

В диссертационный совет 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»
(107564, Москва, Яузская аллея, д.2)

Сведения об официальном оппоненте Визель Ирине Юрьевне по диссертации соискателя Балионис Ольги Игоревны на тему: «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких» по специальности 3.1.29. Пульмонология на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Фамилия, имя, отчество	Визель Ирина Юрьевна
Дата рождения, гражданство	11.09.1978, Российская Федерация
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента на момент представления им отзыва, город,	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань
Должность, занимаемая оппонентом в организации	Доцент кафедры фтизиопульмонологии
Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация), наименование отрасли науки	Доктор медицинских наук, 14.01.25 – Пульмонология, медицинские науки
Ученое звание (по специальности, кафедре)	Доцент
Публикации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет: 1. COVID-19 и саркоидоз: коморбидность, последствия, причинно-следственные связи. Обзор литературы / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Г. Р. Шакирова, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – № 4. – С. 70-79. 2. Визель, А. А. Оценка результатов ретроспективного анализа применения лефлуномида при хроническом саркоидозе / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Г. Р. Шакирова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 49-53. 3. Визель, А. А. Роль факторов окружающей среды и профессии в формировании и течении саркоидоза / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Г. Р. Шакирова // Практическая пульмонология. – 2022. – № 1. – С. 24-31. 4. Саркоидоз. Новая инфекция COVID-19 и вопросы вакцинации / А. А. Визель, И. Ю. Визель, М. П. Костинов, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14. – № 4. – С. 48-57. 5. Визель, А. А. Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID-19 / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Г. Р. Шакирова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 19. – С. 65-69.	

6. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование / А. А. Визель, Д. А. Калвер, И. Ю. Визель [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 10. – С. 33-40.

7. Визель, А. А. Анализ публикаций по саркоидозу, представленных на российском и европейском респираторных конгрессах 2019 г / А. А. Визель, Е. В. Сушенцова, И. Ю. Визель // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 68-77.

Подпись официального оппонента _____



Подпись удостоверяю _____

Печать (серовая)



Подпись И. Г. Мустафин
Визель А. А. заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. _____ И.Г. Мустафин
« _____ » _____ 20 ____ г.

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доцента кафедры фтизиопульмонологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктора медицинских наук Визель Ирины Юрьевны 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 проведенного исследования не вызывает сомнений. Саркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание неустановленной этиологии. Течение саркоидоза вариабельно и трудно прогнозируется. Примерно у 2/3 пациентов в течение десятилетнего периода наблюдения отмечается спонтанная регрессия саркоидного процесса, в то же время по данным разных авторов в последние годы имеется тенденция к росту распространенности рецидивирующего и прогрессирующего течения саркоидоза с развитием грубых фиброзных изменений в легких, снижением функциональных показателей, что в дальнейшем может привести к развитию дыхательной недостаточности. Поэтому поиск предикторов неблагоприятного течения саркоидоза, которые позволили бы своевременно выявить тенденцию патологического процесса к формированию фиброза и соответственно выбрать оптимальную терапевтическую тактику для таких пациентов, в том числе своевременно принимать решение об интенсификации противовоспалительной терапии, является достаточно актуальным.

Целью исследования являлась разработка персонифицированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация Балионис Ольги Игоревны основана на достаточном 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. Обоснованность научных положений исследования, которое носило частично проспективный, частично ретроспективный характер, доказана проведенным комплексом клинико-лабораторных, лучевых, функциональных методов исследования, а также секвенирования нового поколения таргетной панели генов.

Методология диссертационной работы соответствует современным требованиям, на каждом из запланированных этапов автором были выбраны адекватные методы исследования, позволившие сделать соответствующие выводы. Все полученные данные были систематизированы в виде таблиц и рисунков.

Статистическая обработка данных диссертационного исследования осуществлялась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23,0 (IBM, США) и R software версии 4.1.0. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических гипотез. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и квартили (в случае несоответствия распределения показателя нормальному), для качественных – частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм. Для качественных зависимых переменных сравнения частот между категориями тяжести течения заболевания выполняли посредством χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществлялись при помощи t-критерия для несвязанных совокупностей (в случае несоответствия распределения переменной нормальному) – критерия Манна-Уитни. Сравнения частот аллелей и нуклеотидов осуществляли посредством критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Поправку на множественность сравнений проводили по методу Бенджамини-Хохберга. После отбора потенциальных предикторов неблагоприятного течения описанными выше методами при помощи бинарной логистической регрессии с последующим подбором предикторов по Вальду был осуществлен поиск финальной предиктивной модели. Для оценки статистической значимости при проведении секвенирования нового поколения таргетной панели генов использовали обобщенную линейную модель.

Положения, выносимые на защиту, аргументированы, являются следствием проведенной научной работы, позволяют научно обоснованно представить содержание диссертационного исследования и соответствуют специальности 3.1.29. Пульмонология.

Выводы, полученные автором, обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Практические рекомендации изложены четко и могут использоваться врачами в отделениях терапевтического и пульмонологического профиля.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Диссертационное исследование Балионис О.И. обладает научной новизной. В ходе исследования:

- 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.

- 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.

- Также впервые проведена оценка влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на дальнейшее течение саркоидоза легких. Выявлено, что у больных саркоидозом легких, перенесших COVID-19, чаще наблюдаются рецидивы заболевания по сравнению с общей группой саркоидоза.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики. Диссертационное исследование Балионис О.И. имеет научную и

практическую значимость. Результаты, полученные автором в ходе исследования, позволяют расширить знания о роли генетических факторов в течении саркоидоза легких и дополнить имеющиеся представления по тактике ведения пациентов с саркоидозом легких. Полученные данные позволяют прогнозировать течение и исходы саркоидоза у различных пациентов, своевременно принимать решение о сроках контроля и коррекции лечения, в том числе о необходимости инициации иммуносупрессивной терапии.

