

Заключение диссертационного совета Д.208.123.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) по диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 16 мая 2014 г. № 2 о присуждении Терпигореву Станиславу Анатольевичу, гражданину РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Новые подходы к оценке течения и прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов» по специальности 14.01.04 - внутренние болезни принята к защите 01 ноября 2013 г., протокол № 16 диссертационным советом Д.208.123.01 на базе ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70, приказ о создании № 2059-2006 от 05 октября 2009 г.

Соискатель Терпигорев Станислав Анатольевич 1971 года рождения защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук “Эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов при нетяжелой бронхиальной астме” в 2003 году в диссертационном совете Д 215.009.02, созданном на базе Государственного образовательного учреждения последипломного образования «Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации», работает в должности доцента кафедры терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, заведующим отделением профпатологии и ВТЭ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Диссертация выполнена в кардиопульмонологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Палеев Филипп Николаевич, директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Официальные оппоненты:

Степанян Игорь Эмильевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ЦНИИ Туберкулеза» РАМН;

Исаков Василий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН;

Мравян Сергей Робертович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник физиологического акушерского отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова (г. Москва) в своем положительном заключении, подписанном Задионченко Владимиром Семеновичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры терапии и семейной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова, указала, что диссертация С.А.Терпигорева «Новые подходы к оценке течения и прогнозу саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема оценки течения и прогноза данного заболевания, что имеет важное значение для медицины. Внедрение результатов работы вносит значительный вклад в развитие здравоохранения. Диссертационная работа С.А.Терпигорева полностью соответствует всем требованиям п.9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Соискатель имеет 45 печатных работ по теме диссертации, в том числе 18 печатных работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, а также 2 патента на изобретения: № 2382364 «Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами» и № 2423701 «Способ оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе». В опубликованных работах полностью отражены положения диссертационного исследования. Соискатель был автором или соавтором работ, характеризующихся высоким научным и методическим уровнем, глубиной изучения исследуемого материала, оригинальностью и достоверностью выводов. Наиболее значительные из них следующие:

1. Терпигорев С.А., Палеев Ф.Н. Прогностические факторы течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов // Альманах клинической медицины. – 2012. - №26. - С. 16-20.
2. Терпигорев С.А., Дуброва С.Э., Сташук Г.А. Интерпретация компьютернотомографической картины при саркоидозе легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. - №5. - С. 10-15.
3. Терпигорев С.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Яздовский В.В., Москалец О.В., Палеев Ф.Н. Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких // Терапевтический архив. – 2013. - №3. - С. 23-27.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от доцента кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова кандидата медицинских наук Е.В.Болотина; от заведующего кафедрой пульмонологии ФПДО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, профессора, доктора медицинских наук А.Г.Малявина. В отзывах указывается актуальность темы диссертации, большой объем проведенных исследований, достоверность и важность полученных результатов,

позволивших решить задачи оценки течения и прогноза саркоидоза органов дыхания, выявления причин резистентности к глюкокортикостероидной терапии и определения оптимального способа инвазивной диагностики этого заболевания. Отмечен ряд недостатков работы, которые не повлияли на ее окончательный результат. К ним относились отсутствие объяснения исчезновению у ряда пациентов на КТ ретикулярных затемнений, низкой результативности трансбронхиальных биопсий и влиянию КТ паттерна «матовое стекло» на неблагоприятное течение саркоидоза легких, а также отсутствие данных по развитию осложнений стероидной терапии, наличию фоновых заболеваний у больных с неспецифической интерстициальной пневмонией и расчета информативности операционных методов диагностики саркоидоза. Были высказаны непринципиальные замечания по оформлению текста диссертации и рекомендации более подробного освещения особенностей профессионального маршрута пациентов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким уровнем компетенции в области тематики диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан новый метод анализа изменений в легочной ткани на КТ с использованием балльной характеристики компьютерно-томографических паттернов (узелковых затемнений, «матового стекла», ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция, консолидаций, нарушения легочной архитектоники), повышающей точность оценки патологии легочного рисунка при саркоидозе и оказавшийся более надежным, чем метод автоматизированной обработки изображения для оценки течения заболевания;

- выявлены новые закономерности между морфофункциональными характеристиками циркулирующих моноцитов и активностью воспаления при саркоидозе. Доказана связь фазового диаметра, периметра и площади моноцитов с хорошим результатом патогенетической терапии;
- разработана новая научная концепция прогрессирования саркоидоза вследствие раннего формирования легочного фиброза и низкой чувствительности клеток моноцитарно-макрофагальной системы пациента к глюкокортикостероидам. Оценка реакции моноцитов периферической крови на преднизолон *in vitro* позволила выявить новые закономерности между чувствительностью этого типа клеток и эффективностью стероидной терапии больных саркоидозом: у стероидчувствительных больных значения фазовой высоты до и после инкубации оказались 1.97 ± 0.09 и 2.1 ± 0.13 мкм, соответственно, $p < 0.03$), тогда как отсутствие увеличения фазовой высоты моноцитов после инкубации их с преднизолоном ассоциируется с резистентностью пациентов к терапии системными кортикостероидами. Доказана связь между увеличением количества миофибробластов в легочной ткани и неблагоприятным прогрессирующим течением саркоидоза;
- получены новые данные о том, что неравномерность воспалительного процесса в легочной ткани при саркоидозе оказывает значительное влияние на показатель лимфоцитоза жидкости бронхоальвеолярного лаважа, свидетельствующие о ненадежности этого параметра для оценки активности текущего воспаления;
- доказана перспективность измерения уровней цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИНФ-гамма) и Th2 (ИЛ-1 бета, ИЛ-4, ИЛ-6, антагониста рецепторов к ИЛ-1) профилей в крови для выявления пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза органов дыхания. Повышение уровня Th-2 спектра цитокинов при одновременном снижении

