

Санкт-Петербургский государственный университет
Медицинский факультет

Кафедра патологии

Department of Pathology. Faculty of Medicine. Saint Petersburg State University.

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9 тел.: +7 (812) 3260326*5215 факс: +7 (812) 3213780
Universitetskaya emb. 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia Phone: +7(812) 3260326*5215 Fax: +7 (812) 3213780

ОТЗЫВ

*научного руководителя о диссертации
аспиранта Санкт-Петербургского государственного университета
врача-рентгенолога НИКОЛАЕВА Алексея Владимировича:*

«ИММУННЫЕ И ЭНДОКРИННЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ: КЛИНИКО- ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА»

Специальность: 3.3.3 — Патологическая физиология.

Диссертационная работа врача-рентгенолога, выпускника аспирантуры СПбГУ Алексея Владимировича Николаева выполнена им в значительной части в ходе обучения в аспирантуре в СПбГУ по направлению подготовки 30.06.01 - «Фундаментальная медицина» при поддержке внутреннего гранта СПбГУ № 7.38.81.2012 и доработана впоследствии в ходе практической деятельности в качестве специалиста по рентгенорадиологии, а затем - руководителя клиники «Магнит», во взаимодействии с лабораторией мозаики аутоиммунитета, созданной по гранту Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (соглашение 14.W03.31.0009 от 13.02.2017).

В ходе обучения и работы над своим научным проектом диссертант проявил ценные для исследователя качества ученого: вдумчивость, любознательность, целеустремленность, высокую организованность,

сочетание инициативы и исполнительности, приверженность научной объективности и иные проявления формирующейся научной психологии, выработал умение взаимодействовать с коллегами — учеными и клиницистами разных специальностей, что способствовало успешной работе над проектом.

Актуальность исследования

Хронические гранулематозные заболевания легких — актуальная проблема клинической медицины и медико-биологических наук.

Заболеваемость как туберкулезом, особенно — его формами с множественной лекарственной устойчивостью, так и саркоидозом растет.

Существенной проблемой практического здравоохранения является недостаточная эффективность дифференциальной диагностики этих сходных гранулематозов, причем объективной основой для этого служит неизвестность этиологии саркоидоза и значительное патогенетическое и клиническое сходство двух этих заболеваний.

Следовательно, новые знания о патогенезе туберкулеза и саркоидоза легких, полученные в сравнительном ключе, в сопоставлении с данными традиционных диагностических методов - это актуальный вклад в биомедицинскую основу их практической диагностики и в патофизиологические основы пульмонологии.

В мировой литературе неоднократно ставился вопрос о том, какую роль в патогенезе этих болезней играют аутоиммунные звенья, а также о значении инфекций в этиологии саркоидоза, но до настоящего времени эти аспекты остаются предметом дискуссий.

Взаимоотношения продуктов иммунной и эндокринной систем как регуляторов в частности — гормонов, витамина D, аутоакоидов и аутоантител, представляют большой теоретический интерес для

фундаментальных представлений о закономерностях иммунонейроэндокринных взаимодействий в здоровом и больном организме.

Замысел работы коснулся этих регуляторных взаимодействий, в том числе и ввиду существования наблюдений о существенных изменениях обмена гормонов и витамина D при этих заболеваниях.

Вышеназванные обстоятельства придают работе А.В. Николаева и определенную фундаментальную значимость в контексте общепатологической проблемы соотношения местных и системных регуляторных механизмов при гранулематозном воспалении.

Со всех этих позиций, избранная практиком инструментальной диагностики, врачом-рентгенологом А.В. Николаевым тема представляется актуальной и значимой для фундаментальной и прикладной медицины.

Новизна исследования

Автор выявил при обеих сравниваемых им гранулематозных легочных болезнях ряд новых особенностей гормонально-метаболического ответа и ответа системы врожденного и адаптивного иммунитета, в целом, способствующих избыточному системному действию провоспалительных медиаторов и аутоиммунным процессам. При этом проявления избыточного системного действия воспалительных медиаторов были более характерны для туберкулеза, а изменения аутоиммунного профиля — для саркоидоза легких. Существование синдрома избыточного системного действия провоспалительных медиаторов при данных хронических заболеваниях документировано автором на основе как клинических, так и лабораторных (изменения биохимических показателей крови, активности нейтрофилов и спектра цитокинов) признаков.

