

ОТЗЫВ

официального оппонента, главного пульмонолога Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Зайцева Андрея Алексеевича на диссертацию Балионис Ольги Игоревны «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология

Актуальность темы диссертационной работы. Диссертация Балионис О.И. посвящена выявлению факторов, определяющих течение саркоидоза легких. Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Многообразие клинических вариантов саркоидоза, отсутствие универсальных клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных факторов риска развития рецидива и прогрессирования патологического процесса, вкпе с трудно прогнозируемым характером течения заболевания затрудняют создание прогностических алгоритмов, важных для определения тактики ведения пациента и своевременного назначения противовоспалительной терапии. Поэтому поиск предикторов неблагоприятного течения заболевания представляет не только научный интерес, но имеет важное практическое значение. На территории нашей страны поиском предикторов, в том числе генетических, того или иного варианта течения саркоидоза занимаются единичные центры, в связи с чем имеющиеся данные немногочисленны. Все вышеизложенное определяет несомненную актуальность темы настоящего диссертационного исследования.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В ходе исследования автором установлено, что наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на характер течения заболевания, являются: изменения функции внешнего дыхания (снижение общей емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, индекса Генслера) и снижение

диффузионной способности легких, наличие гиперкальциурии и гиперкальциемии, наличие ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии грудной клетки на момент постановки диагноза, а также назначение системных глюкокортикостероидов в дебюте заболевания. Также автором установлено, что генетическими предикторами неблагоприятного течения болезни являются: аллели HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 и полиморфизмы с.703G>A p.Val235Ile (rs1049163) гена HLA-DQB1, с.895+37A>G (rs9264623) гена HLA-C, 620-40A>G (rs2523605) и с.344-10C>G (rs41556113) гена HLA-B, а также 127:n.32628264_32628265insAGA (rs138374371) HLA DRB1-HLADQA1, и с.-448G>A (rs2227010) гена CCR5. Выявлено, что прогностически благоприятным является носительство аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01. Кроме того, впервые проведена оценка влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на дальнейшее течение саркоидоза легких.

Цель исследования сформулирована автором как разработка персонализированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов. В рамках данной цели было сформулировано и решено 4 взаимосвязанных, адекватных поставленной цели задачи.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов исследования. В основе работы лежит достаточный объем клинических данных (в исследование по выявлению факторов, прогнозирующих течение саркоидоза легких, было включено 100 пациентов; при изучении влияния COVID-19 на течение саркоидоза легких в исследовании приняли участие 129 пациентов).

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать 3 положения, выносимых на защиту. Все положения аргументированы, обоснованы и полностью раскрыты в соответствующих главах. Высокая степень обоснованности и достоверности полученных результатов основана на комплексном подходе к изучению проблемы с

использованием данных большой выборки больных саркоидозом, обследованных по единой методике, с применением современных методов исследования и статистической обработки данных. Выводы подкреплены результатами проведенного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам, имеют научное и практическое значение. Практические рекомендации четко сформулированы и могут использоваться в практической деятельности врачей-терапевтов и пульмонологов. Все научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология.

Личный вклад автора заключается в изучении большого объема публикаций по теме исследования, в разработке идеи и протокола исследования, проведении основных этапов клинического исследования, сборе и обработке полученных материалов, а также в статистическом анализе полученных результатов и публикации результатов исследования.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики и возможные конкретные пути их использования. Диссертационное исследование Балионис О.И. имеет научную и практическую значимость. Результаты исследования позволяют использовать их в практической деятельности отделений терапевтического и пульмонологического профиля.

Автором изучены анамнестические, клинические, лабораторные, функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с саркоидозом легких со стабильным, прогрессирующим, рецидивирующим течением и спонтанными ремиссиями на момент постановки диагноза; установлены наиболее значимые факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких. Также автором изучено влияние COVID-19 на течение саркоидоза легких. Автором предложен и научно обоснован персонифицированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких. Полученные автором данные позволяют прогнозировать течение и исходы саркоидоза у различных пациентов, своевременно принимать решение о сроках контроля и коррекции лечения.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, а также в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. По материалам

диссертации опубликовано 4 научных работы, из них 3 – в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы.

Диссертация Балионис О.И. построена по традиционному принципу, изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 32 работы отечественных и 251 работу зарубежных авторов. Материал изложен подробно. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 45 рисунками.