концентрации цитокинов Th-1 спектра ассоциируется с формирующимся легочным фиброзом.

- показано, что развитие легочного фиброза при саркоидозе проявляется увеличением соотношения индекса ИЛ4/ИЛ2 в сыворотке крови (у больных без фиброза $88.2 \pm 28.6\%$, у пациентом с легочным фиброзом $326.4 \pm 122.6\%$, $p=0.002$);
- для практического применения результатов исследования разработан прогностический алгоритм течения саркоидоза, позволяющий предсказать выздоровление или персистирование болезни в течение 4 лет с точностью до 94.5%;
- выявлены новые закономерности между показателем информативности трансбронхиальной биопсии легочной ткани, количеством взятых биоптатов и выбора области биопсии легкого по данным КТ исследования. Информативность трансбронхиальной биопсии не зависит от рентгенологической стадии болезни и при оценке пяти биоптатов достигает 91%. Увеличение числа биоптатов более пяти повышает риск пневмоторакса;
- установлена связь между степенью выраженности одышки и боли в послеоперационном периоде и способом операционной биопсии легочной ткани и внутргрудных лимфоузлов. Метод двухпортовой торакоскопии оказывается оптимальным для биопсии внутригрудного лимфоузла.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что его результаты:

- доказывают роль клеток моноцитарно-макрофагальной системы в формировании и поддержании воспалительного процесса при саркоидозе, а также в реализации противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов при этой патологии;
- доказывают, что развитие легочного фиброза при саркоидозе происходит в условиях изменения функциональной активности разных

- типов Т-лимфоцитов хелперов. Преобладание функциональной активности Т-хелперов 2 типа сопровождается развитием легочного фиброза при саркоидозе;
- позволили изучить связь между количеством миофибробластов в легочной ткани и исходом саркоидоза: увеличение медианы числа миофибробластов более 50 в поле зрения микроскопа при увеличении (x 400) и появление миофибробластов в межальвеолярных перегородках служит ранним маркером формирующегося легочного фиброза и неблагоприятного прогноза заболевания;
 - позволили установить отсутствие признаков ремоделирования легочного микрососудистого артериального русла при саркоидозе, протекающем без признаков легочного фиброза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработан и внедрен в практику работы отделения кардиопульмонологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского способ балльной оценки компьютерно-томографических паттернов для надежной и точной оценки динамики течения саркоидоза органов дыхания;
- определены перспективы практического использования исследования соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 и уровня ИНФ- γ в периферической крови для оценки прогноза болезни;
- создан способ предварительной оценки чувствительности пациентов саркоидозом к глюкокортикостероидной терапии по данным морфофункционального исследования клеток крови с оценкой их реакции на преднизолон *in vitro* (патент на изобретение № 2382364 “Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами”);

- разработан способ выявления ранних гистологических признаков легочного фиброза по количеству миофибробластов и особенности их локализации в легочном интерстиции (подана заявка на патент № 2013151594/15);
- разработан прогностический алгоритм саркоидоза органов дыхания, учитывающий исходные клинико-функциональные критерии болезни, балльную оценку компьютернотомографических паттернов и их динамику через год.

Оценка достоверности результатов исследования выявила согласованность разработанного прогностического алгоритма с принятой в настоящее время тактикой ведения пациентов, страдающих саркоидозом органов дыхания. Исследование проведено с применением сертифицированного оборудования, использованы общепринятые клинические, лабораторные, функциональные, морфологические и рентгенологические методы, а также современные методы статистической обработки полученных данных. Результаты иммунологических исследований получены с использованием стандартных лабораторных наборов с известным числом определяемых значений и пределами чувствительности измерений. Установлено качественное совпадение авторских результатов оценки изменений цитокинового профиля при формировании легочного фиброза с данными исследований других авторов.

Личный вклад соискателя состоит в разработке концепции и дизайна исследования, непосредственном участии в сборе данных, их обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, клиническом обследовании и лечении пациентов. Автором проводилась морфометрическая оценка ремоделирования легочного артериального микрососудистого русла при саркоидозе и неспецифической интерстициальной пневмонии, а также подготовка основных публикаций по результатам выполненной работы.

На заседании 16 мая 2014 года диссертационный совет принял решение присудить Терпигореву С.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук (по специальности 14.01.04 – внутренние болезни — 8 человек) из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

В.П.Тюрин

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

С.А.Матвеев

Дата оформления заключения 16 мая 2014 года