.Р. Гороцкого посвящена актуальной проблеме современной медицины, поскольку направлена на изучение взаимосвязей и особенностей сочетанного течения таких иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена (БШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) со злокачественными лимфопротрофиеративными опухолями.

В современной клинической практике не так редко возникают ситуации, когда ИВРЗ становятся фоном для развития лимфоидных опухолей, что создает целый ряд проблем, связанных не только с ранней диагностикой этих заболеваний, но и выбором стратегии их лечения.

На основании анализа крупных регистров известно, что при некоторых ИВРЗ наблюдается повышенный риск развития определенных вариантов неходжкинских лимфом. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, остаются недостаточно изученными.

В последние десятилетия стало очевидно, что под маской синдрома Фелти может манифестировать лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз), который характеризуется нейтропенией и спленомегалией, что нередко ошибочно трактуется как внесуставные проявления серонегативного РА, протекающего в варианте синдрома Фелти. Случаи Т-БГЛ лейкоза с низкой опухолевой нагрузкой в периферической крови, являются особенно сложными в диагностическом плане и требуют использования современных молекулярных методов исследования для верификации опухолевого клона. При этом анти-В-клеточная терапия, в частности, использование ритуксимаба, показывает высокую эффективность при лечении РА и аутентичного синдрома Фелти, но практически не имеет точки приложения для терапии БГЛ лейкоза. В настоящее время отсутствует клинические

рекомендации для проведения дифференциальной диагностики между синдромом Фелти и Т-БГЛ лейкозом, ассоциированным с ревматоидным артритом, что обосновывает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику такого алгоритма, а также клинических рекомендаций ведения пациентов с сочетанием ИВРЗ и лимфоидных опухолей.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, посвященное комплексному изучению лимфоидных опухолей у пациентов с ИВРЗ, представляется чрезвычайно актуальным не только для более глубокого понимания теоретических взаимосвязей между этими группами заболеваний, но и для реальной клинической практики, направленной на своевременную диагностику и применение персонализированного подхода к лечению лимфопролиферативных опухолей у пациентов с ревматическими болезнями.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку они основаны на репрезентативной выборке, большой длительности исследования, применении современных диагностических методов, а также корректной статистической обработке данных. Исследование является ретроспективно-проспективным, охватывает 28-летний период (1996–2023 гг.) и включает 395 пациентов старше 18 лет.

Клинический набор материала проводился на базе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», что позволило минимизировать вероятность ошибочного ревматологического диагноза. Диагностика лимфоидных опухолей основывалась на комплексе иммунологических, цитогенетических и молекулярных технологий. Для морфологической оценки биопсийного материала привлекались ведущие российские, а в ряде диагностически сложных случаев и крупные немецкие морфологи. Специализированные исследования, необходимые для диагностики лимфоидных опухолей и ее характеристик, выполнены в лабораториях ведущих научных учреждений России, таких как ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Тщательность проведенных исследований и методологический подход позволил выявить ряд важных биологических особенностей лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Диссертация представлена в классическом стиле и изложена на 241 странице, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 403 источника, подавляющий процент из которых представлен зарубежными авторами. Работа содержит 34 таблицы и 35

рисунков, что облегчает восприятие материала, а также пять клинических случаев, каждый из которых объективизирует взаимосвязи ИВРЗ и лимфоидных опухолей.

Во введении традиционно представлены все необходимые разделы, не вызывающие замечаний.

В обзоре литературы приводятся современные представления о патогенетических механизмах развития лимфоидных опухолей при ревматоидном артрите, болезни Шегрена и системной красной волчанке, а также инициации системных аутоиммунных болезней у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Показана роль генетических факторов, факторов окружающей среды, применения терапевтических средств, неконтролируемой активности заболевания, приводящей к хроническому воспалению, а также инфекции в развитии гематологических опухолей у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Приводятся данные о том, что при РА наиболее часто встречается диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ). При этом показано, что Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, возможно, более тесно ассоциирован с РА, чем с ДВКЛ. Из внешних факторов развития лимфоидных неоплазий при РА показана роль метотрексата и вируса Эпштейна-Барр. Диссертант отразил высокий риск развития лимфоидных опухолей при болезни Шегрена, что подтверждается многими исследованиями отечественных и зарубежных авторов. У пациентов с БШ наиболее часто встречаются экстранодальный (MALT-лимфома) и нодальный варианты MZL и ДВКЛ. Не менее интересными являются сведения о частоте и нозологической принадлежности лимфоидных опухолей у пациентов с системной красной волчанкой, а также противоопухолевом эффекте препаратов гидроксихлорохина, являющиеся базисными средствами при лечении СКВ. И наконец, в данной главе достаточно подробно обсуждаются вопросы сочетания Т-БГЛ лейкоза и спорадического миозита с включениями, а также сочетание Т-БГЛ лейкоза с болезнью Шегрена.