Выявлены и элементы компенсаторного системного ответа на это избыточное действие.

В контексте проблематики общей патологии это существенное дополнение к представлениям о патогенной роли нарушения барьерности воспаления и конфликте местных и системных типовых патологических процессов, которые хорошо разработаны лишь для острых и экстремальных состояний (таких как шок), но недостаточно изучены при хронической патологии, тем более в стадии компенсации болезней.

В совокупности с обнаруженными автором при каждом из этих легочных заболеваний особенностями обмена витамина D и различиями функциональных пульмонологических и рентгенологических параметров, полученные новые знания дополняют основу дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких новыми аспектами.

При саркоидозе автором было обнаружено отсутствие кателицидинового ответа, а при туберкулезе – относительно более высокие уровни пролактина, низкие – кальцитриола и кальцифедиола.

Сочетание синдрома низкого трийодтиронина, а также субклинического гипотиреоза с гиперпролактинемией, ранее регистрировавшегося при ряде аутоиммунных болезней, подтверждено автором для туберкулеза легких и служит предпосылкой как усиленного кателицидинового ответа, так и особенностей аутоиммунных реакций при этом заболевании.

Особый интерес представляет абсолютно новая находка автора: первая регистрация значимой гиперпрокальцитонинемии при саркоидозе.

Поскольку ранее гиперпрокальцитонинемия считалась безальтернативно атрибутом инфекционно-септических процессов, эти новые знания ставят под сомнение либо значение прокальцитонина как маркера инфекционного воспаления, либо подтверждают инфекционную

теорию этиологии саркоидоза. И то, и другое существенно и для патофизиологии, и для практической медицины.

Автор увязывает гиперпрокальцитонинемию при саркоидозе с обнаруженной им при этом гранулематозном заболевании (но не при туберкулезе) повышенной концентрацией кальцитриола, считая, что дополнительный прокальцитонин при саркоидозе может быть результатом компенсаторного ответа нейроэндокринного аппарата больных на угрозу развития гипервитаминоза D. Это его соображение обоснованно дополняет представления о патогенезе саркоидоза.

Проявления аутоиммунитета при саркоидозе и туберкулезе легких автором впервые охарактеризованы столь широко, в форме аутоиммунологического профиля пациентов относительно средней аутоиммунореактивности, с вовлечением спектра из 24 органоспецифических и неорганоспецифических аутоантигенов.

Ранее подобных исследований при этих болезнях с помощью метода ЭЛИ-тест не проводилось. Оба гранулематозных легочных заболевания обнаружили существенные отклонения аутоиммунной реактивности. При этом в отношении ряда аутоантигенов больные саркоидозом и туберкулезом отличались по напряженности и даже знаку наблюдавшихся изменений аутоиммунного ответа. При саркоидозе был шире спектр патологических отклонений аутоиммунитета к различным органоспецифическим аутоантигенам, в том числе — легочным, а при туберкулезе — ниже общая иммунореактивность, но даже на этом фоне более выражен аутоиммунитет к неорганоспецифическим антигенам клеточного дегриса.

Автор увязывает это с особенностями гранулем — некротических при туберкулезе и не некротических при саркоидозе. В этом же ключе им трактуются особенности лимфоцитограммы, где для туберкулеза были характерны более выраженные изменения в пользу содержания лимфоцитов-киллеров.

Выявленные иммуноэндокринные изменения дополняют комплекс дифференциально-диагностических признаков этих гранулематозов.

Интерес представляет представленная автором характеристика цитокинового спектра при сравниваемых заболеваниях. Наиболее существенные выявленные им особенности касаются повышенного уровня основных провоспалительных аутокинов при туберкулезе в сравнении с саркоидозом (что объективно документирует классическое старое понятие «туберкулезной интоксикации»), а также нарушения спектра цитокинов, обеспечивающих формирование Т-регуляторов, что важно в контексте предпосылок отмеченного автором усиления аутоиммунных процессов при этих заболеваниях.

Стоит подчеркнуть, что ряд найденных автором при саркоидозе гормональных и цитокиновых изменений по литературным данным способствует М-2 направлению поляризации конечной дифференцировки макрофагов.

