

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Института клинической медицины медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Карнаушкиной Марии Александровны на диссертационную работу Калашникова Михаила Владиславовича на тему «Клиническая характеристика, варианты течения и прогноз поражения лёгких при аутоиммунных заболеваниях печени», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Аутоиммунные заболевания печени (АЗП) являются одной из актуальных проблем современной гепатологии, что определяется увеличением распространенности данных заболеваний, трудностями диагностики и лечения, частым присутствием иммуноопосредованных внепеченочных проявлений. Актуальная и малоизученная тема: взаимосвязь первичного билиарного холангита (ПБХ) в сочетании с аутоиммунным гепатитом (ПБХ-АИГ) с развитием интерстициальных заболеваний легких, включая субклиническое поражение, отражает современную задачу мультидисциплинарного ведения пациентов. В настоящее время сформированы представления о клинической картине, патогенетических механизмах, иммунологических особенностях АЗП. В тоже время, некоторые внепеченочные иммуноопосредованные проявления АЗП остаются недостаточно изучены. К таким мало изученным проявления относится и поражение легких.

Поражения легких могут предшествовать развернутой клинической картине поражения печени, оставаясь единственным его проявлением в течение долгого времени, либо приобретать ведущее значение в клинической картине заболевания, что нередко является причиной поздней диагностики АЗП и ухудшает прогноз.

В настоящее время междисциплинарные исследования, посвященные легочным поражениям у больных АЗП, представлены единичными клиническими наблюдениями и, преимущественно, ретроспективными когортными исследованиями. Сохраняется целый ряд нерешенных важных вопросов, касающихся клинических и морфологических особенностей различных вариантов поражения легких, недостаточно изучено прогностическое значение различных вариантов поражения легких при АЗП, особенно при перекрестных синдромах. Эти выводы логически вытекают из глубокого и полноценного обзора литературы, представленного автором в своей работе. Исходя из этих позиций тема диссертационной работы Михаила Владиславовича Калашникова представляется актуальной, а цель и задачи исследования – соответствующими выбранной теме.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах применения научно-методического подхода, обеспечивающего репрезентативность и достоверность данных. В исследовании использован достаточный клинический материал: 175 проспективно изученных клинических случаев пациентов, госпитализированных в Клинику им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с АЗП, у которых исследованы варианты поражения легких с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, спирометрии и морфологического исследования биоптатов. Впечатляющий объем выборки для достаточно редкой патологии позволил получить статистически значимые результаты и анализировать подгруппы.

Кроме того, были применены современные методы статистической обработки и анализа, реализованные с помощью лицензионных программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Для описания полученных результатов были применены методы регрессионного анализа (многофакторный, однофакторный анализ), а также анализа факторов риска

(регрессия Кокса) и анализ выживаемости (кривая Каплана-Майера). Данные, полученные в результате исследования, согласуются с данными, приводимыми в публикациях зарубежных авторов по теме диссертации.

Новизна исследования заключается в том, что впервые установлена частота и структура вариантов поражения легких в российской популяции больных с АЗП, охарактеризованы рентгенологические и морфологические особенности вариантов поражения легких при АЗП, определено прогностическое значение различных вариантов поражения легких.

Работа интегрирует разрозненные данные о легочном и сосудистом поражении у пациентов с ПБХ и другими аутоиммунными болезнями печени в единую клинико-патогенетическую концепцию, в т.ч. с учетом субклинических форм ИЗЛ.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Калашникова М.В. обеспечена большим объемом первичного материала и тщательностью его анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на результаты, полученные в результате диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования логичны, обоснованы, четко сформулированы и имеют научно-практическое значение.

Ценность для науки и практики результатов работы

Представлена клиническая, рентгенологическая и морфологическая характеристика интерстициального поражения легких, очагового поражения легких, поражения дистальных бронхов, плевры, сосудов легких и лимфатических узлов при АЗП. Определены особенности клинического течения вышеуказанных вариантов поражения легких. Установлены факторы, ассоциирующиеся с увеличением риска развития интерстициального

поражения легких, поражения дистальных бронхов и сочетанного поражения легких у пациентов с АЗП.

Показана возможность бессимптомного течения различных вариантов легочных поражений у пациентов с АЗП. Теоретически и практически обоснована необходимость проведения скрининга интерстициального поражения легких у больных с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным билиарным холангитом в сочетании с аутоиммунным гепатитом (ПБХ-АИГ).

Обоснована необходимость мультидисциплинарного наблюдения (гепатолог–пульмонолог–ревматолог) и раннего скрининга ИЗЛ у пациентов с аутоиммунной патологией печени на основе выявленных клинико-иммунологических предикторов.

Практическая значимость включает предложения по алгоритмам обследования (дыхательная функция, КТ высокой четкости, оценка тромботического риска, иммунологический профиль), что может быть непосредственно внедрено в работу специализированных центров.