В главе материалы и методы исследования представлены сведения о частоте встречаемости лимфоидных неоплазий у 395 пациентов с такими ревматическими заболеваниями как РА, ССД, БШ, СКВ, АС, ИВМ, первичным АФС, а также сочетаниями ССД с РА и ССД с ИВМ, проходившие лечение в НИИ ревматологии с 1996 по 2023 год. Обследование пациентов, помимо объективного исследования, включало подсчет больших гранулированных лимфоцитов периферической крови и дифференцированный подсчет клеток костного мозга, исследование иммунофенотипа лимфоцитов крови и костного мозга методом проточной цитофлуометрии, гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, цитогенетическое исследование методом FISH, молекулярные исследования с оценкой клональности Т- и В-лимфоцитов методом фрагментного анализа, исследование мутаций в гене

*STAT3*, а также методы статистической обработки полученного материала с помощью программного комплекса Statistica 10 for Windows и критерия Пирсона.

В 3 главе – материалы собственных исследований приводятся данные о том, что у 395 пациентов с различными ревматическими заболеваниями были диагностированы 402 лимфоидные опухоли, наиболее частыми из которых оказались Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов (96 случаев), а также экстранодальная лимфома маргинальной зоны и нодальный вариант лимфомы маргинальной зоны (231 случай). Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов был установлен у 18 пациентов с различными ревматическими заболеваниями. У 16 пациентов была диагностирована плазмоклеточная миелома и у одного экстраоссальная (экстаamedулярная) плазмоцитома с генерализованным поражением лимфатических узлов. Приведенные данные о высокой частоте Т-/NK-клеточных опухолей, составлявших примерно 25% от всех НХЛ, вероятно, было связано с тем, что в исследуемой когорте пациентов практически все Т-/NK-клеточные опухоли, за исключением одного случая, были представлены БГЛ лейкозом, который, ассоциирован с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Следует отметить, что у семи из 395 пациентов (2%) были диагностированы две лимфоидные опухоли.

Важным положением диссертационной работы является высокая частота выявления мутаций в гене *STAT3* у пациентов с БГЛ лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями, что может быть связано с включением пациентов с низким уровнем нагрузки мутантного аллеля (VAF) ( $< 1,5\%$ , но  $> 0,5\%$ ) в гене *STAT3*. Более того, Т-БГЛ лейкоз представлен диссертантом в качестве потенциального триггера развития ревматоидного артрита, а индекс пролиферативной активности  $Ki-67 \geq 40\%$  отнесен к возможным предикторам трансформации лимфомы маргинальной зоны в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. На основании результатов молекулярных исследований В.Р. Городецким впервые описан спленический вариант Т-БГЛ лейкоза и установлено, что селезенка является основным местом локализации опухолевых клеток при этом варианте лейкоза. Впервые установлено, что у 31% пациентов с Т-БГЛ лейкозом и ревматоидным артритом, лейкоз предшествует или манифестирует в течение первого года от дебюта ревматоидного артрита.

### **Теоретическая и практическая новизна результатов диссертационной работы**

Одна из составляющих научной ценности представленной работы заключается в том, что исследование выполнено в особой когорте пациентов, у которых было диагностировано две патологии: ревматическое заболевание и лимфоидная опухоль.

Прежде всего автором установлено, что среди лимфоидных неоплазий у пациентов с ревматическими заболеваниями в 75% случаев лимфоидные опухоли происходят из В-лимфоцитов, в то время как Т/NK-клеточные опухоли составляют 25% случаев. При этом

наиболее часто встречаются ассоциации РА с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов (69% случаев) и БШ с MALT-лимфомой слюнной железы (84% случаев). Эти данные имеют важное практическое значение, так как нацеливают внимание, как ревматологов, так и гематологов на своевременную диагностику лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями.

В диссертационной работе с использованием иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов впервые детально проанализированы и представлены биологические характеристики одного из наиболее агрессивных вариантов лимфоидной опухоли, развивающихся у пациентов с ревматическими заболеваниями – крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Автором диссертационного исследования установлено, что в подавляющем большинстве случаев (у 26 из 27 пациентов) крупноклеточная В-клеточная лимфома развивается после манифестации ИВРЗ в среднем через 19,5 года, причем 89% пациентов с этим вариантом лимфомы имели болезнь или синдром Шегрена.

