

УТВЕРЖДАЮ  
Декан медицинского факультета  
Сарана А.М.  
« 09 » \_\_\_\_\_ 2023г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Диссертация «Иммунные и эндокринные звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клинико-патофизиологическая характеристика» выполнена Николаевым Алексеем Владимировичем в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». В период подготовки диссертации Николаев Алексей Владимирович обучался в аспирантуре медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по направлению подготовки «Патологическая физиология» с 2011 по 2014 гг. Научный руководитель – Чурилов Леонид Павлович, кандидат медицинских наук, доцент СПбГУ.

#### **Актуальность темы исследования.**

Работа А.В. Николаева посвящена актуальной научной проблеме клинической медицины и патологической физиологии: патогенезу самых распространенных гранулематозных заболеваний легких – туберкулеза и саркоидоза, который до настоящего времени во многом не изучен и активно обсуждается мировым медицинским сообществом. На долю диффузных интерстициальных и диссеминированных заболеваний легких приходится около 5% всей легочной патологии, и в последние десятилетия наблюдается увеличение их встречаемости. Значительной части таких больных первоначально ставится ошибочный диагноз «туберкулез легких» с соответствующей химиотерапией, что ведет к хронизации патологии с появлением частых рецидивов и повышает риск инвалидизации и летальности. В конце прошлого века некоторые ученые считали, что туберкулез является «исчезающей болезнью», но это оказалась глубоко ошибочным во всем мире: настоящее время по данным специалистов Всемирной организации здравоохранения ежегодно туберкулезом заболевает около 9 млн человек, умирают в сутки около 5 тысяч человек. В Российской Федерации на фоне некоторого снижения общей заболеваемости имеется формирование лекарственно устойчивых форм микобактерий туберкулеза и множатся соответствующие случаи. Прогнозы относительно туберкулеза легких в мире пессимистичны, а в 2022 впервые с 1997 в докладе ВОЗ отмечен глобальный рост заболеваемости туберкулезом.

К диссеминированным заболеваниям легких относится и саркоидоз легких. По отношению ко всем больным с активным туберкулезом легких, больные саркоидозом легких составляют 5,0%, но в последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости из-за неверифицированных ранее случаев, за счет совершенствования методов диагностики, при ощутимом вкладе истинного увеличения пораженности саркоидозом. Больные саркоидозом легких - люди трудоспособного возраста (20 - 50 лет), однако существуют отдельные сообщения о выявлении этой формы патологии у детей дошкольного возраста, подростков и лиц пожилого возраста, при этом адекватный подход к выявлению и лечению болезни способствует хорошему прогнозу, восстановлению здоровья и трудоспособности. Показатель распространенности саркоидоза легких в мире

*№ 33-21-89 от 12.10.2023*



составляет от 1 до 40 на 100 000 населения, и заболеваемость возрастает примерно на 2 % в год. В настоящее время больные с саркоидозом легких находятся под наблюдением специалистов общей практики, для которых диагностика болезни нередко сопряжена со значительными сложностями.

До сих пор отсутствует ясность в вопросе о причинах развития саркоидоза легких, но существующие гипотезы, так называемой, «инфекционной этиологии», относят к триггерам болезни как микобактерии (классические и фильтрующиеся формы), так и иные патогены — пропионобактерии, вирусы группы герпеса и др., а к адьювантоподобным причинным факторам окружающей среды относят не только микробные агенты, но и химические компоненты — составляющие дымов, тонеров, силикон, красители и пр.). Таким образом, согласно современным данным, ряд экзогенных антропогенных и природных факторов у лиц с генетической предрасположенностью могут, оказывая прямое или опосредованное влияние, участвовать в этиологии болезни. Многие исследователи пытались доказать клинко-патофизиологическую общность туберкулеза легких и саркоидоза легких. У ряда больных саркоидозом находили компоненты микобактерий и антител к ним, что было поводом назначения им противотуберкулезной терапии. Роль микобактерии туберкулеза как основного этиологического фактора саркоидоза не подтверждена, но концепция туберкулеза и саркоидоза как двух вариантов ответа реактивности организма на близкие или даже тождественные этиологические факторы не отвергается и находит сторонников.

Автор поставил цель: выявить патофизиологические предпосылки для новых дифференциально-диагностических признаков сходных гранулематозных заболеваний. В ходе реализации поставленной цели автор у больных туберкулезом и саркоидозом легких сопоставил особенности клиники, эндокринно-метаболические и иммунологические параметры; оценил спектр и напряженность аутоиммунитета при этих формах патологии; диагностическую значимость результатов инструментальных методов оценки функции внешнего дыхания, имеющихся в арсенале современной клиники; диагностические возможности рентгенографии и компьютерной томографии; уточнил оптимальные критерии патофизиологически обоснованной дифференциальной диагностики этих форм патологии.

**Обоснованность и достоверность результатов** исследований определяется большим объемом проведенного исследования и адекватными методами оценки полученных результатов.

Следует с удовлетворением признать, что выбранный автором комплексный подход к обследованию пациентов с использованием адекватных методов, позволяющих получить обширную информацию о состоянии систем и органов обследуемых, при адекватных методах статистической обработки полученного материала, привел автора к достоверным результатам.

Автор получил убедительные данные по изменению состояния палео- и неоиммунитета и выявил ряд особенностей этих изменений как при туберкулезе, так и при саркоидозе.

Диссертационную работу отличают высокий методологический уровень и строгий научный подход к изучению проблемы.

Выполненная работа соответствует специальности 3.3.3. патологическая физиология, в частности, содержанию пп. 2, 3 и 8 паспорта специальности.