В целом диссертационное исследование производит впечатление серьезной, хорошо продуманной работы по пограничной для специальностей гепатология и пульмонология темам, с большим массивом собственных данных и глубокой проработкой литературы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования автором опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 2 иные публикации по результатам исследования, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций). Это

свидетельствует о признании полученных автором результатов исследования профессиональным сообществом.

Оценка структуры и содержания диссертации

Представленная диссертация выполнена на высоком методическом уровне и позволяет в полном объёме осветить круг вопросов, входящих в тему работы. Диссертация изложена на 203 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 25 рисунками, 51 таблицей и содержит 7 клинических наблюдений. Библиографический список содержит 266 источников, в том числе 15 отечественных и 251 зарубежный. Диссертация написана хорошим литературным языком, достаточно иллюстрирована и читается с большим интересом. Публикации, по материалам настоящего исследования, отражают основные результаты работы. Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам и раскрывают основные результаты проведенного исследования.

На основании изучения 175 больных с аутоиммунным заболеваниями печени и анализом частоты и вариантов течения поражения легких их взаимоотношения с активностью и характером морфологических изменений печени, автором выявлен ряд факторов, сопряженных с увеличением риска развития вариантов поражений легких.

Автором исследования показана более высокая частота и спектр вариантов поражения легких у больных с АЗП, чем это считалось ранее. На примере когорты пациентов показано, что иммуноопосредованные поражения легких при АЗП преобладают по частоте над неспецифическими легочными осложнениями цирроза печени и портальной гипертензии.

Впервые проведена оценка поражения легких при перекрестных синдромах, что представляет особый интерес и в отечественной литературе представлено впервые. Значимо чаще поражение легких наблюдалось у больных с ПБХ-АИГ и ПБХ и характеризовалось наибольшим разнообразием

вариантов поражения. Среди вариантов легочного поражения чаще встречались интерстициальные поражения легких, вовлечение дистальных бронхов, очаговое поражение легких также автор обратил внимание на возможность сочетания различных вариантов поражения легких.

В отличие от ранее проведенных ретроспективных исследований, где для выявления поражения легких у части пациентов применяли рентгенографию органов грудной клетки (ОГК), автор провел проспективное исследование и применил для скрининга легочных поражений компьютерную томографию ОГК. Применение которой позволило диагностировать поражения легких на раннем этапе течения, нередко в отсутствие каких-либо клинических признаков и показало, что интерстициальное поражение легких при ПБХ и ПБХ-АИГ гораздо более распространено, чем считалось ранее, и может быть обнаружено у значительной доли пациентов.

Автором показано, что вовлечение легких, прежде всего интерстициальное поражение легких, могут предшествовать клиническим проявлениям поражения печени и преобладать по тяжести течения. В то же время установлено, что в преобладающем большинстве случаев поражение легких в краткосрочной перспективе имеет благоприятных прогноз течения. В представленной работе у части больных легочные поражения были диагностированы перед печеночными. Продемонстрирована целесообразность скрининга ПБХ и ПБХ-АИГ у пациентов с интерстициальным поражением легких и клинико-лабораторными проявлениями холестаза.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации содержит основные положения диссертационного исследования и позволяет получить объективное представление о проведенном диссертационном исследовании. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания по работе

В обсуждении хотелось, чтобы более четко прослеживалась единая ось обсуждения: аутоиммунная болезнь печени → иммунологический профиль → легочное/сосудистое поражение → исходы), чтобы читатель лучше увидел связанность всех блоков проведенного исследования.

В качестве дискуссии предлагается следующие вопросы:

1. В работе анализируются несколько крупных блоков (ИЗЛ при ПБХ, тромботические осложнения, влияние ожирения, лекарственно-индуцированные поражения). Какую гипотезу поражения легочной ткани Вы считаете основной?
2. Вы демонстрируете ряд статистических ассоциаций между клинико-иммунологическими параметрами и поражением легочной ткани. Какие из этих факторов, на Ваш взгляд, можно считать потенциальными предикторами, которые реально могут изменить клиническую тактику (скрининг, маршрутизация, терапия), и как Вы видите путь от выявленных ассоциаций к практическому алгоритму ведения пациента?

Имеющиеся недостатки принципиально не умаляют ценности диссертации и не противоречат положительной оценке данной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Калашникова Михаила Владиславовича на тему «Клиническая характеристика, варианты течения и прогноз поражения лёгких при аутоиммунных заболеваниях печени» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи, направленной на разработку персонифицированного подхода к ведению пациентов с поражением легких при АЗП с учетом клинических проявлений, лабораторных данных и факторов риска неблагоприятного прогноза. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении

ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Калашников Михаил Владиславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Оппонент

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Института клинической медицины медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

д.м.н. (14.02.25. Пульмонология)



Карнаушкина Мария Александровна

12.03.2026

Подпись Карнаушкиной М.А. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, к.фарм.н., доцент



Максимова Татьяна Владимировна

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, медицинский институт

Россия, 117198, Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 6

Телефон: +7 (495) 434-53-00

E-mail: rector@rudn.ru