

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Мишина Владимира Юрьевича на диссертационную работу Зинченко
Юлии Сергеевны «Клинико-иммунологические характеристики
аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям: 14.01.16 - фтизиатрия и 14.01.25 –
пульмонология (медицинские науки).**

Актуальность темы диссертационной работы, проведенной Зинченко Юлии Сергеевны, обусловлена необходимостью понимания и обоснования роли аутоиммунного воспаления в патогенезе туберкулеза и саркоидоза, его влияния на терапевтическую тактику у пациентов с данными заболеваниями.

Туберкулез и саркоидоз, являясь во многом схожими по своим клинико-рентгенологическим проявлениям гранулематозными заболеваниями легких, ввиду разности этиологического агента требуют различных терапевтических подходов. При этом, несмотря на неустановленную этиологию саркоидоза, его связь с *M.tuberculosis* неоднократно обсуждалась, и до сегодняшнего дня данный микроорганизм рассматривается как один из триггеров, запускающих аутоиммунную реакцию при ряде заболеваний, в том числе при саркоидозе. При этом рассматриваются и другие этиологические факторы, но убедительных данных нет. Однако, проведенные ранее исследования выявили при туберкулезе некоторые признаки, характерные для аутоиммунного заболевания: повышение уровня различных аутоантител (таких как антитела двуцепочечной ДНК, антинуклеарные антитела, антитела к рибонуклеопротеинам, антитела к цитоплазме нейтрофилов и другие), развитие характерной клинической симптоматики (ревматоидный артрит, узелковые



узловой эритемы, реактивного артрита, увеита и др.), иммунологические реакции (с увеличением количества провоспалительных цитокинов, количества аутореактивных Т-лимфоцитов и т.п.), положительная динамика при применении глюкокортикостероидов по показаниям. Ряд авторов описывает случаи нормализации уровня аутоантител на фоне применения эффективной противотуберкулезной терапии, в том числе при сочетании с глюкокортикостероидами. При этом, несмотря на успешное применение иммуносупрессивной терапии при саркоидозе и в некоторых случаях при туберкулезе, полного понимания механизмов аутоиммунного воспаления при данных гранулематозах, на которое направлено действие иммуносупрессивных препаратов, на сегодняшний момент нет. Определение клинико-иммунологических характеристик аутоиммунного воспаления при саркоидозе и туберкулезе и его места в патогенезе данных заболеваний позволит определить показания для назначения дополнительной патогенетической терапии и улучшить тактику ведения пациентов с подобными заболеваниями, что определяет актуальность проведенного Зинченко Юлией Сергеевной исследования.

Целью диссертационного исследования явилось улучшение диагностики и тактики ведения больных туберкулезом и саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний.

В исследовании поставлено четыре задачи, которые соответствуют заявленной цели, имеют теоретическое и практическое значение. Решение данных задач вносит вклад в улучшение диагностических и терапевтических подходов у пациентов с туберкулезом и саркоидозом.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Проведенное Зинченко Ю.С. исследование имеет несомненную научную новизну, расширяет теоретические знания о месте аутоиммунного

воспаления в патогенезе туберкулеза и саркоидоза легких, имеет значимость для практического здравоохранения в части диагностики и лечения пациентов с данными гранулематозами.

Впервые автором получены данные о формировании специфических иммунных комплексов: у больных туберкулезом – к антигенам ESAT6/SFP10, у больных саркоидозом – к антигенам стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани», что подтверждает инфекционный и аутоиммунный характер воспаления соответственно. На статистически значимом материале показаны факторы, связанные с аутоиммунной патологией (стресс, наличие аллергических заболеваний в анамнезе и курение), также показана связь между их наличием и клинической симптоматикой у больных саркоидозом. Автором продемонстрировано, что при туберкулезе и саркоидозе характерно повышение уровня ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину. С применением метода проточной цитофлуометрии показаны различия в субпопуляционном составе В-лимфоцитов при туберкулезе и саркоидозе легких, характеризующих аутоиммунное воспаление при саркоидозе в отличие от туберкулеза.

