

«УТВЕРЖДАЮ»:

Директор федерального государственного бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации



доктор мед. наук, профессор

Яблонский П.К.

«01» декабря 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Балионис Ольги Игоревны «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 - пульмонология.

Актуальность темы

Диссертационное исследование Балионис О.И., представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящено актуальной в пульмонологии проблеме – прогнозированию течения саркоидоза легких.

Саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных гранул без казеозного некроза в различных органах и тканях. Проявления саркоидоза колеблются от бессимптомного до прогрессирующего течения с развитием

органной недостаточности. У 2/3 пациентов наблюдается самостоятельный регресс заболевания, не требующий назначения терапии. Выделение группы пациентов с низкой вероятностью самостоятельного разрешения заболевания, которым на определенном этапе может потребоваться назначение иммуносупрессивной терапии, определяет актуальность данной работы.

В качестве потенциальных прогностических биомаркеров рядом авторов были рассмотрены: повышенный уровень неоптерина, эластазы, хитотриозидазы, гликопротеина Krebs von den Lungen 6 (KL 6), увеличение количества Th17, снижение уровня TNF- α в периферической крови или жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Традиционно, риск неблагоприятного течения заболевания связывают с назначением глюкокортикостероидной терапии в дебюте заболевания, наличием ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии грудной клетки, повышением уровня кальция в суточной моче. Продолжаются исследования и возможных генетических предикторов неблагоприятного течения саркоидоза, ассоциация с прогрессирующим течением заболевания была выявлена для SNP в гене GREM1, CARD15, TGF- β 3, HLA-DQB1*06:02, HLA-DRB1*07/14/15. Наиболее изученными при саркоидозе являются гены HLA, однако, вклад других генетических локусов исследован недостаточно.

Вышесказанное подтверждает актуальность проведения диссертационного исследования Балионис О.И., целью которого являлась разработка персонализированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких путем анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При подготовке и проведении исследования использовалась стандартная для диссертационного исследования методология, была обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования и определены соответствующие ей задачи.

Целью диссертационного исследования являлась разработка персонифицированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале (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), на тщательном планировании исследования с применением современных методов обследования пациентов и статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы и аргументированы в тексте диссертации. Полученные автором выводы отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации, сформулированные автором, содержат ценную информацию и могут использоваться в практической деятельности пульмонологами и терапевтами.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2020 г.), XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2021 г.), научно-практической конференции «Постковидные поражения легких» (Москва, 2022 г.).

По материалам диссертации опубликовано 4 научные 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.

Представленные в теоретической и практической части положения диссертации отражают степень достоверности результатов проведенных

исследований. Статистическая обработка материала соответствует поставленным задачам.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В ходе исследования автор установил, что наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на течение 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. При анализе генетических предикторов неблагоприятного течения саркоидоза, автором установлена связь с аллелями HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 и полиморфизмами 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.

Впервые проведена оценка влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на дальнейшее течение саркоидоза легких, показано увеличение частоты рецидивов заболевания после COVID-19.

Структура и содержание диссертационного исследования

Диссертационная работа Балионис О.И. выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательском институте пульмонологии Федерального медико-биологического агентства».

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материала и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, иллюстрирована 45 рисунками. Список литературы включает 32 работы отечественных и 251 работу зарубежных авторов.

Во **введении** обоснована актуальность темы, изложены цель, задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы** отражена эпидемиология, современные представления о клинико-рентгенологических вариантах течения саркоидоза. Особое внимание автор уделяет работам, связанным с поиском генетических предикторов неблагоприятного течения заболевания.