Отдельного внимания заслуживает впервые проведенное исследование БГЛ лейкоза в когорте пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Насколько мне известно, это самая большая в мире когорта пациентов с БГЛ лейкозом и ревматическими заболеваниями. Основным проявлением БГЛ лейкоза была нейтропения (93% случаев). При этом установлено, что среди ревматических заболеваний БГЛ лейкоз наиболее часто ассоциирован с РА. В связи с этим трудно преувеличить практическую значимость впервые разработанного Городецким В.Р. алгоритма дифференциальной диагностики между синдромом Фелти и БГЛ лейкозом из Т-лимфоцитов у пациентов с РА. Этот алгоритм включает не только комплексное исследование периферической крови и костного мозга, но и высокочувствительные молекулярные методы для верификации опухоли, что помогает избежать диагностических ошибок, учитывая схожесть симптомов синдрома Фелти и БГЛ лейкоза у пациентов с РА.

Особый интерес представляют данные о том, что в группе пациентов с БГЛ лейкозом и РА, пациенты с мутацией в гене *STAT3* достоверно чаще позитивны по РФ ( $P = 0,011$ ) и АЦЦП ( $P = 0,017$ ) по сравнению с пациентами с диким типом гена *STAT3*.

Безусловным достижением работы стало выделение и всесторонняя характеристика нового варианта Т-клеточного БГЛ лейкоза, получившего название «спленический». Этот вариант характеризуется преимущественным поражением селезёнки без вовлечения или с минимальным вовлечением периферической крови и/или костного мозга, которое диагностируется лишь с использованием высокочувствительных молекулярных методов. Данный вариант лимфоидной опухоли описан впервые, что существенно расширяет наши представления о биологии лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом.

Важное научное и практическое значение имеет впервые установленные В.Р. Городецким данные о том, что у трети пациентов с Т-клеточным БГЛ лейкозом и РА, лейкоз предшествует или манифестирует в течение первого года после дебюта ревматоидного артрита. Это указывает на возможный триггерный эффект опухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов на развитие РА, что позволяет глубже понять механизмы взаимодействия иммунной системы и опухолевых процессов и, в перспективе, не только выявлять маркеры развития РА у пациентов с БГЛ лейкозом, но и разрабатывать персонализированную стратегию лечения таких пациентов.

По материалам диссертации опубликовано 46 печатных работ, из которых 15 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 17 научных статей в зарубежных журналах, индексируемых в базе данных MEDLINE, Web of Science и/или Scopus и приравненных или входящих в перечень журналов, рекомендуемых ВАК, а также пять глав в монографиях и девять научных тезисов.

Автореферат в полной мере отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе не возникает. Имеются отдельные стилистические погрешности.

В качестве дискуссии имеются три вопроса:

1. Может ли по вашему опыту (или литературным данным) ауθενтический синдром Фелти «трансформироваться» в лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов?

2. В алгоритме дифференциальной диагностики между синдромом Фелти и лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом в диссертационной работе вы не использовали результаты гистологического/иммуногистохимического исследования костного мозга, которые по данным литературы позволяют разграничить реактивное увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов от клональной экспансии этих клеток. В связи с чем это связано?

3. Триггером каких ревматических заболеваний (кроме ревматоидного артрита) по вашим данным (или данным литературы) может быть лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение крупной научной проблемы. Диссертационная работа демонстрирует высокий уровень научной и практической значимости, а также глубокий анализ проблемы. Принципиальных вопросов и замечаний к диссертационной работе нет.



## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

заслуженном деятеле науки РФ, докторе медицинских наук, профессоре, академике РАН Мазурове Вадиме Ивановиче по диссертации «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленной Городецким Вадимом Романовичем в диссертационный совет 21.1.025.01 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.27. Ревматология.