Таким образом, результаты, полученные диссертантом — аргумент в пользу недавно сформировавшейся концепции, которая именно в полярной (преимущественно М-2, либо М-1) дифференцировке макрофагов усматривает основное звено, патогенетически отличающее, соответственно, саркоидозные и туберкулезные гранулемы.

Представленные данные инструментальных клиничко-патофизиологических и лучевых диагностических исследований свидетельствуют о том, что при туберкулезе легких вентиляционная дыхательная недостаточность, в большей мере, патогенетически развивается по рестриктивному типу (что не ново и разными способами подтверждалось и ранее).

Но при саркоидозе легких, который также в классической литературе часто причислялся к процессам, вызывающим рестриктивные нарушения, автор обнаружил функционально-пульмонологические и

рентгеновские/томографические структурные признаки, характеризующие развитие вентиляционной дыхательной недостаточности, преимущественно, по обструктивному патогенетическому типу.

Это дополняет классические представления и показывает, что данные гранулематозные заболевания отличаются и по локализации, и по патогенетическим последствиям продуктивного воспалительного процесса.

Важной особенностью работы явилась попытка охарактеризовать при легочных гранулематозных заболеваниях реакцию иммунонейроэндокринного коммуникативно-регуляторного аппарата *как целого* с увязкой локальных и системных, эндокринных, аутокоидных и иммунных проявлений реактивности организма между собой.

При обсуждении это потребовало от автора широкой эрудиции и детального знакомства не только с литературой, непосредственно относящейся к предмету исследований, но и с источниками, исследующими и описывающими смежные вопросы общей патологии, эндокринологии, витаминологии и иммунологии.

По мнению научного руководителя, автор проявил в части обсуждения своих результатов как широкую эрудицию, так и владение общепатолофизиологическими категориями и концепциями, а также достаточно развитое ассоциативно-комбинаторное мышление - качество ума, важное для исследователя.

Новые научные знания, полученные в результате диссертационной работы А.В. Николаева, существенны для клинической патофизиологии легочных заболеваний и уже используются в учебном процессе при преподавании курсов общей иммунологии, патофизиологии, клинической патологии и электива аутоиммунологии — на кафедре патологии СПбГУ, причем сам автор при прохождении аспирантской педагогической практики приобрел квалификацию преподавателя-исследователя

патофизиолога, позволившую проводить полный курс практических лабораторных занятий по патофизиологии.

Степень обоснованности и достоверности заключений и выводов

Диссертант правильно подобрал и адекватно разделил исследуемый контингент. Работе предпослан обзор литературы, обосновывающий цель, задачи, актуальность и значимость темы и включающий источники, начиная с классических — и до новейших работ в области изучения патофизиологии и клиники саркоидоза и туберкулеза.

Автор широко проработал не только отечественную, но и зарубежную литературу, по итогам ее анализа опубликовал обзорные статьи.

Исследование А.В. Николаева было многопараметрическим и потребовало овладения не только клиническими квалификациями и знаниями и навыками врача-рентгенолога, но и современными иммунобиохимическими, функционально-пульмонологическими и медико-статистическими методами.

В ходе работы автор лично провел большое количество клинических, инструментальных и лабораторных исследований, а в остальных — участвовал как ассистент, вник в методики, не являющиеся частью его медицинской профессии, приобрел новую исследовательскую и преподавательскую квалификацию сертифицированного патофизиолога.

Адекватно избрана и тщательно выполнена объемная методы статистическая обработка материала, исследуемые группы по всем параметрам скрупулезно сравнивались между собой и с контролем. Примененные методы соответствуют поставленным задачам, а

представление результатов наглядно и корректно. Собственные данные в достаточной мере представлены в работе, подробно проанализированы.

Автор не «подгонял» совокупность данных под какую-либо предпочитаемую гипотезу. Его заключения и выводы вполне обоснованы, адекватно подкреплены найденными статистически достоверными и значимыми фактами.

При обсуждении показано, что обнаружилось данные в пользу нескольких концепций этиологии и патогенеза саркоидоза, в то же время ряд фактов противоречил традиционным трактовкам (см. выше), что автор объективно отметил, проявив стремление к истине и независимость мышления, нисколько не означающую, впрочем, неуважения к авторитетам. Последнее подтверждается вниманием, которое в литобзоре и обсуждении уделено классическим положениям.

