

## **ОТЗЫВ**

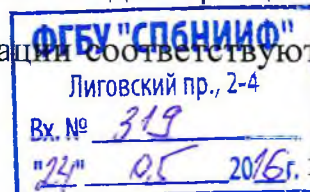
**официального оппонента на диссертацию Белокурова Максима Андреевича «Информативность иммунологических тестов в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и туберкулеза легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16- фтизиатрия**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Актуальность исследования, проведенного Белокуровым М.А., обусловлена возрастающей распространенностью саркоидоза органов дыхания. Несмотря на широкое использование современных методов обследования, диагностика саркоидоза органов дыхания по-прежнему представляет большие трудности. Диагностические ошибки встречаются в 40-60% случаев. Появление новых иммунологических тестов, применяемых при диагностике туберкулеза, антигенами которых являются специфичные для микобактерий туберкулеза белки ESAT-6 и CFP-10, показали свою высокую специфичность и чувствительность. Однако, они не нашли обоснованного применения при проведении дифференциальной диагностики между туберкулезом без бактериовыделения и саркоидозом легких, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования. Совершенствование методов дифференциальной диагностики этих заболеваний с использованием новых иммунологических методов и стало целью данного исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности фтизиатрия. Степень обоснованности подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы. Автор корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Все научные положения, представленные в диссертации, четко аргументированы и обоснованы. Выводы диссертации соответствуют



поставленным задачам, сформулированы четко, имеют несомненное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены достаточно конкретно и могут служить руководством в клинической практике врачей – фтизиатров, терапевтов и других специалистов, сталкивающихся с проблемой диагностики туберкулёза и саркоидоза. Результаты, полученные в работе, представляются достоверными. Общее число больных 176 человек позволило автору получить статистически значимые результаты. Помимо грамотного, адекватного математического анализа, ценным представляется и качественный анализ диссертантом полученных данных с их глубоким клинико-патогенетическим осмыслением.

### **Достоверность и научная новизна исследования**

Диссертационная работа основана на анализе результатов обследования достаточного числа пациентов. Хорошо продуман дизайн исследования. Научная новизна исследования сформулирована в работе чётко и представлена в аргументированной доказанности информативности современных иммунологических тестов и клинико-рентгенологических исследований, проведенных автором при дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Автором установлена высокая информативность кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР), представляющим собой специфичный для микобактерий туберкулёза рекомбинантный белок ESAT6-CFP10, и двух лабораторных тестов для диагностики туберкулезной инфекции, основанных на измерении продукции интерферона- $\gamma$  Т-клетками в ответ на стимуляцию белками ESAT6 и CFP10 (тесты IGRA - Interferon-Gamma Release Assays). Один из них, QuantiFERON (QFT), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) циркулирующими Т-клетками в цельной крови, другой тест, T-SPOT.TB, использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Автором была выявлена сильная корреляционная

связь результатов этих трех тестов с данными морфологических исследований при туберкулезе и саркоидозе: положительных тестов при туберкулезе и отрицательных – при саркоидозе.

Объем проведенных исследований, корректная математическая обработка полученных результатов, методическая четкость позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными с точки зрения доказательной медицины.

К достижениям работы следует отнести использование методов статистического моделирования для оценки эффективности диагностического алгоритма. Построенная автором многофакторная дифференциально-диагностическая модель для диагностики саркоидоза с использованием дискриминантного анализа характеризуется достаточно высокой степенью достоверности и прогностической значимости (Wilks' Lambda =0,19096, F (48,64)=1,7178, p<0,0216), что позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактами.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Практическая значимость работы М.А. Белокурова представляется не менее очевидной, чем научная. Результаты исследования дают все основания использовать их в широкой практике. Автор предлагает логичный и удобный в использовании алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза.

Полученные выводы и практические рекомендации уже используются в клинической практике. Основные положения диссертации внедрены в практику работы отделения дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, городского центра саркоидоза ГБ № 2 Санкт-Петербурга, ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», Городской

противотуберкулезной больницы № 2 г. Санкт-Петербурга, а также в учебный процесс медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и кафедры пульмонологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

### **Личное участие соискателя в получении результатов**

Автор непосредственно занимался диагностикой и лечением больных, аналитическим обзором научной литературы, статистической обработкой данных, подготовкой публикаций и написанием диссертации.

### **Структура и основное содержание работы.**

Диссертация Белокурова М.А. имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, положенных в основу проводимых исследований, результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 20 рисунками. Материал изложен на 141 странице машинописи.

Во **Введении** достаточно полно раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость исследования.

