

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шмелева Евгения Ивановича 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 проведенного исследования. Саркоидоз относится к доброкачественным гранулематозным заболеваниям легких неизвестной этиологии. На сегодняшний день среди вероятных гипотез патогенеза при саркоидозе рассматривается развитие патологических аутоиммунных реакций под влиянием различных триггерных факторов у генетически предрасположенных лиц. По результатам проведенных ранее исследований были получены подтверждения аутоиммунной теории, такие как выявление различных аутоантител (антимитохондриальных антител, антиядерных антител, ревматоидного фактора, антител к виментину и др.), особенности клинического течения с развитием симптомов, характерных для аутоиммунного заболевания (системное течение, проявления суставного синдрома, узловатая эритема и др.) и т.д. Одним из свидетельств наличия аутоиммунного компонента в течении саркоидоза является успешное применение иммуносупрессивных препаратов, традиционно применяемых в ревматологии. Механизм действия данных препаратов на аутоиммунное воспаление в патогенезе заболевания требует дальнейшего изучения.



Одним из заболеваний, схожих с саркоидозом по своим морфологическим и клинико-рентгенологическим проявлениям, является туберкулез. Знание возбудителя заболевания позволяет с успехом применять методы этиологической верификации диагноза, а также терапевтические подходы, основанные на элиминации возбудителя. Однако эффективность лечения туберкулеза в ряде случаев недостаточно высока. Это может быть объяснено не только устойчивостью возбудителя, но и недостаточным пониманием патогенеза воспалительного процесса. Рядом авторов описаны признаки аутоиммунного воспаления при туберкулезе, такие как наличие параспецифических реакций, повышения уровня аутоантител, повышение уровня активированных Т-клеток, положительная динамика при назначении глюкокортикостероидных препаратов по показаниям и др.

Таким образом, диссертационное исследование, проведенное Зинченко Ю.С., выполнено на актуальную для фтизиатрии и пульмонологии тему и посвящено улучшению диагностики и тактики ведения пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний, что обосновывает **актуальность** исследования, проведенного Зинченко Юлией Сергеевной.

Цель диссертационного исследования - улучшение диагностики и тактики ведения больных туберкулезом и саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний. Для реализации поставленной цели сформулировано **четыре задачи**, которые соответствуют цели и имеют теоретическое и практическое

значение для улучшения диагностики и тактики ведения больных туберкулезом и саркоидозом.

Новизна, достоверность и ценность полученных результатов.

Диссертационное исследование, проведенное Зинченко Ю.С., обладает научной новизной. В нем получены новые данные об особенностях аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом легких. Автором впервые получены данные о формировании *in vitro* иммунных комплексов, характеризующих инфекционный и аутоиммунный характер воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом: была получена достоверная разница в формировании иммунных комплексов с антигенами ESAT6/SFP10 при туберкулезе и с антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» при саркоидозе.

Впервые автором были продемонстрированы данные, полученные при анкетировании пациентов с саркоидозом и туберкулезом легких с использованием стандартизированного опросника «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)», включающего оценку триггерных факторов развития заболевания, а также клинических симптомов, характерных для аутоиммунной патологии. При саркоидозе легких были выявлены триггерные факторы (стресс, наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний, пирсинг, металлические импланты, вакцинация за последние 10 лет, профессиональный контакт с металлической

пылью), наличие которых определяет развитие симптомов, характерных для аутоиммунной патологии, а также даны рекомендации по их устранению.

При проведении скринингового исследования уровня 19 аутоантител Зинченко Ю.С. были получены данные о повышении уровня антител к модифицированному цитруллинированному виментину и уровня ревматоидного фактора, характеризующих аутоиммунное воспаление при данных заболеваниях. Выявление повышенного уровня указанных аутоантител определяет необходимость введения в схему лечения патогенетической терапии.

С применением метода проточной цитофлуометрии были получены данные о нарушении гомеостаза В-клеточного звена иммунного ответа у больных туберкулезом и саркоидозом, при этом для больных саркоидозом были получены новые данные о повышении уровня регуляторных В-лимфоцитов, при том что ранее подобные изменения выявлялись при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, синдром Шегрена).

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высока и достигается современной методологической базой исследования, а также адекватным планом проведения исследования. Результаты исследования основаны на результатах проспективного анализа комплекса обследования репрезентативной выборки

247 исследуемых лиц с 2017 по 2019 гг., на логично подобранных методах и объектах исследования, а также на применении современных объективных методов статистического анализа и определения критериев сравнения исследуемых групп, что позволяет полноценно решить поставленные автором задачи. Достоверность сделанных заключений подтверждается применением современных адекватных поставленным задачам методов статистического анализа с использованием лицензированного программного обеспечения. Положения, выносимые на защиту, результаты и выводы являются научно обоснованными, логично следуют из материалов диссертации.

Результаты исследования опубликованы в 15 печатных работах, из них 6 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации докладывались на съездах и конференциях Международного и Всероссийского 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 самостоятельно был разработан дизайн исследования, определены цель и задачи работы, проведен анализ литературы по теме исследования. Автор лично осуществляла обследование, ведение и анализ полученных результатов исследований 247 человек. Автор участвовала в подготовке диагностического материала, а также в проведении иммунологических тестов.

Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность.

Диссертация имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов исследований (главы 3 и 4), заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 146 страницах, содержит 27 таблиц, 17 рисунков и описание 3 клинических случаев. Список литературы состоит из 69 публикаций отечественных авторов и 125 иностранных.

