

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Казанский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе саламәтлек
саклау министрлыгының
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем бирү федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 4826 23 октября 201 9 г.
На № _____ от _____ 201 _____ г.
Г _____ 7

«УТВЕРЖДАЮ»:

**И.о. ректора федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**
доктор мед. наук,
_____ **Созинов А. С.**
_____ **2019 г.**



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Зинченко Юлии Сергеевны на тему «Клинико-иммунологические
характеристики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и
саркоидозе легких», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.16 - фтизиатрия и
14.01.25 – пульмонология.**

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Зинченко Ю.С., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящена актуальной проблеме фтизиатрии и пульмонологии – улучшению диагностики и тактики ведения больных туберкулеза и саркоидоза легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний. Автором представлен обзор литературных источников в международных и отечественных изданиях по существующей проблеме.



Актуальность проведенного исследования определяется недостаточным пониманием роли аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе, а также необходимостью коррекции терапевтической тактики данных заболеваний при выявлении указанных нарушений, что может улучшить результаты лечения пациентов.

Рядом исследователей были выявлены признаки аутоиммунных заболеваний при туберкулезе, таких как повышение уровня аутоантител, формирование клинические проявления с развитием узловой эритемы, реактивных артритов и т.п. При этом описано снижение уровня аутоантител у пациентов на фоне адекватной противотуберкулезной терапии.

Этиология саркоидоза на сегодняшний день остается неясной, одной из теорий его развития является аутоиммунная с формированием патологических реакций у генетически предрасположенных лиц под воздействием различных триггерных факторов. Не до конца исключена и роль микобактерий туберкулеза, в том числе в качестве одного из триггеров аутоиммунного воспаления при данном заболевании. В стандарты терапии данного заболевания на протяжении многих лет включены иммуносупрессивные препараты, традиционно применяемые при аутоиммунных заболеваниях (глюкокортикостероидные гормоны, цитостатики, биологическая терапия), что требует уточнения точки их приложения в патогенезе саркоидоза.

Вышесказанное подтверждает актуальность проведения данного исследования, целью которого являлось улучшение диагностики и тактики ведения больных туберкулезом и саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний. Для решения поставленной цели автором было сформулировано четыре задачи, которые были успешно решены в данном исследовании.

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации

При подготовке и проведении исследования использовалась стандартная для диссертационного исследования методология, а также была обоснована

актуальность темы, сформулирована цель исследования и определены соответствующие ей задачи.

Достоверность полученных результатов подтверждается результатами клинико-рентгенологических и лабораторных исследований 247 человек.

Диагностика аутоиммунных нарушений при туберкулезе и саркоидозе легких осуществлялась с применением нового подхода с определением специфических иммунных комплексов, индуцированных специфическими антигенами ESAT6/SFP10 и стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» с помощью физического метода динамического светорассеяния, анализа характерных для аутоиммунного воспаления симптомов и триггерных факторов, определения наиболее значимых антител и особенностей распределения субпопуляции В-клеток периферической крови пациентов.

Полученные данные основаны на анализе результатов обследования 60 пациентов с туберкулезом и 114 пациентов с саркоидозом, проходивших обследование и лечение ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2» и СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер» с 2017 по 2019 гг.

Представленные в теоретической и практической части положения диссертации отражают степень достоверности результатов проведенных исследований. Статистическая обработка материала соответствует поставленным задачам.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В качестве новых научных результатов диссертантом выделены следующие положения.

Автором доказано, что у больных туберкулезом иммунные комплексы формируются только к специфическим антигенам ESAT6/SFP10, при этом у

больных саркоидозом данные иммунные комплексы определяются только после индукции их антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани», предложено использование данного метода для подтверждения инфекционного и аутоиммунного характера воспаления.

При анализе факторов риска развития саркоидоза определены факторы, ассоциированные с аутоиммунной патологией (стресс, наличие аллергических заболеваний в анамнезе и курение), показана связь между их наличием и клинической симптоматикой.