**Обзор литературы** отражает знание автором литературы по изучаемым вопросам. Освещены вопросы эпидемиологии туберкулёза и саркоидоза, проблемы диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания, а также современные подходы в дифференциальной диагностике данных заболеваний. Отражены возможности современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза. На основании большого объема литературы автор доказал необходимость проведения данного исследования, актуальность которого не вызывает сомнения. Список использованной литературы содержит 251 источник (102 отечественных и 149 зарубежных).

Автор логично подводит читателя к пониманию основной проблематики

в теории и практике диагностики туберкулёза и саркоидоза, роли иммунологических тестов в диагностике этих заболеваний, четко сформулированной в заключении к обзору.

**Вторая глава** традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн проведения исследования, дана детальная клиническая характеристика пациентов. Описаны все применяемые в исследовании клинические, рентгенологические, иммунологические, микробиологические, молекулярно-генетические а также морфологические методы. Обращает на себя внимание высокопрофессиональная методика статистической обработки данных. Методика исследования адекватна поставленным задачам, количество исследований достаточно для аргументированного заключения и выводов, а методика статистической обработки данных не оставляет сомнений в достоверности данных.

**В третьей главе** приведены результаты исследования. Первую часть главы автор посвятил собственно оценке информативности клинической симптоматики, рентгенологических данных и результатов пробы Манту с 2 ТЕ PPD-L. Проведен расчет показателей информативности представленных методов, которые продемонстрировали низкую диагностическую значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии.

Во второй части третьей главы автор проанализировал применение в практической работе современных иммунологических тестов (кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, лабораторных тестов QuantiFERON и T-SPOT.TB). Лабораторные тесты широко известны в международной практике, однако в РФ они были зарегистрированы и внедрены только с 2012 года. Автор смог получить результаты применения данных тестов на достаточном клиническом материале, сравнить с пробой с АТР и рассчитать показатели информативности данных методов. Полученные результаты позволили сравнить диагностическую значимость

стандартных методов диагностики и современных иммунологических тестов.

Третья часть третьей главы посвящена описанию группы с неподтвержденным диагнозом саркоидоза и туберкулеза и содержит данные, представляющие интерес для дальнейшего изучения причин возникновения гранулематозных процессов.

**В четвертой главе** автор представил разработанный на основании полученных данных алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии с применением кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и лабораторных тестов, где в качестве антигена использовались специфичные для микобактерий туберкулёза белки ESAT-6 и CFP-10. Была создана математическую модель данного алгоритма и проведен дискриминантный анализ его эффективности, по сравнению с применяемым ранее алгоритмом диагностики.

Статистическая обработка данных проведена с применением самых современных методов статистики, которые отвечают задачам исследования.

Заключение логично подводит итог проведенного исследования, выводы закономерно проистекают из цели и задач исследования, обоснованы большим количеством наблюдений, правильной методологией исследования и статистически достоверны.

В заключении дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом. В результате была доказана необходимость применения современных иммунологических тестов, которые позволяют существенно улучшить возможности диагностического алгоритма и повысить его эффективность до 91,4%.

Диссертация заканчивается 4 выводами и практическими рекомендациями, которые полностью вытекают из ее содержания. Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования заключается в предложении нового подхода в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза с использованием современных иммунологических тестов. В диссертации

обоснована возможность ограничения инвазивных вмешательств в случае сочетания отрицательных результатов исследования мокроты на микобактерии туберкулёза микробиологическими и молекулярно-генетическими методами, и характерных для саркоидоза изменений компьютерной томографии.

Следует отметить хороший литературный язык и грамотность автора. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертации, а также 17 печатных работ (из них 5 - в рецензируемых журналах, 2 – в иностранных изданиях) полностью отражают основные положения работы. Результаты исследования доложены на 8 научно-практических конференциях различного уровня. По результатам исследования подан патент на изобретение и получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

### **Заключение.**

Диссертация Белокурова Максима Андреевича «Информативность иммунологических тестов в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и туберкулеза легких», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Старшиновой Анны Андреевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для фтизиатрии, – совершенствование дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза на основании созданного алгоритма исследований с включением современных иммунологических тестов.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 «фтизиатрия».

Официальный оппонент

заведующая научно-клиническим отделом,

Ученый секретарь

ГБУЗ «Московский городской

научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Департамента здравоохранения города Москвы»,

доктор мед. наук  Слогоцкая Людмила Владимировна

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

e-mail: cbt@zdrav.mos.ru

*23.05.2016*

Подпись Л.В. Слогоцкой заверяю.

Зам. директора по научной и организационно-

методической работе ГБУЗ «Московский городской

научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Департамента здравоохранения города Москвы»,

доктор мед. наук, профессор  Сельцовский Пётр Петрович

*23.05.2016*