Предположения, выполненные на базе анализа литературных и собственных данных, не чрезмерны по гипотетической смелости и вполне вытекают из изложенного. Вместе с тем, зарегистрировав обширный континуум взаимосвязанных данных, работая практически в важной для пульмонологии сфере лучевой диагностики - диссертант в дальнейшем имеет возможности продолжить и расширить свои изыскания по данной проблематике.

Научная и практическая ценность работы

Как уже отмечено выше, особенностью работы явилась целостная сравнительная характеристика ответа иммунонейроэндокринного коммуникативно-регуляторного аппарата организма при сходных, но различающихся клинически и прогностически легочных гранулематозах.

Значительное количество посвященных сравнению этих болезней работ основывается избирательно на сопоставлении либо иммунных, либо гормональных, либо витаминологических, либо клинико-

диагностических параметров. Комплексность и мультипараметрический характер исследования позволили автору получить новые знания и сформулировать патофизиологически важные сопоставления.

Автор сделал важное дополнение в избранной им для исследований области частной патофизиологии, уточнив патогенез саркоидоза и туберкулеза легких, получив свидетельства патогенетической значимости избыточного системного действия медиаторов воспаления и изменения аутоиммунных процессов при этих гранулематозных заболеваниях (что значимо и для патофизиологии общей).

Данные диссертационного исследования А.В. Николаева позволили ему обосновать дополнительные рекомендации по дифференциальной диагностике изученных им заболеваний, что представляет интерес для практического здравоохранения.

Впервые выявленный в данной работе феномен гиперпрокальцитонинемии при саркоидозе как и его оригинальная трактовка автором - значимы для дальнейшего направления исследований этиологии и патогенеза этой болезни и для уточнения значения данного диагностического маркера.

Важным свидетельством актуальности и значимости результатов, полученных А.В. Николаевым, как и предпосылкой их широкого дальнейшего использования стало включение его данных в написанную при его участии главу 29 новейшего, третьего издания фундаментального международного руководства «Infection and Autoimmunity», выходящего в 2023 г. в издательстве Elsevier под редакцией И. Шенфельда, Н. Масума и А. Ватада.

Научно-теоретическое значение полученных данных для общей патофизиологии состоит в дополнении сведений об иммунонейроэндокринных взаимодействиях, о значении системного

избыточного действия провоспалительных аутокидов при хронической патологии и о путях дизрегуляции аутоиммунитета.

Материалы исследований А.В. Николаева обсуждены на заседании кафедры патологии и семинарах в лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, доложены на ряде международных и всероссийских конференций, в том числе — организованных СПбГУ.

Имеется ряд вышедших из печати публикаций диссертанта в отечественных и зарубежных журналах, в том числе - из баз индексирования Scopus и WoS, а также из «Перечня изданий, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований», включая, в частности, «Вестник Санкт-Петербургского университета». Главу с соавторством А.В. Николаева приняло в печать и публикует основное международное руководство по проблеме связи инфекций и аутоиммунитета, редактируемое ведущими мировыми исследователями этой проблематики.

Тезисы сделанных автором докладов вошли в сборники международных и всероссийских научных форумов, в том числе — изданных СПбГУ, его работы уже цитируются авторами из разных стран.

Все это говорит о востребованности результатов исследования автора научно-профессиональным сообществом.

На основании всего вышеизложенного, полагаю, что диссертация А.В. Николаева *«Иммунные и эндокринные звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клинко-патофизиологическая характеристика»* представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное на современном методическом уровне и достаточном по объему материале, приведшее к получению новых знаний, обладающих как фундаментальным значением, так и прикладным интересом для ряда областей медицины, а также хорошей перспективой продолжения и развития.

По мнению научного руководителя, данная диссертационная работа представляет значимый вклад в патофизиологию гранулематозных легочных заболеваний, в общую патологию аутоиммунитета и иммуноэндокринных взаимодействий.

Она в достаточной мере апробирована, послужила основой для многих публикаций в рецензируемых научных изданиях и может быть рекомендована к защите, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Научный руководитель:

зав. кафедрой патологии медицинского

факультета СПбГУ,

зам. руководителя лаб. мозаики аутоиммунитета

доцент, к.м.н.

 Л.П. Чурилов

6 сентября 2023 г.

E-mail: l.churilov@spbu.ru.

Контактный телефон: +7904 336 3017