По результатам скринингового исследования уровня 18 различных аутоантител при туберкулезе и саркоидозе, доказано, что при данных заболеваниях выявляется высокий уровень ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину без значимых различий, что определяет наличие аутоиммунного воспаления и может применяться для коррекции тактики ведения данных пациентов.

Впервые показаны различия в субпопуляционном составе В-лимфоцитов при туберкулезе и саркоидозе легких, выражающиеся в изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти 2:1 и повышении уровня В-регуляторных клеток у пациентов с саркоидозом в сравнении с больными туберкулезом, что характеризует аутоиммунное воспаление при саркоидозе.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Важное научное и практическое значение имеют полученные на доказательном уровне знания о роли специфических иммунных комплексов, что может быть использовано для диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.

Практическая значимость исследования определяется также в получении данных о необходимости выявления у больных саркоидозом триггерных факторов и показаний к их удалению.

Показана необходимость определения уровня ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину при

туберкулезе и саркоидозе легких для диагностики аутоиммунного воспаления и включения в схему патогенетической терапии при повышении данных показателей.

Полученные в результате исследования данные позволили сформулировать рекомендации по диагностике аутоиммунного воспаления при саркоидозе легких с оценкой распределения субпопуляции В-клеток в комплексе с уровнем аутоантител, в отличие от туберкулеза.

Значимость проведенного исследования подтверждена его внедрением в практику основных противотуберкулезных учреждений г. Санкт-Петербурга, а также в учебную программу подготовки врачей одного из ведущих медицинских образовательных учреждений России.

Общая характеристика работы

Рассматриваемая диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «СПб НИИФ» Минздрава России. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, глав собственных результатов (3,4 главы), заключения, выводов и списка литературы, содержит 27 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками и 3 клиническими примерами. Список литературы включает 69 отечественных и 125 зарубежных источников.

Во введении обоснована актуальность темы, изложены цели, задачи и положения, выносимые на защиту.

Тема диссертации соответствует научным специальностям.

Цель и задачи исследования изложены четко, дизайн не вызывает критических замечаний. Обзор литературы является развернутым и полностью отражает современное состояние проблемы.

Было проведено проспективным сравнительное исследование по типу «группа-контроль» с анализом данных анамнеза и результатов обследования 60 пациентов с впервые выявленным бактериологически верифицированным

туберкулезом и 114 пациентов с установленным, согласно критериям ATS/ERS/WASOG (1999), саркоидозом легких.

Соответствующий методический уровень исследования, применение корректных методов статистической обработки данных позволили получить достоверные результаты и научно обоснованные выводы.

Материалы собственных исследований автора состоят из двух глав. В третьей главе проведен анализ клинико-рентгенологических характеристик и результатов иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких, по результатам которого было получено, что для пациентов с впервые выявленным туберкулезом более характерны проявления инфекционной патологии ($p < 0,001$), чем для больных саркоидозом; показана высокая диагностическая значимость применения ELISPOT при саркоидозе, диаскинтеста и ELISPOT при туберкулезе легких. При анализе формирования иммунных комплексов после индукции их специфическими антигенами (ESAT6/SFP10, стандартизированным «экстрактом здоровой легочной ткани») показано, что применение данного метода может быть использовано для диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких с высокой эффективностью (98-100%). В четвертой главе проанализированы результаты клинических и иммунологических характеристик аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом легких. У больных саркоидозом в сравнении с контрольной группой статистически значимыми оказалось наличие стресса в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания, аллергических заболеваний, наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, пирсинга, металлических имплантов, проведение вакцинации за последние 10 лет, а также контакт с металлической пылью и работа с принтерами. Риск развития саркоидоза наиболее высок при воздействии стресса ($RR=3,0$), наличия аллергических заболеваний ($RR=1,22$) и курения ($RR=1,22$). Для пациентов с туберкулезом указанные триггерные факторы не играют значимой роли в формировании аутоиммунного воспаления. Клинические проявления АСИА-

синдрома определялись как у больных туберкулезом, так и у больных саркоидозом легких с достоверными различиями только по снижению массы тела при туберкулезе и по артралгии при саркоидозе, при этом у пациентов с саркоидозом была получена достоверная связь между АСИА-триггерами и наличием АСИА-симптомов.