В главе, посвященной описанию **материала и методов** исследования, отражены критерии включения и невключения в исследование, критерии постановки диагноза, дизайн исследования, а также дано подробное описание методов исследования и статистической обработки данных. Было проведено наблюдательное сравнительное исследование, состоящее из 2 частей. В исследование по выявлению факторов, прогнозирующих течение саркоидоза было включено 100 пациентов (38 мужчин, 62 женщины, средний возраст 50 ± 13 лет) с верифицированным саркоидозом легких, со сроком наблюдения не менее 4 лет. Все пациенты были распределены на группы с благоприятным (стабильное течение, спонтанная или медикаментозная регрессия) и неблагоприятным (прогрессирование, рецидивирующее течение) течением саркоидоза легких. Оценка влияния COVID-19 на частоту рецидивов при саркоидозе проводилась на 129 пациентах с верифицированным саркоидозом в длительной ремиссии (53 мужчины, 76 женщин, средний возраст $48,2 \pm 12,7$ лет).

Материалы собственных исследований автора, а также обсуждение полученных результатов, представлены в **третьей главе**. Был проведен анализ

клинико-лабораторных и функциональных характеристик пациентов с различными вариантами течения саркоидоза, сравнительная оценка аллелей HLA и анализ ассоциации генотипов у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза. Отдельно приведены результаты сравнения частоты рецидивов саркоидоза легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Автором установлено, что по изученным конституциональным, анамнестическим и клиническим характеристикам, в том числе по наличию внелегочных поражений, пациенты в группах на момент постановки диагноза не имели достоверных различий. У пациентов с неблагоприятным течением заболевания достоверно чаще наблюдались изменения функции внешнего дыхания (снижение общей емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, индекса Генслера, диффузионной способности легких). При лабораторном обследовании не было получено достоверной разницы в группах по уровню ангиотензинпревращающего фермента (12 (20,0%) vs 15 (37,5%), $p=0,067$, ОШ 2,4, 95% ДИ 0,976-5,903), значимая разница была выявлена для гиперкальциурии (9 (15,0%) vs 26 (65,0%), $p<0,05$, ОШ 10,524, 95% ДИ 4,024-27,524), гиперкальциемия у пациентов с благоприятным течением в дебюте заболевания не выявлялась. По основным рентгенологическим характеристикам достоверной разницы получено не было, несколько чаще в группе пациентов с неблагоприятным течением по данным компьютерной томографии грудной клетки на момент постановки диагноза выявлялись ретикулярные изменения (17 (34,7%) vs 14 (63,6%), $p=0,048$). При оценке особенностей терапии саркоидоза на момент постановки диагноза было выявлено, что пациентам с неблагоприятным течением заболевания чаще назначались системные глюкокортикостероиды (21 (35,0%) vs 32 (80,0%), $p=0,00002$).

Важными представляются результаты, полученные при сравнительной оценке аллелей HLA у пациентов с различными вариантами течения саркоидоза в российской популяции. По данным автора, прогностически

неблагоприятным является носительство аллелей HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03, прогностически благоприятным - 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 (p=0,003), HLA-C NM_002117.6:c.895+37A>G (p=0,007), HLA-B NM_005514.8:c.620-40A>G (p=0,004), HLA-B NM_005514.8:c.344-10C>G (p=0,01), HLA DRB1-HLA-DQA1 127:n.32628264_32628265insAGA (p=0,009). У носителей полиморфизма 3:c.-448G>A (rs2227010) гена CCR5 в исследуемой группе отмечалась низкая эффективность проводимой терапии, тенденция к рецидивированию заболевания. Значимые ассоциации были получены для снижения уровня DLCO в дебюте заболевания и полиморфизмов: с.370+11C>T (rs9279737) гена HLA-DRB1, с.380- 3C>T (rs68027833) и с.*386G>A (rs34153824) гена HLA-DQB1, а также с.829G>C:p.Glu277Gln (rs2231095) и с.808G>T: p.Ala270Ser (rs1059632) гена HLA-A, а также гиперкальциурии с вариантом гена ACE NM_000789.4:c.418-70C>G (p = 0,00017). Важно отметить, что автор отдельно указала ограничения данного исследования.

Автором было установлено, что у больных саркоидозом легких, перенесших COVID-19, рецидивы заболевания встречались достоверно чаще, чем у пациентов без COVID-19 в анамнезе (40,6% против 15,0%, (p = 0,002, ОШ 3,870, 95% ДИ 1,644- 9,110). Предположения, сделанные автором в результате данного анализа, безусловно являются актуальными и требуют дальнейших исследований.

