

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.264.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета

от 11.04.2023 г., протокол № 10

О присуждении Балионис Ольге Игоревне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза лёгких» по специальности 3.1.29. Пульмонология принята к защите 27.12.2022 г. (протокол заседания № 52) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. N. 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. №118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный №62998).

Соискатель Балионис Ольга Игоревна, 25.11.1987 года рождения, в 2011 г. окончила с отличием Санкт-Петербургскую государственную медицинскую академию им. И.И. Мечникова по специальности «лечебное дело».

Работает в должности научного сотрудника лаборатории персонифицированной медицины НИИ Пульмонологии ФМБА России.

Диссертация выполнена в лаборатории персонифицированной медицины ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Аверьянов Александр Вячеславович, федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства", директор.

Научный консультант:

кандидат биологических наук, Никитин Алексей Георгиевич, федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства", лаборатория персонифицированной медицины, заведующий.

Официальные оппоненты:

Визель Ирина Юрьевна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет», кафедра фтизиопульмонологии, доцент;

Зайцев Андрей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своём положительном отзыве, подписанным Зинченко Юлией Сергеевной, кандидатом медицинских наук, младшим научным сотрудником, и Павловой Марией Васильевной,

доктором медицинских наук, профессором, ведущим научным сотрудником, руководителем направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, указали, что тема диссертационной работы актуальна, актуальной в пульмонологии проблеме – прогнозированию течения саркоидоза лёгких. Саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, у 2/3 пациентов может наблюдаться 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, на основании анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов неблагоприятного течения саркоидоза определяет актуальность данной работы.

Научная новизна исследования

В ходе исследования автор установил, 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. Установлены генетические предикторы неблагоприятного течения заболевания. Впервые проведена оценка влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на дальнейшее течение саркоидоза легких.

Значимость результатов диссертационного исследования для развития медицинской науки:

Научная и практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть применены в пульмонологической практике с целью прогнозирования течения и исходов саркоидоза легких у различных пациентов для определения дальнейшей тактики их ведения. Автором предложен и научно обоснован персонифицированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

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 диссертации, 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:

1. Какой национально-этнической принадлежностью характеризовались пациенты, у которых проводилось генетическое тестирование?
2. На основании каких критериев пациенты с генерализованным саркоидозом включались в группу благоприятного течения заболевания?

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

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Балионис О.И. на тему «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей специальности 3.1.29. Пульмонология, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальная научная задача по персонализации подхода к прогнозу течения и тактике ведения пациентов с саркоидозом лёгких путём разработки персонализированного 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, объёму выполненных исследований и научно-практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Ольги Игоревны Балионис соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Отзыв на диссертацию обсуждён и утверждён на заседании заседании Ученого совета (протокол № 2 от 13.02.2023). Отзыв утверждён Яблонским Петром Казимировичем, доктор медицинских наук, профессор, директор.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 4 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Основные положения диссертации доложены на 3 научно-практических конференциях и конгрессах. Общий объём публикаций по теме диссертации составил 25 страниц (1,073 у.п.л.) и содержит 90% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению предикторов течения саркоидоза легких, а также влиянию COVID-19 на течение саркоидоза легких. В научных работах О.И. Балионис достаточно полно отражены основные положения диссертационной работы, проведён анализ предшествующих исследований по теме диссертации. Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Балионис О.И. Генетические предикторы течения саркоидоза легких / О.И. Балионис, А.Г. Никитин, А.В. Аверьянов // Практическая пульмонология. – 2019. - №3. – С. 48-55
2. Аверьянов А.В. / Атипичные КТ-проявления саркоидоза легких / А.В. Аверьянов, О.И. Балионис, В.Н. Лесняк // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9. - №3. – С. 71-81
3. Балионис О.И. Генетические предикторы течения саркоидоза легких в Российской популяции / О.И. Балионис, А.Г. Никитин, А.В. Аверьянов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. - №4. – С. 18-25
4. Балионис О.И. Течение саркоидоза легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О.И. Балионис, Т.И. Дивакова, Е.О. Дьячкова, Н.С. Кулагина, А.С. Перкина // XXXII Национальный конгресс

по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина.
– М.: ДизайнПресс, 2022.– С. 180.

На диссертацию и автореферат Балионис О.И. поступили 3 отзыва, все отзывы положительные:

от Трофимова Дмитрия Юрьевича – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава РФ, директор;

от Перельман Юлия Михайловича – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Минздрава России, заместитель директора по научной работе;

от Авдеева Сергея Николаевича – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой пульмонологии.

Авторы отзывов отмечают: анализ изложенных в автореферате материалов показал, что полученные соискателем результаты и, сделанные на их основе выводы и практические рекомендации, обладают научной новизной, имеют теоретическую и практическую значимость.

Достоверность и научная обоснованность основных положений, выводов, практических рекомендаций диссертационного исследования обусловлены современным научно-методическим подходом к планированию и выполнению исследования.

Полученные автором 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, а предложенный автором алгоритм может использоваться в отделениях терапевтического и пульмонологического профиля.

Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы, соответствует установленным требованиям, полностью отражает содержание диссертационного исследования. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется.

Авторы отзывов полагают, что на основании рассмотренного автореферата, диссертационная работа Балионис О.И., выполненная на актуальную тему, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по пульмонологии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан научно-обоснованный подход к прогнозу течения и тактике ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов с целью выработки индивидуальной схемы ведения пациентов, относящихся к группе риска неблагоприятного течения саркоидоза.