Во **Введении** полностью раскрыта актуальность исследования, сформулированы его цель и задачи, представлена научная новизна, а также практическая значимость диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** подробно изложены вопросы эпидемиологии саркоидоза, современные представления об этиологии саркоидоза, приводятся определения обострения, рецидива и прогрессирования заболевания. Особое внимание автор уделяет работам по изучению участия генетических факторов в этиологии саркоидоза как заболевания с многофакторным типом наследования. Также освещены работы, посвященные поиску предикторов (в том числе генетических) того или иного варианта течения заболевания.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В главе изложены план и дизайн исследования, критерии включения в клиническое исследование и критерии исключения. В главе подробно описаны используемые в исследовании клинические, лабораторные, функциональные и рентгенологические методы, а также методы статистической обработки данных.

В **третьей главе** автор приводит результаты собственных исследований. Автором приводятся сравнительные клинико-лабораторные и функциональные характеристики пациентов с различными вариантами течения саркоидоза. В

ходе исследования установлено, что группе неблагоприятного течения на момент постановки диагноза достоверно чаще выявляются ретикулярные изменения по данным компьютерной томографии легких, изменения функции внешнего дыхания и снижение диффузионной способности легких по данным функционального тестирования, а также гиперкальциемия и гиперкальциурия по данным лабораторного обследования по сравнению с больными из группы благоприятного течения. Также в дебюте заболевания пациентам с неблагоприятным течением саркоидоза значительно чаще назначались системные глюкокортикостероиды.

Отдельно проведена оценка аллелей HLA и анализ ассоциации генотипов у пациентов с различными вариантами течения саркоидоза. Автором установлено, что прогностически неблагоприятным является носительство аллелей HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 у пациентов с саркоидозом в российской популяции; прогностически благоприятным является носительство аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01. Анализ распределения частот аллелей и генотипов вариантов генов HLA выявил ассоциацию с неблагоприятным течением у носителей генотипов: HLA-DQB1 NM_002123.5:c.703G>A p.Val235Ile, HLA-C NM_002117.6:c.895+37A>G, HLA-B NM_005514.8:c.620-40A>G, HLA-B NM_005514.8:c.344-10C>G, HLA DRB1-HLA-DQA1 127:n.32628264_32628265insAGA. У носителей варианта CCR5 NM_000579.3:c.-448G>A наблюдалась низкая эффективность проводимой терапии, тенденция к рецидивированию саркоидного процесса. Носительство вариантов HLA-DRB1 NM_002124.3:c.370+11C>T, HLA-DQB1 NM_002123.5:c.380-3C>T, HLA-DQB1 NM_002123.5:c.*386G>A, HLA-A NM_002116.8:c.829G>C p.Glu277Gln и HLA-A NM_002116.8:c.808G>Trp.Ala270Ser связано со снижением уровня DLCO, а вариантов HLA-DRB1 NM_002124.3:c.370+11C>T – со снижением общей емкости легких, форсированной жизненной емкости легких и индекса Генслера.

Также автор проводит оценку течения саркоидоза легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Автором продемонстрировано, что в группе пациентов с саркоидозом, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в дальнейшем достоверно чаще наблюдались рецидивы саркоидного процесса по сравнению с контрольной группой.

В конце главы автором приводится алгоритм выбора тактики ведения пациентов с впервые выявленным саркоидозом легких.

Ценность представляет критический анализ полученных результатов: автор анализирует ограничения исследования, возникающие вследствие ретроспективной оценки полученных данных, наличия дополнительных смешивающих (скрытых) переменных, объема выборки, а также использования в качестве контроля не реальной контрольной группы, а базы данных при проведении анализа ассоциации генотипов у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза.

В **Заключении** автор подводит итог проведенного исследования. Глава представляет собой краткое систематизированное изложение полученных результатов.

Выводы и Практические рекомендации соответствуют цели и задачам научной работы.

По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Автореферат диссертации соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Замечания и вопросы. В целом диссертация Балионис Ольги Игоревны оценивается положительно. В ходе изучения результатов работы возник вопрос.

В Вашем исследовании достоверно чаще наблюдались рецидивы саркоидного процесса у больных, перенесших COVID-19. Как Вы думаете в чем причина?

Заключение. Диссертационная работа Балионис Ольги Игоревны на тему: «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по разработке персонализированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких посредством разработки персонализированного алгоритма выбора тактики ведения больных

саркоидозом легких, имеющая существенное значение для медицинской науки и пульмонологии, в частности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (редакция от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ

Зайцев Андрей Алексеевич

Подпись д.м.н. проф. Зайцева А.А. заверяю:



В.А. Терещенко

Почтовый адрес: 105229, г. Москва,
Госпитальная пл., д. 3
Телефон: 8 (499) 263-29-29;
Сайт: www.gvkg.ru

27. 02.2023г.