В заключении главы автором представлен алгоритм выбора тактики ведения пациентов с впервые выявленным саркоидозом легких, заключающийся в персонализации схемы наблюдения за пациентом. При отсутствии неблагоприятных лабораторных и инструментальных прогностических маркеров, пациенту рекомендуется провести

секвенирование нового поколения таргетной панели генов с целью выявления носителей генотипов, ассоциированных с неблагоприятным течением заболевания. При выявлении подобного носительства, пациенту предлагается активное динамическое наблюдение, остальные пациенты подлежат стандартному наблюдению.

Обсуждение полученных результатов построено на сравнительном анализе собственных данных и данных литературы.

В главе «**Заключение**» автором подводятся итоги проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

Полученные автором данные детально отражены в представленных таблицах и рисунках. При статистической обработке первичного материала использованы преимущественно методы сравнительного анализа. Автореферат диссертационной работы имеет традиционную структуру, соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Балионис О.И., представляют важное научное и практическое значение и могут быть применены в пульмонологической практике с целью прогнозирования течения и исходов саркоидоза легких для определения тактики ведения пациентов. Автором предложен и научно обоснован персонифицированный алгоритм выбора тактики наблюдения за пациентами с впервые выявленным саркоидозом легких.

Значимость проведенного исследования подтверждена внедрением его результатов в практическую деятельность пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, а также в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты исследования целесообразно применять в практической деятельности лечебных учреждений общей лечебной сети, а именно пульмонологических и терапевтических отделений для определения дальнейшей тактики наблюдения пациентов на основании предложенного автором алгоритма.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании пульмонологии студентам медицинских ВУЗов, интернам, клиническим ординаторам и слушателям курсов повышения квалификации врачей-пульмонологов и терапевтов.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Балионис О.И. не возникло. Отдельные стилистические и орфографические погрешности не снижают общей положительной оценки. К автору работы есть несколько вопросов:

Какой национально-этнической принадлежностью характеризовались пациенты, у которых проводилось генетическое тестирование?

На основании каких критериев пациенты с генерализованным саркоидозом включались в группу благоприятного течения заболевания?

Была ли получена связь между сроками, тяжестью перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и развитием рецидивов саркоидоза?

Заключение

Диссертационная работа Балионис Ольги Игоревны тему: «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалифицированной работой, соответствующей специальности 3.1.29 – пульмонология, в которой на основании выполненных автором исследований

содержится решение актуальной научной задачи по персонификации подхода к прогнозу течения и тактике ведения пациентов с саркоидозом легких путем разработки персонифицированного алгоритма тактики ведения пациентов на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов течения заболевания, что имеет существенное значение для развития медицинской науки и, в частности, пульмонологии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований и научно-практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Ольги Игоревны Балионис 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 ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 - пульмонология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 13.02.2023 г.)

К.м.н., младший научный сотрудник
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Минздрава
России, Зинченко Юлия Сергеевна



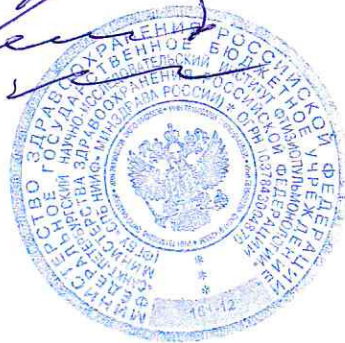
Д.м.н., профессор, ведущий научный
сотрудник, руководитель направления
«Фтизиопульмонология» ФГБУ «Санкт-

Петербургский научно-
исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Минздрава
России, Павлова Мария Васильевна

Подпись Ю.С. Зинченко заверяю:

Подпись М.В. Павловой заверяю:

к.м.н., ученый секретарь ученого совета
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Санкт-
Петербургский научно-
исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, Муравьев Александр
Николаевич



Почтовый адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4
Телефон: 8(812)775-75-50;
e-mail: info@spbniif.ru

27.02.2023 г.