Фамилия, имя, отчество	Мазуров Вадим Иванович
Ученая степень, ученое звание, членство в академии	Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	3.1.18 (14.01.04) Внутренние болезни
Наименование организации места работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Структурное подразделение и должность	Главный научный консультант, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда
Адрес места работы	191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
Телефон	+7 (921) 951-71-88
Адрес электронной почты	maz.nwgm@yandex.ru

### Основные публикации по профилю оппонируемой диссертации за последние 5 лет

<p>1. Новые подходы к терапии аксиального спондилоартрита. Резолюция совета экспертов. Ли́ла АМ, <b>Мазуров ВИ</b>, Насонов ЕЛ, Лукьянов СА, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Клименко АА, Лапшина СА, Лукина ГВ, Королев МА, Древаль РО, Пчельникова ПИ, Шаталова НВ. Современная ревматология. 2024;18(3):134-139.</p>
<p>2. Эффективность и безопасность препарата VCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. Насонов ЕЛ, <b>Мазуров ВИ</b>, Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Клименко АА, Сомов ДВ, Лукьянов СА, Чудаков ДМ, Звягин ИВ, Британова ОВ, Королев МА, Абдулганиева ДИ, Кречикова ДГ, Кастанаян АА, Елисеева ЛВ, Самигуллина РР, Поварова ТВ, Антипова ОВ, Смакотина СА, Соболева ВН, Несмеянова ОБ, Плаксина ТВ, Сорока НФ, Виноградова ИБ, Ребров АП, Кропотина ТВ, Маслянский АЛ, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Пухтинская ПС, Морозова МА, Виндерская ГА. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):65-80.</p>

<p>3. Real-World Retention Rate, Effectiveness, and Safety of Netakimab in the Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis: First Year Results of the LIBRA Post-Registration Safety Study.</p> <p>Erdes S, <b>Mazurov VI</b>, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Grabovetskaya YY, Davidian SY, Kiryukhina NA, Epifanova OE, Masneva LV, Menshikova LV, Mironenko ON, Nikulenkova NE, Povarova TV, Poliatika AN, Samigullina RR, Sizikov AE, Totrov IN, Umnova IF, Usacheva JV, Chudinov AL.</p> <p>Dokl Biochem Biophys. 2024;518(1):382-392.</p>
<p>4. Efficacy and Safety of Levilimab in Combination with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: 56-Week Results of Phase III Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial SOLAR.</p> <p><b>Mazurov VI</b>, Nasonov EL, Lila AM, Korolev MA, Prystrom AM, Kundzer EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Plaksina TV, Antipova OV, Krechikova DG, Smakotina SA, Tciupa OA, Puntus EV, Raskina TA, Shilova LN, Kropotina TV, Nesmeyanova OB, Popova TA, Vinogradova IB, Dokukina EA, Plotnikova AV, Pukhtinskaia PS, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YN, Eremeeva AV, Lutckii AA.</p> <p>Dokl Biochem Biophys. 2024;518(1):403-416.</p>
<p>5. Response to netakimab in radiographic axial spondyloarthritis patients with different baseline C-reactive protein, sacroiliitis evaluated by MRI and peripheral joint involvement status: a post-hoc analysis of the ASTERA study.</p> <p><b>Mazurov VI</b>, Dubinina TV, Erdes S, Lapshina SA, Soroka NF, Kunder EV, Smirnov AV, Eremeeva AV, Zinkina-Orikhan AV, Morozova MA, Gaydukova IZ.</p> <p>Clin Exp Rheumatol. 2023;41(3):718-726.</p>
<p>6. Are the Goals of Therapy Achievable in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Upadacitinib in Real Clinical Practice?</p> <p>Amirdzhanova VN, Karateev AE, Pogozeva EY, Filatova ES, Samigullina RR, <b>Mazurov VI</b>, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Baranov AA, Grineva TY, Lila AM, Nasonov EL.</p> <p>Dokl Biochem Biophys. 2023;511(1):180-186.</p>
<p>7. Опыт успешного применения аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у пациенток с неблагоприятным прогнозом течения диффузной формы системной склеродермии.</p> <p><b>Мазуров ВИ</b>, Маслянский АЛ, Зоткина КЕ, Беневоленская СС, Моторин ДВ, Зарицкий АЮ, Василенко ЕА, Василенко АА, Титова АМ.</p> <p>Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):381–387.</p>
<p>8. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA.</p> <p><b>Мазуров ВИ</b>, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Крпотина ТВ, Плаксина ТВ, Несмеянова ОБ, Сорока НФ, Кундер ЕА, Докукина ЕА, Линькова ЮН, Кравцова НА, Пухтинская ПС, Еремеева АВ, Зинкина-Орихан АВ, Луцкий АА.</p> <p>Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):141-151.</p>
<p>9. Достижения и перспективы применения малых молекул в терапии ревматоидного артрита.</p> <p><b>Мазуров ВИ</b>, Беляева ИБ.</p> <p>Эффективная фармакотерапия. 2021; 17(7): 24–31.</p>