**Научная новизна работы** Автором установлено, что у больных в компенсированном состоянии при туберкулезе и саркоидозе легких имеет место синдром избыточного



системного действия провоспалительных аутоакоидов. При этом на фоне дефицита витамина D отмечены: накопление у пациентов провоспалительных цитокинов, прокальцитонина (следует отметить, что при саркоидозе легких повышение уровня его в крови пациентов документировано автором впервые в мировой литературе) и развитие защитного воспалительного ответа организма в виде реакции со стороны крови (анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ), напряжение функции органов естественной детоксикации (печень, почки, легкие) и регулирующих систем (гиперкортицизм, эутиреоз, повышение уровней гормонов гипофиза – ТТГ и пролактина). Одновременно обнаружены возрастание концентраций в крови активной формы витамина D, антимикробного пептида LL-37 - кателицидина, признаки активация врожденного иммунитета, клеточного, гуморального иммунитета и аутоиммунитета, причем выявлены особенности и неодинаковый уровень этих изменений при рассматриваемых заболеваниях. Проведено наиболее широкое изучение спектра аутоиммунной реактивности пациентов, причем оказалось, что сдвиги спектра и напряженности аутоиммунных процессов при этих гранулематозах различаются. Очевидно, имея схожую патоморфологическую основу, саркоидоз и туберкулез отличаются по патогенезу и вовлечению разных органов и систем в иммунопатологический процесс.

Функциональные пробы и лучевые методы диагностики подтвердили наличие морфологических субстратов для развития избыточного системного действия провоспалительных аутоакоидов при туберкулезе и саркоидозе легких и свидетельствовали о дополнительных различиях в клинико-патофизиологической картине этих заболеваний.

#### **Личное участие автора в получении результатов.**

Исследования, описанные в диссертации, были выполнены автором во время обучения в аспирантуре медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по направлению подготовки «Патологическая физиология» с 2011 по 2014 гг. Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании и ведении больных саркоидозом и туберкулезом легких; освоил методы диагностики этих форм патологии, в кооперации со специалистами участвовал в иммунологических и биохимических исследованиях, выполнил статистический анализ количественных показателей. Автор самостоятельно подбирал и анализировал литературу, проводил описание результатов клинико-лабораторных, инструментальных и лучевых методов исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Большое значение имеют новые знания, полученные автором в результате комплексного анализа особенностей иммуноэндокринного статуса у больных туберкулезом и саркоидозом. Такое глубокое и обширное сравнительное исследование этих вопросов следует признать ценным вкладом в их клиническую патофизиологию.

Данные, полученные автором, заметно расширили представления о сути и значении синдрома избыточного системного действия аутоакоидов в клинике туберкулеза и саркоидоза. Это подкрепляет развиваемую рядом авторов концепцию конфликта системных и местных защитных механизмов как основы патологии, способствует ее распространению на хронические заболевания.

Автором было показано, что при различных по этиологии туберкулезе и саркоидозе легких имеются однонаправленные схожие проявления иммунопатогенеза заболеваний с избыточным системным действием провоспалительных аутоакоидов, более выраженном при туберкулезе легких, причем иммунное воспаление сопровождается отчетливыми



проявлениями аутореактивности, в большей степени и более широко выраженной при саркоидозе легких, в том числе в отношении аутоантигенов ткани легких. При этом выявлена значительная зависимость проявлений аутоиммунитета от дефицита витамина D и особенностей обмена его активной формы - кальцитриола, а также антимикробного пептида – кателицидина, экспрессия которого витамин-D-зависима.

Впервые показано наличие гиперпрокальцитонинемии при саркоидозе, что ставит вопрос об адекватности практической трактовки этого признака как связанного с исключительно инфекционными процессами или же подкрепляет гипотезу об инфекционной этиологии саркоидоза. Охарактеризовано в комплексе значение лабораторных, инструментальных и лучевых методов диагностики для оценки состояния больных с туберкулезом и саркоидозом легких. Предложен алгоритм действий для практического врача в виде анализа жалоб, данных клиники, результатов клинико-лабораторных-инструментальных исследований, в том числе иммунограмм, цитокинового, гормонального и витаминного (D) статуса, оценки функции внешнего дыхания и результатов лучевых методов.

#### **Структура, содержание и оформление диссертации.**

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, включает 23 таблицы и 21 рисунок. Список использованной литературы содержит 412 библиографических ссылок, в том числе 124 - на русском и 288 — на иностранных языках.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ясно описаны методология работы, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы.

Работа написана хорошим научным языком, представленные сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке и объективности диссертанта.

В целом, работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам.

#### **Публикация материалов работы.**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Принята к печати глава в международном руководстве «Infection and Autoimmunity», выходящем в издательстве Elsevier.

Важным итогом работы следует признать обоснованное и опробованное автором предложение – алгоритм действий практического врача для оценки состояния больных туберкулезом и саркоидозом легких.

Результаты работы внедрены в практику преподавания: используются на кафедре патологии СПбГУ в курсах патофизиологии, клинической патологии и элективе «Аутоиммунология».

Диссертация обсуждена на заседании кафедры патологии 9 сентября 2023 г. По итогам обсуждения принято следующее заключение:

По актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов; объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости, полноте их опубликования, диссертационная работа «Иммунные и эндокринные звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клинко-патофизиологическая характеристика» Николаева Алексея Владимировича соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. «Патологическая физиология» согласно номенклатуре научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118), соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 11.09.2021) и требованиям, установленным Приказом «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» от 19.11.2021 г. № 11181/1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» и *рекомендуется к защите* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой патологии  
ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский  
государственный университет»

6 октября 2023 г.

  
Л.П. Чурилов

  
Подпись: Чурилова  
Людмила Павловна  
**УДОСТОВЕРЯЮ**  
Ведущий специалист по кадрам  
«09» 10 2023  
Визирь М. Ю. Крюкова