

## Отзыв официального оппонента

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

Саркоидоз относится к гранулематозным воспалительным заболеваниям неизвестной этиологии и характеризуется преимущественным поражением легких и внутригрудных лимфоузлов. Примерно в 5% случаев саркоидоз легких осложняется развитием медленно прогрессирующего легочного фиброза, а хроническая дыхательная недостаточность является одной из основных причин смерти от этого заболевания. Многообразие клинических вариантов саркоидоза, отсутствие универсальных критериев активности иммунопатологического процесса и тяжести функциональных нарушений, волнообразный характер течения заболевания и его непредсказуемость существенно затрудняет создание прогностических алгоритмов, которые важны для обоснования тактики ведения пациента и своевременного назначения патогенетической терапии.

В настоящее время приобретает важное значение и проблема гормонорезистентности при саркоидозе. Причины снижения чувствительности к глюкокортикостероидам при этой патологии остаются неясными; их выявление представляет не только научный интерес, но имеет важное практическое значение. Продолжается активный поиск методов предварительной оценки чувствительности к стероидам при различных воспалительных заболеваниях, в том числе – при саркоидозе. Вышеизложенное определяет несомненную актуальность темы настоящего диссертационного исследования.

Перед автором диссертации стояли весьма сложные задачи - разработка надежного способа объективного контроля за течением саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов, выделение факторов, имеющих наибольшую прогностическую значимость для этого заболевания, и создание алгоритма прогноза течения саркоидоза. Решение этих задач автор начал с разработки способа балльной оценки компьютернотомографических изменений легочной паренхимы, после чего приступил к изучению факторов, оказывающих влияние на течение и исход болезни. В

ходе исследования он выявил особенности развития иммунопатологического процесса у больных с различными клинико-рентгенологическими вариантами течения саркоидоза, исследовал особенности патоморфологических изменений в легочной ткани при саркоидозе, провел сравнительную оценку эффективности различных способов инвазивной диагностики саркоидоза.

Решение поставленных в диссертации задач потребовало привлечение современных лабораторных методов, включающих мультиплексный анализ циркулирующих цитокинов, интерференционную цитоморфометрию, иммуногистохимические и морфометрические исследования. Автор использовал компьютерные программы обработки изображения, а также изучил степень согласованности экспертных мнений в оценке компьютернотомографических данных с расчетом коэффициента Кендалла. Подобный подход свидетельствует о высоком уровне научного исследования, а также о понимании автором важности объединения усилий специалистов различных направлений медицины для достижения цели работы.

Соискателем было обследовано 187 пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов и 39 больных с различными диффузными интерстициальными заболеваниями легких, что является достаточно большой выборкой и позволило получить достоверные результаты. Морфологическая часть включала исследование биоптатов легочной ткани 26 пациентов с саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией. В работе использовались все основные методы статистического анализа. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения.

Работа написана на 270 страницах, построена по традиционному типу: состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, характеристики больных, данных собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В конце каждого раздела, посвященного результатам собственных исследований, автор анализирует полученные результаты. Работа достаточно подробно иллюстрирована 55 таблицами и 57 рисунками.

В главе "Введение" автор обосновывает необходимость совершенствования существующих методов оценки течения саркоидоза, ранней диагностики неблагоприятного развития заболевания, заостряет внимание на участии клеток

моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе заболевания, необходимости одномоментного анализа спектра цитокинов для оценки активности воспалительной реакции, выявления ранних маркеров легочного фиброза и легочной гипертензии при этой патологии.

В обзоре литературы автором проанализированы данные 77 отечественных и 142 зарубежных источника. Положительность изложенного материала свидетельствует о глубоком знании соискателем изучаемого вопроса, а также об умении критически анализировать результаты научных исследований.

В главе «Методы исследования» автор достаточно подробно представил характеристику используемых методов, среди которых важное место занимает балльная оценка степени выраженности патологических компьютернотомографических паттернов в легочной паренхиме, анализ усредненных плотностных КТ характеристик легочной паренхимы, оценка степени конкордантности экспертных мнений при анализе данных КТ, цитоморфометрия моноцитов периферической крови, мультиплексный анализ уровня циркулирующих цитокинов, гистоморфометрия легочных артерий и иммуногистохимические исследования (определение количества и локализации миофибробластов в легочной ткани и оценка толщины стенок легочных артерий малого калибра). Использование этих методов позволило автору получить новые характеристики болезни и успешно решить поставленные в диссертации задачи. Вместе с тем, представляется целесообразным привести дополнительные примеры и поясняющие иллюстрации к методу оценки плотностных характеристик легочной паренхимы, что позволит улучшить восприятие материала читателем.