Диссертационное исследование Зинченко Ю.С. выполнено в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ. Набор материала проводился на отделениях ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

Работа включает результаты стандартного комплекса обследования, дополненного специальными методами, 60 больных туберкулезом и 114 больных саркоидозом легких. Среди специальных методов обследования было применено анкетирование по стандартизированному опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)», физический метод динамического светорассеяния, иммуноферментный анализ, метод проточной цитофлуометрии. Статистический анализ проводился с использованием лицензионного программного обеспечения.

Введение диссертации включает сформулированные цель и задачи исследования, обоснование актуальности темы, научной новизны и практической значимости работы, а также в нем представлены основные положения диссертационной работы, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает современные данные о характеристиках аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе. Также приведены результаты исследований, содержащие данные о генетической предрасположенности, иммунологических и клинических характеристиках, характерных для аутоиммунной патологии при данных заболеваниях. Отдельно рассмотрены различные адъюванты, играющие роль в развитии саркоидоза. Обзор литературы написан стилистически грамотно, профессиональным языком и свидетельствует о знании автором современных научных исследований в изучаемой области. Анализ представленной автором литературы свидетельствует о хорошем знании изучаемого предмета и правильном выборе направления исследования, что логично обосновывает актуальность, цель и задачи проведенного исследования.

Вторая глава включает описание материала и методов, применяемых в исследовании. Само исследование было проспективным сравнительным по типу «группа-контроль», проводилось с 2017 по 2019 гг с включением 247 человек, которые были распределены по группам согласно задачам исследования на основании критериев включения и исключения. В главе представлен дизайн исследования, дана характеристика стандартных и

дополнительных методов исследования, применяемых для решения его задач. Полученные данные адекватно интерпретированы при помощи современных статистических инструментов.

Результаты собственных исследований автора представлены в двух главах.

Третья глава «Возможности диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких» включает анализ клинико-рентгенологических характеристик основных групп пациентов исследования. При этом было выявлено, что у больных туберкулезом легких в сравнении с больными саркоидозом была получена достоверная разница по наличию респираторной симптоматики (76,7% против 38,6%, $p < 0,001$) и характерных для инфекционного процесса симптомов интоксикации (65,0% против 37,7%, где $p < 0,001$). Достоверная разница между положительными и отрицательными результатами тестов у больных саркоидозом была получена только по результатам нового иммунологического теста ELISPOT (9,2% против 90,7%, $p < 0,001$).

Кроме того, в главе представлены результаты определения иммунных комплексов с применением метода динамического светорассеяния. Достоверная разница в формировании иммунных комплексов с ESAT6/SFP10 при туберкулезе легких и со стандартизированным «экстрактом здоровой легочной ткани» при саркоидозе легких позволили рекомендовать данный метод для определения характера воспаления при этих заболеваниях —

инфекционного - при туберкулезе и аутоиммунного с реакцией на антигены легочной ткани - при саркоидозе легких.

В четвертой главе «Характеристика аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких» приведены данные о клинических и иммунологических характеристиках аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом легких.

При проведении анализа результатов анкетирования по опроснику «АСИА» было выявлено, что у больных саркоидозом по сравнению со здоровыми лицами достоверно чаще встречались стресс, аллергические заболевания, наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний, пирсинг, металлические импланты, вакцинация за последние 10 лет, контакт с металлической пылью и профессиональный контакт с тонерами в составе принтеров и на печатных производствах.

Среди клинических проявлений, характерных для синдрома АСИА, у больных туберкулезом была получена достоверная разница по снижению массы тела, у больных саркоидозом - по наличию артралгии, при этом у больных саркоидозом легких при наличии триггеров достоверно чаще выявлялись ключевые АСИА-симптомы (88,5% против 50,0%, $p=0,042$).

В четвертой главе приведены результаты иммуноферментного анализа 19 аутоантител. При этом было выявлено, что у 60,7% больных туберкулезом и у 40,9% больных саркоидозом легких был повышен уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину. Дополнительно был

проведен ROC-анализ с определением новых референтных значений для данного показателя - от 10 Ед/мл для саркоидоза и от 14 Ед/мл для туберкулеза. Кроме того, у 21,1% больных туберкулезом и у 14,3% больных саркоидозом было выявлено повышение уровня ревматоидного фактора.

При изучении субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови были получены данные, характеризующие нарушения гомеостаза В-клеточного звена иммунного ответа при туберкулезе и саркоидозе. Для пациентов с саркоидозом в сравнении с больными туберкулезом более характерно повышение уровня «наивных» В-клеток и регуляторных В-клеток с фенотипом CD5+CD27- и снижение В-клеток памяти, что характеризует аутоиммунное воспаление при саркоидозе.

На основании результатов исследования Зинченко Ю.С. сформулирован алгоритм диагностики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе, на основании которого возможно определение показаний к коррекции тактики ведения пациентов с туберкулезом и саркоидозом при наличии аутоиммунного воспаления.

В заключении кратко представлено основное содержание исследования, отражены наиболее важные результаты. **Выводы** работы соответствуют поставленным задачам, обоснованы материалами работы и логично вытекают из результатов диссертационного исследования. **Практические рекомендации** ясны, воспроизводимы и конкретны.

Диссертация Зинченко Ю.С. изложена грамотным научным языком, оформлена в соответствии с необходимыми требованиями, проиллюстрирована таблицами, рисунками и клиническими примерами, что обеспечивает наглядность представленного материала.

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

Диссертационное исследование вызывает большой научный интерес. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Зинченко Ю.С. нет.

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, является законченным и самостоятельным научным исследованием, решающим 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.

Диссертационная работа Зинченко Ю.С. по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук

