

Отзыв официального оппонента
на диссертацию С.А.Терпигорева «Новые подходы к оценке течения и
прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Работа С.А.Терпигорева посвящена проблеме контроля за течением саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов, прогноза этого заболевания, выявлению причин его прогрессирования и исхода.

Непредсказуемость течения саркоидоза, различия в эффективности патогенетической иммуносупрессивной терапии и отсутствие прогностических алгоритмов существенно препятствуют успешному лечению этого заболевания. Решение этих задач тесно связано с необходимостью совершенствования способов оценки течения саркоидоза и дальнейшего изучения его патогенеза. Таким образом тема докторской диссертации С.А.Терпигорева оказывается безусловно актуальной.

Среди работ, посвященных изучению данных проблем, работа диссертанта выделяется широтой охвата и значительной глубиной проработки материала. Автором были сформулированы новые положения, относящиеся к фундаментальным вопросам теории развития воспалительной гранулематозной реакции при саркоидозе и формирования легочного фиброза. В работе сосредоточены результаты большого объема исследований, имеющих отношение к рентгенологии, иммунологии, патоморфологии, клинической и функциональной диагностики. Выводы диссертации оказываются исключительно важными и для практической медицины.

Соискателем проделана большая работа по подробному анализу различных компьютернотомографических паттернов, свойственных саркоидозу легких, что позволяет говорить о разработке рентгенсиотики саркоидоза. Автор предложил и реализовал в своей работе систему балльной оценки компьютернотомографических изменений легочной паренхимы. В своей работе он изучил возможности автоматического анализа показателя «плотности» легочной паренхимы на компьютерной томограмме (КТ) у больных с различными диффузными интерстициальными заболеваниями легких и убедительно показал, что этот метод не является достаточно надежным в оценке динамики изменений в легочной паренхиме и не может заменить работу специалиста-рентгенолога. Исходя из этого, автор логично продолжил исследование в направлении изучения различий экспертных мнений при оценке поражения легочной паренхимы на КТ, для чего привлек относительно недавно вошедший в клиническую практику метод каппа-статистики. Обосновав целесообразность согласования мнений трех экспертов по каждому выделенному компьютернотомографическому паттерну, автор оправданно заключает, что наилучшим методом слежения за динамикой компьютернотомографической картины при саркоидозе легких и внутригрудных лимфоузлов является анализ данных балльной оценки КТ-паттернов одним и тем же специалистом в течение всего времени обследования и лечения больного. Данный вывод имеет принципиальное значение для медицинской практики, и автор рекомендует применение данного способа оценки течения заболевания в практическом здравоохранении.

Проводя изучение цитограмм жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) у больных саркоидозом автор доказал, что уровень лимфоцитов БАЛ в ряде случаев не отражает активность текущего воспалительного процесса. Полученные данные имеют важное практическое значение, позволяя практикующему врачу не ориентироваться на число лимфоцитов в оценке

активности процесса. Исследовав отдельно и в различных сочетаниях влияние клинических, лабораторных, рентгенологических, функциональных параметров на прогноз заболевания, автор разработал прогностический алгоритм саркоидоза органов дыхания, указывая при этом на то, что среди функциональных параметров наиболее чувствительным предиктором прогрессирования заболевания оказывается диффузионная способность легких. Автором выделены важные в практическом отношении критерии. Указано, что при выраженной клинической активности частота выздоровления является наибольшей, а при «малых» признаках воспалительной активности шансы пациентов на выздоровление не повышаются, несмотря на то, что противовоспалительная терапия приводит к исчезновению этих симптомов у большинства пациентов. Сформулированный С.А.Терпигоревым прогностический алгоритм позволит еще до начала терапии выделить группу больных с неблагоприятной формой болезни и индивидуализировать подход к лечению.

Важным вкладом соискателя в изучение патогенеза саркоидоза явилось выявление роли циркулирующих моноцитов в формировании гормонорезистентности при этой патологии. Автор реализовал весьма сложную методику оценки чувствительности живых клеток к глюкокортикостероидам *in vitro*, а результаты этого исследования определили перспективу изучения взаимодействия иммунокомпетентных клеток *in vivo* при различных вариантах саркоидоза.

Следующим важным выводом соискателя было выявление особенности изменений цитокинового профиля при неблагоприятном течении саркоидоза. Проведенное автором исследование с использованием метода мультиплексного анализа убедительно показало, что смещение равновесия в сторону синтеза цитокинов Т-лимфоцитов хелперов 2 типа является проявлением изменения течения патогенетического процесса в сторону преобладания механизмов фиброобразования.

Большой по объему и глубине исследования оказалась морфологическая часть работы. Соискатель провел морфометрическую оценку толщины стенок легочных артерий малого калибра у больных саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией, доказав, что формирование легочной гипертензии при саркоидозе не является ранним признаком болезни и отличается от изменений при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких. Этим исследованием автор раскрыл особенности формирования структурных изменений в легочной ткани при саркоидозе, что имеет огромное научное значение для создания полноценной картины патогенеза заболевания.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов легочной ткани с окраской на гладкомышечный актин позволило автору данной работы доказать, что увеличение количества миофибробластов в легочной ткани является ранним проявлением фиброзообразующего потенциала и может использоваться в качестве прогностического критерия уже на этапе морфологической верификации диагноза. Данный вывод имеет несомненное практическое значение, позволяя решить задачу выявления ранних признаков неблагоприятного течения заболевания.

На основании сравнительной оценки результативности и переносимости различных методов инвазивной диагностики саркоидоза соискателем был сформулирован важный практический вывод о том, что с целью морфологической диагностики поражения легочной ткани при саркоидозе необходимо исследовать не менее 5 трансбронхиальных биоптатов легочной ткани. Определено место двухпортовой видеоторакоскопии в диагностике внутригрудного саркоидоза.

Диссертационная работа написана на 270 страницах по принятому традиционному плану, состоит из введения, 11 глав, включающих обзор литературы, методов исследования, характеристику больных, главы собственных исследований (каждая разделена на подглавы и резюмируется

обсуждением приведенных в ней результатов исследования), главу общего обсуждения полученных результатов. Завершают работу выводы, практические рекомендации и список литературы из 77 отечественных и 142 зарубежных источника.

Полученные данные подробно отражены в 55 таблицах и 57 рисунках, в том числе микрофотографии. Диссертация написана хорошим литературным языком в академической манере, логично и последовательно изложен весь материал, который легко воспринимается читателями.

В главе «Обзор литературы» автор подробно осветил и проанализировал современное состояние проблемы клинической, морфологической и рентгенологической диагностики саркоидоза, оценки активности текущего воспаления, роль клеток моноцитарно-макрофагальной системы в инициации, формировании и поддержании воспалительного иммунопатологического процесса, различные подходы к оценке тяжести болезни и ее лечению. Подробно рассмотрены важнейшие вопросы фиброобразования в легочной ткани при этом заболевании и различные осложненные варианты саркоидоза, в том числе развитие легочной гипертензии. Данная глава написана очень подробно и внятно, что позволяет говорить о высоком уровне подготовки соискателя, значительного интереса к решаемой проблеме и глубоком знании современного ее состояния.

Среди используемых автором методов исследования важное место заняли современные высокотехнологичные лабораторные и аппаратные методы, в частности – метод мультиплексного анализа, цитоморфометрия, морфометрия и иммуногистохимическое исследование образцов легочной ткани с оценкой толщины легочных артерий малого калибра и количества миофибробластов.

С.А.Терпигорев обследовал 187 больных саркоидозом, а также 39 больных с различными диффузными интерстициальными заболеваниями легких, что позволяет говорить о репрезентативности представленного

материала. В работе использован практически весь спектр статистических процедур, применяемых в медицине. Полученные в работе данные обоснованы, их достоверность не вызывает сомнения.

