

Отзыв официального оппонента

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

Актуальность избранной темы

Саркоидоз является заболеванием с преимущественным поражением органов дыхания и характеризуется непредсказуемым течением. С одной стороны, возможность спонтанной регрессии служит обоснованием для выжидательной тактики и отказа от раннего назначения длительного лечения, способного вызвать многочисленные нежелательные эффекты. С другой – вариабельность продолжительности периода сохранения активности саркоидоза, резистентность к противовоспалительной терапии и возможность формирования распространённого фиброза лёгких, дыхательной недостаточности и лёгочной гипертензии в исходе заболевания у части пациентов – затрудняют определение оптимальной схемы и продолжительности лечения. Характер течения саркоидоза, как правило, невозможно определить в начале заболевания, поэтому поиск ранних предикторов неблагоприятного течения саркоидоза, которые позволили бы своевременно выявлять тенденцию патологического процесса к формированию легочного фиброза является важной нерешённой научной проблемой.

Таким образом, работа С.А.Терпигорева, посвященная поиску новых методов оценки течения саркоидоза органов дыхания и выявлению наиболее значимых для этого заболевания прогностических факторов, является безусловно актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и логично. Полученные результаты основаны на достаточном количестве наблюдений: проведено обследование 187 пациентов с саркоидозом органов дыхания. Работа выполнена на современном методическом уровне, среди использованных методов оценка широкого спектра циркулирующих цитокинов, компьютерная цитоморфометрия, иммуногистохимические исследования, а также гистоморфометрия. Для обработки полученных результатов использован широкий спектр статистических процедур, проведенных с учетом международных методологических требований. Выводы содержат ответы на поставленные задачи, их достоверность не вызывает сомнений.

Диссертационная работа изложена на 270 страницах, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и характеристики больных, 7 глав с данными собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 77 отечественных и 142 зарубежных источника. В диссертации 55 таблиц и 57 рисунков (в том числе – микрофотографии), подробно иллюстрирующих полученные данные. Следует отметить логичность и последовательность изложения материала, что позволяет легко в нем ориентироваться и понять точку зрения автора.

Среди трудов, посвященных вопросам прогноза и мониторинга течения саркоидоза органов дыхания, работа соискателя выделяется тем, что в ней интегрированы результаты оценки широкого спектра рентгенологических, клинических, функциональных, иммунологических и морфологических

параметров. Решение поставленных в диссертации задач было успешно осуществлено на основе использования мультидисциплинарного подхода в результате объединения усилий рентгенологов, хирургов, пульмонологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики, патоморфологов.

Автор обосновывает необходимость раннего выявления неблагоприятного течения саркоидоза органов дыхания и предлагает разработанный им прогностический алгоритм, применение которого позволяет выделить группу пациентов с риском прогрессирования саркоидоза. На основании анализа причин прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания автор показал, что такой вариант болезни сопряжен с резистентностью клеток моноцитарно-макрофагальной системы к глюкокортикостероидам и ранним формированием лёгочного фиброза.

Знакомство с обзором литературы создаёт впечатление о глубоком знании соискателем изучаемой проблемы и умении критически анализировать данные литературы. Автор тщательно и подробно рассмотрел различные рентгенологические и компьютернотомографические проявления саркоидоза органов дыхания. Подробно рассмотрены важнейшие вопросы, связанные с особенностями патогенеза, формирования лёгочного фиброза и развития лёгочной гипертензии при саркоидозе. Приведены данные литературы о роли клеток моноцитарно-макрофагальной системы в инициации и развитии заболевания, реализации ответа на глюкокортикостероиды при этой патологии. Подробно освещено и современное состояние проблемы оценки активности текущего гранулематозного воспаления и определения тяжести его течения. Автор уделит большое внимание особенностям морфологических изменений в лёгочной ткани при различных формах болезни, проблемам информативности и диагностической ценности материала, получаемого при биопсии лёгочной ткани, а также осложнениям инвазивных процедур, обосновав необходимость сравнения различных методов биопсии при саркоидозе органов дыхания.

Автор обосновал высокую информативность балльной оценки выделенных им компьютернотомографических синдромов для объективной оценки динамики изменений в лёгких и провел её сравнение с результатами автоматической обработки компьютернотомографического изображения лёгочной ткани при саркоидозе. Полученные данные позволили автору сделать вывод о преимуществе балльной оценки компьютернотомографических паттернов и недостаточной надежности автоматизированного метода для определения прогноза и оценки динамики изменений в лёгких при саркоидозе.