В исследовании показана возможность применения метода динамического светорассеяния для определения специфических иммунных комплексов при туберкулезе и саркоидозе, что может быть использовано для диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при данных патологиях. Также определены показания к выявлению и удалению различных триггерных факторов у больных саркоидозом. В данном исследовании была продемонстрирована необходимость определения уровня ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину при туберкулезе и саркоидозе, а также определена необходимость включения в схему лечения патогенетической терапии при выявлении данных аутоантител, что позволит улучшить результаты лечения пациентов. На основании полученных данных были

сформулированы рекомендации и алгоритм по диагностике аутоиммунного воспаления при саркоидозе легких с оценкой распределения субпопуляции В-клеток в комплексе с уровнем аутоантител и с оценкой уровня аутоантител при туберкулезе.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Обоснованность и объективность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется использованием современных методологических подходов к решению поставленных задач. Актуальность, цель и задачи исследования обоснованы.

О достоверности полученных результатов свидетельствуют адекватные методы обследования больных и репрезентативное количество исследуемых пациентов (247 человек). Достоверность сделанных заключений подтверждается применением современных обоснованных методов статистической обработки с использованием лицензионного программного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту, результаты и выводы являются научно обоснованными, логично следуют из материалов диссертации, основаны на прочной доказательной базе. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным объемом фактического материала, грамотным и детальным статистическим анализом.

На основании положений диссертации автором опубликовано 15 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты работы обсуждены и доложены на научно-практических форумах различного уровня.

Научные положения соответствуют области исследования специальности 14.01.16 – фтизиатрия по пункту 1, 2; специальности 14.01.25 – пульмонология по пункту 3,5.

Личный вклад автора.

Автором разработан дизайн исследования, определены цель и задачи работы, проведен анализ отечественной и иностранной литературы, осуществлено обследование, ведение и анализ полученных результатов исследований 247 человек. Автор проводил сбор и подготовку диагностического материала исследования, участвовал в проведении иммунологических тестов. Автором обобщены полученные данные и научно обоснованы выводы, которые отражены в диссертации и автореферате.

Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность.

Диссертация имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, положенных в основу проводимых исследований, из результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 146 страницах, содержит 27 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками и 3 клиническими примерами. Список литературы включает 69 отечественных и 125 зарубежных источников.

Диссертационная работа Зинченко Ю.С. выполнена с набором клинического материала на базе отделений 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».

Результаты проведенного исследования основаны на результатах обследования впервые выявленных пациентов: 60 пациентов с туберкулезом и 114 пациентов с саркоидозом. Был произведен сравнительный анализ результатов стандартного комплекса обследования, а также специальных методов обследования (анкетирования по стандартизированному опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами», физического метода динамического светорассеяния, определения уровня 19 различных

аутоантител, исследования субпопуляционного состава В-клеток периферической крови с применением проточной цитофлуометрии).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ на достаточном материале, что обеспечило достоверность представленных данных, которые позволили обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в настоящей диссертации.

В первой главе автором проведен обзор современной отечественной и иностранной литературы по исследуемому вопросу. Отдельное внимание уделено характеристикам аутоиммунного воспаления. В подтверждение актуальности исследования туберкулез и саркоидоз проанализированы с точки зрения аутоиммунного заболевания. Показаны генетические, иммунологические и клинические особенности данных заболеваний, а также различные провоцирующие факторы, играющие роль в развитии саркоидоза; показаны различные аспекты применения патогенетической иммуносупрессивной терапии. Проведенный анализ литературных источников охватывает различные аспекты аутоиммунного воспаления при данных заболеваниях, а также его роли в течении заболеваний и особенностях лечения пациентов. Обзор литературы написан стилистически грамотно, профессиональным языком и свидетельствует о знании автором современных научных исследований в изучаемой области.

Во второй главе даны характеристики материала и применяемых в исследовании методов. Было проведено проспективное сравнительное исследование по типу «группа-контроль» с набором клинического материала с 2017 по 2019 гг. В исследование было включено 247 человек, которые были распределены по группам согласно задачам исследования. В главе представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов и группы контроля, необходимые для оценки достоверности результатов данные о структуре клинических форм, дана характеристика стандартных и дополнительных методов исследования, применяемых для

решения его задач. Полученные данные адекватно интерпретированы при помощи современных статистических инструментов.

Материалы собственных исследований автора состоят из двух глав.

В третьей главе «Возможности диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких» проведен сравнительный анализ клинико-рентгенологических характеристик, а также результатов определения специфических иммунных комплексов у пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких. Было выявлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в сравнении с больными саркоидозом легких преобладали проявления инфекционной патологии ($p < 0,001$).

Получены интересные данные о формировании *in vitro* иммунных комплексов с различными антигенами. При этом у больных туберкулезом в 100% случаев данные иммунные комплексы регистрировались при их индукции специфическими антигенами ESAT6/SFP10, что подтверждает инфекционный характер воспаления. В то же время при саркоидозе легких было зарегистрировано формирование подобных комплексов со стандартизированным «экстрактом здоровой легочной ткани», что косвенно подтверждает аутоиммунный характер воспаления с реакцией на компоненты собственных тканей. Полученные результаты проиллюстрированы клиническими случаями. Высокие показатели диагностической эффективности (98-100%) при определении уровня иммунных комплексов с антигенами ESAT6/SFP10 и стандартизированным «экстрактом здоровой легочной ткани» характеризуют возможность диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких с применением метода динамического светорассеяния.

Четвертая глава «Характеристика аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких» посвящена анализу клинических и иммунологических характеристик аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом легких.

При анализе результатов анкетирования с применением стандартизированного опросника «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)», диссертантом было показано, что риск развития саркоидоза выше при воздействии факторов, ассоциированных с аутоиммунной патологией: стресса ($RR=3,0$), аллергических заболеваний ($RR=1,22$) и курения ($RR=1,22$); у пациентов с туберкулезом влияниеданных триггерных факторов на развитие аутоиммунного воспаления выявлено не было. При сравнительной оценке клинических проявлений АСИА-синдрома были получены достоверные различия только по снижению массы тела при туберкулезе и по артралгии при саркоидозе. При саркоидозе также была получена достоверная связь между наличием АСИА-триггеров и симптомов.

Анализ 19 аутоантител показал, что у 60,7% больных туберкулезом и у 40,9% больных саркоидозом легких был повышен уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину, а у 21,1% больных туберкулезом и у 14,3% больных саркоидозом было выявлено повышение уровня ревматоидного фактора. Важное практическое значение может иметь использование данных показателей для выявления аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе, что позволит, ориентируясь на данные показатели, корректировать патогенетическую терапию у подобных пациентов.

При изучении субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови были получены данные, свидетельствующие об участии В-клеточного звена иммунитета в патогенезе туберкулеза и саркоидоза. Интересные результаты были получены при исследовании периферических В-клеток с регуляторными свойствами ($CD24+CD38+$ и $CD5+CD27-$). Ранее выявленное повышение уровня данных клеток у пациентов с аутоиммунными заболеваниями было обнаружено также у больных саркоидозом, но не у больных туберкулезом, что также определяет сходство саркоидоза с аутоиммунной патологией.

Полученные результаты позволили Зинченко Ю.С. сформулировать алгоритм диагностики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе, включающий наиболее информативные методы, используемые в работе и позволяющие сформулировать показания к коррекции тактики ведения пациентов с туберкулезом и саркоидозом, у которых были выявлены признаки аутоиммунного воспаления.

В заключение Зинченко Ю.С. кратко представила основное содержание работы, отразила наиболее важные результаты и выводы по главам, в данном разделе нашли отражение все разделы научного исследования.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам, обоснованы материалами работы и логично вытекают из результатов диссертационного исследования.

Сформулированные Зинченко Ю.С. **практические рекомендации** ясны, воспроизводимы и конкретны, имеют несомненную научно-практическую значимость для улучшения диагностики и тактики ведения больных туберкулезом и саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний.

Диссертация Зинченко Ю.С. изложена грамотным доступным научным языком, оформлена в соответствии с необходимыми требованиями. Иллюстрации в виде таблиц, рисунков и клинических примеров обеспечивают наглядность представленного материала.

Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью отражает содержание диссертации, соответствует требованиям ВАК РФ.

Диссертационное исследование вызывает большой научный интерес. Принципиальные замечания к диссертационной работе Зинченко Ю.С. отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Зинченко Юлии Сергеевны «Клинико-иммунологические характеристики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.25 – пульмонология, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости является законченным и самостоятельным научным исследованием, имеющим большое теоретическое и практическое значение. Совокупность результатов исследования решает актуальную задачу фтизиатрии и пульмонологии по повышению эффективности диагностики и тактики ведения пациентов с туберкулезом и саркоидозом путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний.

Диссертация Зинченко Юлии Сергеевны «Клинико-иммунологические характеристики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168), а ее автор Зинченко Юлия Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
д.м.н., профессор



Мишин В.Ю.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20, стр. 1

Телефон: +7 (495)- 609-67-00

Адрес электронной почты: mishin.vy@mail.ru

Официальный сайт: <https://www.msmsu.ru>

«21» ноября 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Мишина Владимир Юрьевича «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь университета МГМСУ им. А.И.Евдокимова,

доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

21.11.2019

