

УТВЕРЖДАЮ
ИО директора
ФГБНУ «НИИ МТ
им. академика Н.Ф. Измерова»,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Игорь Валентинович Бухтияров



«2» Мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения « Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»
о научно-практической ценности диссертации Герасименко Дмитрия Алексеевича «Клинико-функциональная и клеточно-молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Актуальность темы исследования. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание, включающее несколько взаимосвязанных и выраженных в разной степени компонентов. Доля ХОБЛ составляет 17,5% в структуре заболеваний от воздействия промышленных аэрозолей и до 10,5% – среди заболеваний воздействия химических веществ. Влияние неблагоприятных промышленных факторов в развитии ХОБЛ установлено как в условиях эксперимента, так и в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях. Развитие профессиональной ХОБЛ расценивается как исход аномальной персистирующей воспалительной реакции в ответ на действие ингалированных повреждающих частиц производственной среды.

Таким образом, профессиональная ХОБЛ формируется в результате патологического взаимодействия барьерного органа (бронхолегочной системы) и неблагоприятных внешних факторов. Риск развития и тяжесть профессиональной ХОБЛ увеличиваются при нарастании дозы поллютанта и длительности контакта, при этом, особенности воспалительной реакции зависят и от генетически обусловленной реактивности организма. В этой связи, прекращение воздействия повреждающего агента может снизить активность воспаления, но не редуцировать его.

Обострение ХОБЛ представляет собой острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии. Современная профилактика ХОБЛ от воздействия неблагоприятных производственных факторов основана на удалении или снижении дозы промышленных аэрозолей и газов, гигиеническом мониторинге качества воздуха рабочей зоны, регулярном контроле состояния здоровья работающих. Ограничения эффективности существующих лечебных технологий связаны с поздней диагностикой ХОБЛ, трудностями мониторинга обострений при малосимптомном течении, что приводит к необратимым компонентам бронхообструкции и ремоделированию бронхиального дерева и легочной ткани. В связи с этим своевременный контроль обострений позволит существенно улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов. Для реализации этого подхода и необходимо изучение эндо- и фенотипических особенностей обострения профессиональной ХОБЛ и разработка на этой основе ранних маркеров диагностики и прогноза. Все вышперечисленное определяет несомненную актуальность и медико-социальную значимость настоящего исследования. Знание отличительных особенностей обострения профессиональной ХОБЛ позволит оптимизировать диагностику и профилактику, определить пути совершенствования терапии, установить новые прогностические маркеры, что актуально с точки зрения клинической практики.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Новизна исследования заключается в том, что впервые на основании комплексного исследования клинико-функциональных особенностей и клеточно-молекулярных маркеров воспаления выделены эндо- и фенотипические отличия обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных аэрозолей. Оптимизирована диагностика обострения профессиональной ХОБЛ. Показано преобладание тяжелой одышки при сухом нетяжелом кашле в течение дня, незначительное ограничение физической нагрузки при обострении профессиональной ХОБЛ с формированием в последующем тяжелой бронхообструкции. При этом в отличие от ХОБЛ вследствие табакокурения статистически достоверно выше показатели эмфиземы и легочной гиперинфляции (ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ и доля остаточного объема в общей емкости легких). Для пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия промышленных пылей характерны более значимые нарушения

гемодинамики малого круга с развитием изменений структуры правого желудочка и его диастолической дисфункции. У пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленных пылей зафиксировано увеличение средних значений нормированной по росту жировой массы, нарастание содержания внеклеточной жидкости при снижении показателей активной клеточной массы (АКМ%) и фазового угла, снижение фракции преальбумина, увеличение уровней свободного лептина и резистина, при минимальных концентрациях лептин-связывающего рецептора, что неблагоприятно влияет на длительную персистенцию воспаления. При обострениях, требующих госпитализации, в системной циркуляции выявлены статистически достоверные повышения уровней провоспалительных, профиброзных факторов- IL6, MCP -1, TF, MIP-1 β , FGF 2, эотаксина, РЗНР, гиалуроновой кислоты, TGF β 1 в отличие от группы ХОБЛ табакокурения. Определены достоверные прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с показателями ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ при сильных обратных корреляциях с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ, DLco. Регрессионный анализ показал значимое влияние неорганической пыли на концентрации в сыворотке проколлагена 3 и эотаксина. Научно обоснованы маркёры ранней диагностики обострения профессиональной ХОБЛ, в частности, остаточный объем легких, остаточная емкость легких и их соотношение; отношение объема форсированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких, DLco, АКМ%, СДЛА, ЛСС, IVRT, индекс Tei, адипонектин, резистин, лептин-связанный рецептор, интерлейкин 6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, РНЗР, гиалуроновая кислота, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактор роста β 1.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена достаточным объемом выборки (241 больной ХОБЛ, 119 - условно здоровых лиц без риска профессиональных заболеваний), использованием современных гигиенических, клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационного исследования, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы. Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что

подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих данную проблематику. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А 19-119070390017-8. Идеи базируются на анализе материалов собственных исследований, проведенных на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (зав. Кафедрой - д. м. н., профессор Л.А. Шпагина), на базе отделения профессиональной патологии (зав. к. м. н. Г.В. Кузнецова), пульмонологического отделения (зам гл. врача, д. м. н. С.А. Кармановская) ГБУЗ НСО ГKB 2. Совместно проведены специальные исследования: твердофазный иммуноферментный анализ «сэндвич»-типа и ПЦР анализ в лаборатории на базе ГБУЗ НСО ГKB 2

Ценность полученных автором научных результатов заключается в том, что они позволяют с современных позиций рассматривать проблему обострения ХОБЛ от воздействия промышленной пыли, как более тяжелого и прогностически неблагоприятного в сравнении с обострениями ХОБЛ от табакокурения. Установлены особенности клинико-функциональных и клеточно-молекулярных показателей, выявлены ассоциированные с концентрацией неорганической пыли и стажем работы в контакте с промышленным аэрозолем параметры бодиплетизмографии, маркеры воспаления и фиброза. Выявлены дополнительные критерии диагностики у больных с обострением ХОБЛ от воздействия промышленной пыли. Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол

№ 102 от 24.11.2017).

Обоснованность научных положений и выводов. На защиту соискателем вынесено три положения, которые соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, а изложение результатов собственных исследований последовательно раскрывает каждое из них.

На основании полученных данных автор формулирует выводы и практические рекомендации, которые конкретны, логично вытекают из материалов исследования и объективно отражают поставленные цель и задачи.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Область диссертационного исследования включает поиск новых диагностических маркеров обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей. Указанная область исследования соответствует формулам специальностей: паспорту научной специальности 3.2.4. Медицина труда (медицинские науки), а именно: пункту 4. «Научные, методологические и практические подходы к сохранению и укреплению здоровья работающих, в связи с возникновением новых технологий и условий труда»; пункту 6. «Этиология и патогенез профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, механизмы формирования клинических особенностей и вариантов течения, научное обоснование критериев диагностики»; пункту 8. «Разработка практических подходов к сохранению и укреплению здоровья и работоспособности, обеспечению профессионального долголетия и продления жизни, профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, медицинской, социальной и трудовой реабилитации».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Полученные результаты диссертационной работы Герасименко Д.А. имеют несомненную научную и практическую значимость в понимании процессов воспаления и фиброза при обострениях профессиональной ХОБЛ, так как автором получены данные о клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, нутритивно-метаболических и клеточно-молекулярных показателях, которые позволяют оптимизировать диагностику обострения ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Результаты проведенного исследования используются в программах преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни»,

«факультетская терапия, профессиональные болезни», «госпитальная терапия», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлинического отделения, отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск), пульмонологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» используются в работе ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора.

Основные результаты исследования доложены на конференциях, конгрессах различного уровня.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Для определения особенностей обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли автор предлагает проводить дополнительные исследования: ООЛ/ОЕЛ, РаО₂, АКМ%, МIP-1 β, MCP 1, ИЛ-6, TF, FGF 2, TGFβ1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

Для своевременной диагностики обострения профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия кремниевой пыли, рекомендуется дополнительно использовать критерии: производственный стаж работы в контакте с диоксидом кремния, DLCO, сывороточные концентрации FGF 2, эотаксина, гиалуроновой кислоты, TGFβ1, P3NP.

С целью своевременной профилактики обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли рекомендуется диспансерное наблюдение с выделением группы риска тяжелых обострений при увеличении показателей остаточного объема легких, остаточной емкости легких, их соотношения; повышения уровней МIP-1 β, MCP 1, ИЛ-6, TF, активностью факторов фиброза-FGF 2, TGFβ1, P3NP, эотаксина, гиалуроновой кислоты.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе, 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации,

оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершенной.

В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Есть ли вне обострения отличия в клинико-функциональных и клеточно-молекулярных характеристиках у пациентов с профессиональной ХОБЛ профессиональной этиологии и у пациентов с ХОБЛ от курения?
2. Чем могут быть объяснены более выраженные сдвиги нутритивных показателей у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ по сравнению группой сравнения?

Заключение. Диссертация Герасименко Дмитрия Алексеевича «Клинико-функциональная и клеточно-молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – оптимизация диагностики обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей.

Диссертационная работа Герасименко Д.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.п. 9-11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний и отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова». Присутствовало на заседании 24 человека, из них 13 докторов наук, 7 кандидатов наук (протокол №5 от 17.11.2022).

Отзыв составил:

доктор медицинских наук (специальность:

3.2.4 Медицина труда),

профессор,

заведующий отделением профессиональных

и неинфекционных заболеваний от

воздействия промышленных аэрозолей

ФГБНУ «НИИ медицины труда

им. академика Н.Ф. Измерова»

Серебряков П.В.

Подпись д.м.н., профессора Серебрякова

П.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ медицины

труда им. академика Н.Ф. Измерова», к.п.н.

Перфилова О.Е.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт медицины труда

имени академика Н.Ф. Измерова»

Адрес организации: 105275, г. Москва, проспект Буденного, 31,

Телефон: +7(495)3650209

e-mail: info@iriioh.ru