Применение прогностического алгоритма, разработанного автором на основе результатов лучевой, функциональной диагностики, исследования чувствительности циркулирующих моноцитов больных к преднизолону *in vitro* методом лазерной компьютерной фазовой морфометрии, оценки количества миофибробластов в легочном интерстиции, позволило с большой точностью определять пациентов с неблагоприятной тенденцией развития саркоидоза, у которых глюкокортикостероидная терапия оказывалась недостаточно эффективной. Неблагоприятное течение саркоидоза может определяться стойкостью воспалительного процесса вследствие снижения чувствительности циркулирующих моноцитов к глюкокортикостероидам. Данное положение было доказано результатами оценки чувствительности моноцитов периферической крови к глюкокортикостероидам *in vitro*. Кроме того, автор провёл оценку широкого спектра цитокинов крови у больных с различным течением саркоидоза. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что резистентность к глюкокортикостероидам при саркоидозе связана не только с сохраняющейся активностью моноцитов периферической крови, но и с преобладающим синтезом Т-лимфоцитами хелперами Th2 спектра цитокинов.

Результаты иммуногистохимических и морфометрических исследований биоптатов легочной ткани у больных с неблагоприятным

течением саркоидоза дали автору основание сделать вывод о том, что увеличение количества миофибробластов в лёгочной ткани является одним из ранних признаков неблагоприятного течения саркоидоза и тенденции фиброобразования лёгочной ткани. Данный вывод позволяет рекомендовать исследование уровня миофибробластов в лёгочной ткани при саркоидозе в качестве прогностического показателя для клинической практики.

Таким образом, научная новизна данной работы заключается в том, что автор впервые провел анализ степени расхождения мнений специалистов по лучевой диагностике в оценке патологических компьютернотомографических паттернов, впервые разработал алгоритм прогноза течения саркоидоза органов дыхания, включающий степень выраженности различных компьютернотомографических паттернов, отражающих особенности поражения лёгочной паренхимы при этом заболевании. Автор впервые осуществил одномоментное исследование широкого спектра цитокинов Th1 и Th2 профиля, при различных вариантах течения саркоидоза органов дыхания и изучил реакцию циркулирующих моноцитов крови на инкубацию с преднизолоном *in vitro*.

Применение результатов исследования позволит обосновать выбор оптимального способа получения материала для морфологической верификации саркоидоза, осуществлять более эффективный контроль за его течением и прогнозировать эффективность глюкокортикостероидной терапии.

Материалы диссертации С.А. Терпигорева опубликованы в 45 печатных работах, из них 18 – в журналах, рекомендованных ВАК, получены 2 патента на изобретения.

Вопросы и замечания

В процессе ознакомления с настоящей работой возникли следующие вопросы.

1). С какой целью автор проводил сравнительный анализ изменений в биоптатах лёгочной ткани у пациентов с саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией?

2). Какова была природа неспецифической интерстициальной пневмонии у 39 включённых в работу пациентов?

3). Почему, анализируя информативность трансбронхиальной биопсии лёгкого в зависимости от числа полученных биоптатов и сравнивая переносимость различных методик торакоскопической биопсии в главе 10, автор не сравнил информативность указанных методов?

Вопросы 1 и 2 возникли в связи с тем, что автор проводит сравнение разных по природе патологических процессов: в основе саркоидоза лежит гранулематозное воспаление неизвестной природы, в то время, как неспецифическая интерстициальная пневмония чаще всего ассоциируется с системными заболеваниями соединительной ткани и характеризуется лёгочным васкулитом без гранулематозной реакции. С учётом вышеизложенного анализ показателей в смешанных группах пациентов, представленный в таблице 49 и на рисунке 47 представляется некорректным. Вместе с тем, результатов анализа патологических изменений в лёгких у пациентов с различными вариантами течения саркоидоза вполне достаточно для получения достоверных выводов.

Вызывает возражение авторская формулировка практической значимости работы, которая *«заключается в углублении знаний о патогенетических механизмах прогрессирования саркоидоза органов дыхания, формировании легочного фиброза и резистентности к противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами при этом заболевании»*, что более применимо в отношении научной новизны исследования.

Указанные недостатки не являются существенными и не снижают научной и практической ценности работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Станислава Анатольевича Терпигорева «Новые подходы к оценке течения и прогнозу саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы – оценки течения и прогноза саркоидоза органов дыхания, 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.

Степанян Игорь Эмильевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской Академии медицинских наук, 107564, г.Москва, Яузская аллея, 2, тел. 8(499)7859031, e-mail: drstepanyan@mail.ru



Подпись проф. И.Э.Степаняна заверяю

Учёный секретарь
ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН д.м.н.
А.В.Папков