При скрининге 19 аутоантител было выявлено достоверно частое повышение уровня антител к модифицированному цитруллинированному пептиду у 60,7% больных туберкулезом и у 40,9% больных саркоидозом легких, ревматоидного фактора (21,1% и 14,3% соответственно). Было предложено использование данных показателей для выявления аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе для дальнейшего применения в качестве критерия включения в схему лечения патогенетической терапии.

При исследовании субпопуляционного состава периферических В-клеток было выявлено снижение относительного числа В-клеток памяти и преобладание «наивных» и активированных клеток, повышенный уровень В-регуляторных клеток (CD24+++CD38+++ и CD5+CD27-) при саркоидозе в сравнении с больными туберкулезом легких что свидетельствует о доказывает прямом участии В-клеток в патогенезе саркоидоза и определяет сходство этих изменений с аутоиммунными процессами (ранее подобные изменения были выявлены при первичном синдроме Шегрена и системной красной волчанке), при этом при туберкулезе легких подобного сходства получено не было.

На основании полученных в исследовании результатов, Зинченко Ю.С. сформулирован алгоритм диагностики аутоиммунных нарушений при туберкулезе и саркоидозе на основании наиболее информативных методов, подразумевающий определение иммунных комплексов с антигенами стандартизированного «экстракта легочной ткани», выявления триггерных факторов, исследования субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови при саркоидозе легких, а также определение уровня

аутоантител (к модифицированному цитруллинированному виментину, уровня ревматоидного фактора) для пациентов обеих групп.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант детально проанализировала выявленные ею факты. Выводы и практические рекомендации изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

Полученные автором данные детально отражены в представленных таблицах и рисунках. При статистической обработке первичного материала использованы преимущественно методы сравнительного анализа.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций работы.

Обоснованность и достоверность выдвинутых в работе положений подтверждается адекватным дизайном, соответствием задачам исследования примененных методов, качественной статистической обработкой данных. Высокая точность результатов достигнута тем, все пациенты были обследованы согласно принятым стандартам диагностики с применением современных клинико-рентгенологических, бактериологических, иммунологических методов, дополненных специальными методиками для решения задач исследования. Все изложенное убеждает в обоснованности и достоверности положений и выводов данной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы в настоящее время используются в учебном процессе кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Основные положения диссертации внедрены в практику работы отделения дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ

«Противотуберкулезный диспансер №3». Оформлен совместный с ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ФГБОУ ВПО «СПб ГУ» патент на изобретение «Способ прогнозирования развития туберкулеза у здоровых лиц» Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В., Филатов М.В., Денисова Н.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Бурдаков В.С., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. (заявка №2018136193/04 (059801) от 12.10.18).

Результаты исследования целесообразно применять в практической деятельности противотуберкулезных и пульмонологических учреждений для диагностики аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом легких для определения дальнейшей терапевтической тактики ведения пациентов. Материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании фтизиатрии и пульмонологии студентам медицинских ВУЗов, интернам, клиническим ординаторам и слушателям курсов переподготовки и усовершенствования врачей.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат имеет традиционную структуру и полностью соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Зинченко Ю.С. нет.

Заключение

Диссертационная работа является законченной и выполнена автором самостоятельно на достаточном научном уровне. Работа написана литературным языком, грамотно, стиль изложения доказательный. Диссертационная работа содержит достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, рисунки, графики, клинические примеры и необходимые расчёты. По каждой главе и работе в целом имеются выводы. Основные этапы работы, выводы и результаты представлены в автореферате. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Таким образом, диссертация Зинченко Ю.С. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи об улучшении диагностики и тактики ведения больных туберкулезом и

саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний, имеющей значение для развития фтизиатрии и пульмонологии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.25 – пульмонология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета, протокол № 3 от 23 октября 2019 года.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутерова, 49
8-843-236-06-52
lordara@inbox.ru



Визель А.А.

Подпись <u>проф. А.А. Визель</u>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <u>О.Р. Радченко</u>	
« <u>23</u> » <u>октября</u> 20 <u>19</u> г.	