В главе «Характеристика больных» представлена подробная клиническая характеристика обследованных пациентов. В качестве рекомендаций – желательно заключить представленные результаты в резюме, подводящим итог проведенного анализа.

Следующие главы посвящены результатам собственных исследований. В них содержится обширный фактический материал, посвященный анализу различных рентген-компьютернотомографических изменений легочной паренхимы при саркоидозе, исследование надежности методов определения воспалительной активности и тяжести заболевания, анализу информативности и переносимости различных методов инвазивного обследования. Полученные данные позволили разработать алгоритм прогноза течения заболевания, применение которого было продемонстрировано на клиническом примере. Хочется отметить большой объем работы, проделанной автором, четкость формулировок и скупозный анализ полученных данных, однако для лучшего восприятия материала,

желательно часть таблиц представить в виде рисунков.

Используя метод цитоморфометрии, позволяющий анализировать параметры живых нефиксированных клеток до и после инкубации их с преднизолоном, автор убедительно показал что одной из причин прогрессирования болезни является снижение чувствительности моноцитов периферической крови к глюкокортикостероидам, что приводит к персистированию гранулематозного воспаления, несмотря на применение патогенетической терапии. Разбирая особенности воспалительной реакции при данной патологии, соискатель сделал еще один важный вывод: изменение характера течения болезни в сторону преобладания процессов легочного фиброза происходит на фоне цитокинового сдвига в сторону Th2 спектра, что является исключительно важным дополнением к существующей на настоящий момент концепции патогенеза саркоидоза. Данный вывод имеет не только научное, но и практическое значение, позволяя упростить методику оценки изменений цитокинового профиля при прогрессирующем течении саркоидоза: исследования соотношения концентрации интерлейкина-2 к интерлейкину-4 имеет определяющее значение для выявления тенденций течения болезни.

Столь объемное исследование автор дополнил изучением морфологических изменений в легочной паренхиме при различных вариантах течения болезни. Он провел анализ распределения миофибробластов в легочном интерстиции и показал, что увеличение числа клеток этого типа с появлением их в межальвеолярных перегородках является одним из ранних маркеров прогрессирующего легочного фиброза и неблагоприятного течения заболевания. Учитывая то, что врач обычно располагает биоптатом легочной ткани, полученным с целью морфологической верификации диагноза, автор с позиции доказательной медицины указывает на важность проведения такого иммуногистохимического исследования, позволяющего в дальнейшем решить вопрос о необходимости назначения или смены патогенетической терапии, что имеет несомненное практическое значение.

Изложенные соискателем теоретические доводы о возможности развития структурного ремоделирования стенок легочных артерий малого калибра при саркоидозе были проверены в ходе настоящего исследования. Сравнивая толщину стенок легочных артерий в биоптатах легочной ткани, автор пришел к важному выводу об отсутствии признаков раннего формирования легочной гипертензии при этом заболевании, в то время как при неспецифической интерстициальной пневмонии такие изменения были обнаружены. Данная часть работы также являлась поисковой, и автор получил результаты, которые вносят исключительно важный вклад в развитие знаний о патогенезе легочного

фиброза при саркоидозе и других диффузных интерстициальных заболеваниях легких.

Помимо упомянутых ранее недостатков данной работы следует указать и на необходимость более подробного освещения вопроса критериев функциональной респираторной недостаточности при саркоидозе, а также необходимость детализирования особенностей профессионального маршрута у пациентов, имеющих производственные вредности. Указанные недостатки не являются существенными и не оказали влияния на общий итог диссертации.

Таким образом, диссертация С.А.Терпигорева «Новые подходы к оценке течения и прогнозу саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов», является законченным самостоятельным исследованием, результаты которого позволяют решить крупную научную проблему оценки течения и прогноза при саркоидозе и вносят значительный вклад в развитие 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,  
руководитель отделения гастроэнтерологии  
и гепатологии ГУ НИИ питания РАН

В.А.Исаков