Предложены оригинальные суждения по заявленной тематике. В ходе анализа ассоциаций генотипов однонуклеотидных маркеров,

локализованных в генах, связанных с неблагоприятным течением саркоидоза, и некоторых параметров, по которым наблюдались наиболее значимые различия между группами, установлено, что 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>T p.Ala270Ser связано со снижением уровня диффузионной способности легких, а вариантов *HLA-DRB1* NM_002124.3:c.370+11C>T – со снижением общей емкости легких, форсированной жизненной емкости легких и индекса Генслера. Также в качестве фактора риска рецидивирующего течения саркоидоза рассматривается новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Доказана перспективность использования новых идей в практике, а именно возможность и необходимость проведения секвенирования нового поколения таргетной панели генов с целью выявления носителей генотипов, ассоциированных с неблагоприятным течением саркоидного процесса при отсутствии лабораторных и инструментальных маркеров неблагоприятного течения заболевания.

Введен персонифицированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказаны следующие положения: 1. Снижение параметров функции внешнего дыхания (общей емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, индекса Генслера) и диффузионной способности легких, повышение уровня кальция в крови и моче, наличие ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии грудной клетки на момент постановки диагноза, а также назначение стартовой терапии системными глюкокортикостероидами являются факторами риска неблагоприятного течения саркоидоза. 2. Различные варианты течения саркоидоза (прогрессирующее, стабильное и рецидивирующее)

ассоциируются с гетерогенными генетическими маркерами. 3. COVID-19 является фактором риска рецидивов саркоидоза легких. Указанные положения вносят вклад в расширение представлений о факторах, определяющих течение заболевания у больных саркоидозом в российской популяции.

применительно к проблематике диссертации результативно

использован комплекс существующих базовых методов исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациента, в том числе проведение секвенирования нового поколения таргетной панели генов, а также современные методы статистической обработки данных.

изложены новые факты о генетических предикторах, определяющих течение саркоидоза легких у больных в российской популяции. 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-HLA-DQA1*, 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.

раскрыты проблемы, связанные с необходимостью проведения более масштабных исследований с целевым изучением аллелей HLA, по которым в ходе исследования была выявлена тенденция к носительству в группах с тем или иным вариантом течения заболевания. Так, в группе неблагоприятного течения заболевания выявлена тенденция к носительству аллелей HLA-C*05:01, HLA-DRB1*12:01, HLA-DRB1*14:54,

HLA-DPB1*105:01, а в группе благоприятного течения – аллеля HLA-DRB4*01:01.

изучено влияние 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.

проведена модернизация существующих подходов к тактике ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую деятельность пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, а также в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России персонифицированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких;

определены перспективы использования на практике секвенирования нового поколения таргетной панели генов с целью выявления носителей генотипов, ассоциированных с неблагоприятным течением саркоидного процесса;

создана система практических рекомендаций для усовершенствования прогнозирования течения саркоидоза легких у различных пациентов, позволяющая своевременно принимать решение о сроках контроля и коррекции лечения, в том числе о необходимости инициации иммуносупрессивной терапии;

представлена индивидуальная схема ведения пациентов, относящихся к группе риска неблагоприятного течения саркоидоза. Так, при выявлении носительства прогностически неблагоприятных вариантов и аллелей пациенту рекомендовано активное динамическое наблюдение, включающее в себя проведение 1 раз в 3 месяца на протяжении как

минимум 2 лет после постановки диагноза лабораторного и инструментального обследования в объеме: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня сывороточного ангиотензинпревращающего фермента, общего кальция в крови, кальция в суточной моче, регистрацию ЭКГ, проведение спирометрии с бронхолитической пробой (при необходимости – бодиплетизмографии), исследование диффузионной способности легких, низкодозовой КТ грудной клетки; затем при стабилизации процесса – каждые 6 месяцев на протяжении двух лет, в дальнейшем – 1 раз в год.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены при оценке данных большой выборки больных саркоидозом, обследованных по единой методике с использованием сертифицированного оборудования с применением современных методов статистической обработки данных;

теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с данными литературы по теме диссертации, результатами опубликованных к настоящему времени исследований отечественных и зарубежных авторов; **идея базируется** на анализе достаточного количества данных литературы, анализе данных реальной клинической практики ведения пациентов с впервые выявленным саркоидозом легких;

использованы сравнение данных, полученных автором в ходе исследования, и результатов исследований по рассматриваемой тематике, опубликованных к настоящему времени;

установлено качественное совпадение результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами, представленными в независимых источниках по данной теме;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, а также методы статистической обработки данных, адекватные поставленным цели и задачам.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической, научно-исследовательской работы на всех этапах, в том числе 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.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной **научной задачи** и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Балионис Ольга Игоревна ответила на все задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Балионис Ольги Игоревны на тему «Факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.29. Пульмонология** полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 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.

На заседании **11 апреля 2023 г.** диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по разработке персонафицированного подхода к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких посредством разработки персонафицированного алгоритма выбора тактики ведения больных саркоидозом легких, на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов, имеющей существенное значение для медицинской науки и **пульмонологии** в частности, присудить Балионис Ольге Игоревне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



Эргешов Атаджан

Учёный секретарь
диссертационного совета

Юхименко Наталья Валентиновна

11.04.2023