В главе, посвященной методам рентгенологического (в т.ч. компьютернотомографического) исследования при саркоидозе, автор оценивает результаты балльной оценки выраженности различных легочных паттернов и доказывает нецелесообразность использования метода автоматической обработки данных КТ для слежения за течением заболевания.

Одним из достижений работы является анализ различий экспертной оценки изменений в легочной ткани на КТ, что позволило сделать важные выводы о существовании индивидуальных особенностей трактовки получаемых данных и необходимости привлечения одного и того же эксперта для оценки динамики течения заболевания на протяжении времени наблюдения за пациентом. Данный вывод также имеет важное практическое значение.

Далее автор уточняет возможность оценки активности саркоидного воспаления по уровню лимфоцитов жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ). Он выявил значительные колебания показателя при саркоидозе легких, связанные с неравномерностью воспалительного процесса в легочной ткани. Это свидетельствует о недостаточно высокой надежности лимфоцитоза жидкости БАЛ в оценке активности текущего воспаления и не позволяет рекомендовать его для мониторинга течения заболевания, что несомненно важно для клинической практики.

В следующей части диссертации автор, суммируя предыдущие результаты, создает прогностический алгоритм саркоидоза и приводит клинический пример его использования, решая задачу оценки течения заболевания и его прогноза. В последующих главах С.А.Терпигорев сосредоточился на изучении патогенеза заболевания, что позволило ему

выявить причину формирования гормонорезистентности при этой патологии. Он использует современные лабораторные и морфологические исследования, которые позволяют выявить снижение чувствительности циркулирующих моноцитов к преднизолону, изменение синтеза Th2 цитокинов и увеличение количества миофибробластов в легочной ткани при неблагоприятном течении саркоидоза органов дыхания. Тем самым автор показал, что в основе формирования гормонорезистентности при саркоидозе лежат конкретные патогенетические механизмы.

В главе, посвященной изучению диагностической ценности трансбронхиальной биопсии при саркоидозе легких и анализу переносимости пациентами различных вариантов диагностической операционной биопсии легких и внутригрудных лимфоузлов, автор аргументированно доказал необходимость исследования не менее 5 биоптатов легочной ткани для надежной диагностики заболевания, а также лучшую переносимость и лучшие отдаленные последствия двухпортовой биопсии внутригрудного лимфоузла в сравнении с трехпортовой и открытой биопсией.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор оценивает полученные данные и объединяет их в единую концепцию, что говорит о целостности проведенного исследования. «Выводы» и «Практические рекомендации» логично следуют из полученных соискателем данных.

Столь масштабное исследование, предпринятое С.А.Терпигоревым, не может быть лишено ряда недостатков. К ним можно отнести различие в последовательности изложении материала в обзоре литературы и в главах собственных данных, отсутствие пояснений к некоторым таблицам в тексте. Целесообразно уточнить принцип балльной оценки выделенных паттернов для лучшего понимания его читателями, не являющимися специалистами в области рентгенологии. В пункте 5 раздела «Практические рекомендации», оценивая неблагоприятное прогрессирующее течение саркоидоза легких и

связывая его с большим количеством миофибробластов в межальвеолярных перегородках, необходимо,- а это важно для практикующего врача, было указать количественные критерии, тем более, что автор использовал бальную оценку выявленных изменений.

Эти недостатки не являются существенными, они не оказали влияние на полученный результат.

Таким образом, диссертация С.А.Терпигорева «Новые подходы к оценке течения и прогнозу саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов» является самостоятельным законченным трудом, в котором автор осуществил решение крупной научной проблемы оценки течения и прогноза данного заболевания, что имеет важное значение для медицины. Данная работа полностью соответствует п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «Положения о присуждении ученых степеней», а автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Рецензент

д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник
физиологического акушерского отделения

ГБУЗ МО МОНИИАГ

С.Р.Мравян