На основании результатов работы предложен персонализированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, а также в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Материалы исследования вошли в отчет по государственному заданию ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Идентификация мутаций и поиск новых аллельных вариантов генов, вовлеченных в развитие интерстициальных болезней легких» за 2018 г.

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.).

Структура и основное содержание работы. Диссертация Балионис О.И. 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. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 45 рисунками.

Во **Введении** отражена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В **Обзоре литературы** рассматриваются современные тенденции эпидемиологии саркоидоза в мире и на территории Российской Федерации, а

также существующие представления об этиологии саркоидоза. Автором тщательно изучены публикации, посвященные поиску клинических, лабораторных, функциональных и рентгенологических предикторов различных вариантов течения саркоидоза. Особое внимание уделяется работам, связанным с поиском генетических предикторов неблагоприятного течения саркоидоза. Автор анализирует трудности, возникающие при прогнозировании течения саркоидоза при первичном обращении пациента за медицинской помощью и убедительно показывает, что существует необходимость в усовершенствовании алгоритма выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом.

В главе 2 представлена характеристика материалов и методов исследования. Исследование по выявлению наиболее значимых предикторов течения саркоидоза легких выполнено в период с 2018 по 2021 гг. на базе пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, являющегося клинической базой ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. В главе отражены критерии включения в клиническое исследование и критерии исключения, критерии диагноза саркоидоза с поражением легких, план и дизайн исследования, а также применяемые методы исследования и статистической обработки данных.

В главе 3 «Результаты исследования и их обсуждение» приведены сравнительные клиничко-лабораторные и функциональные характеристики пациентов с различными вариантами течения саркоидоза. Показано, что по большинству конституциональных, клиничко-anamнестических и рентгенологических данных достоверных различий между группами на момент постановки диагноза саркоидоза легких выявлено не было. В группе неблагоприятного течения на момент постановки диагноза достоверно чаще выявлялись ретикулярные изменения по данным компьютерной томографии. Изменения функции внешнего дыхания и снижение диффузионной способности легких в дебюте заболевания также были более распространены среди пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза. У пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза на момент диагностики достоверно чаще определялись гиперкальциемия и гиперкальциурия. Также в дебюте заболевания пациентам с неблагоприятным течением саркоидоза значительно чаще назначались системные глюкокортикостероиды по сравнению с больными из группы благоприятного течения.

При сравнительной оценке аллелей HLA у пациентов с различными вариантами течения саркоидоза установлено, что в группе больных-носителей аллелей HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 достоверно чаще определялось рецидивирующее и прогрессирующее течение заболевания; в то же время у носителей аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01, течение заболевания чаще было благоприятным. Также автором выявлена тенденция к носительству аллелей HLA-C*05:01, HLA-DRB1*12:01, HLA-DRB1*14:54, HLA-DPB1*105:01 в группе неблагоприятного течения заболевания и аллеля HLA-DRB4*01:01 в группе благоприятного течения.

В ходе секвенирования нового поколения таргетной панели генов автором были идентифицированы 2 локуса, ассоциированные с неблагоприятным течением саркоидоза: регион HLA бр21.32-бр21.33 и регион Зр21.31. Было выполнено исследование специфических генов, расположенных в описанных блоках сцепления. При проведении анализа распределения частот и аллелей и генотипов вариантов 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 выявлены значимые различия между группами благоприятного и неблагоприятного течения. Также существенные различия между группами благоприятного и неблагоприятного течения выявлены в ходе анализа частот аллелей и генотипов варианта гена CCR5. Так, у носителей варианта CCR5 NM_000579.3:c.-448G>A, отмечается низкая эффективность проводимой терапии, тенденция к рецидивированию саркоидного процесса.

Также приводятся данные анализа ассоциаций генотипов однонуклеотидных маркеров, локализованных в генах, связанных с неблагоприятным течением саркоидоза, и некоторых параметров, по которым наблюдались наиболее значимые различия между группами. Значимые ассоциации 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. Также значимые ассоциации выявлены между изменениями функции внешнего дыхания в дебюте и полиморфизмом с.370+11C>T (rs9279737) гена HLA-DRB1. Интерес представляет наличие значимых ассоциаций между

гиперкальциурией в дебюте и вариантом гена ACE NM_000789.4:c.418-70C>G. Наиболее обширные ассоциации были выявлены для гиперкальциемии в дебюте заболевания и наличия семейного саркоидоза в анамнезе

При изучении влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на характер течения саркоидоза легких автором показано, 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 представлен алгоритм выбора тактики ведения пациентов с впервые выявленным саркоидозом легких.

В **Заключении** кратко и последовательно отражены все разделы диссертационного исследования.

Выводы и Практические рекомендации соответствуют цели и задачам научной работы.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

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.

Замечания и вопросы. В целом диссертация Балионис Ольги Игоревны оценивается положительно, однако, существует ряд вопросов и замечаний, которые требуют пояснения:

1. В вашем исследовании выявлена высокая частота рецидивов саркоидоза после перенесенной новой коронавирусной инфекции по сравнению с группой сравнения, учитывалась ли терапия, которую пациенты получали для терапии коронавирусной инфекции?
2. Назначались ли пациентам, включенным в ваше исследование экстракорпоральные методы лечения саркоидоза?

Заключение. Диссертация 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 персонафицированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких посредством разработки персонафицированного 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:

доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук Визель Ирина Юрьевна

Подпись д.м.н. И. Ю. Визель заверяю:

Ученый секретарь ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. Мустафин Ильшат Ганиевич

Почтовый адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49;

Телефон: 8 (843) 236-06-52;

e-mail: rector@kgmu.kcn.ru



02.03.2023