

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Бабанова Сергея Анатольевича на диссертацию 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

1. Актуальность избранной темы.

Профессиональные заболевания респираторной системы являются значимой проблемой клиники медицины труда, в связи с неблагоприятным прогнозом ранней потерей трудоспособности и высокой инвалидизации пациентов [И.В.Бухтияров, 2018; Н.С. Карамнова и др., 2018; D. Coggon et al., 2015]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — неуклонно прогрессирующее заболевание бронхолегочной системы, в основе которого лежит необратимое ремоделирование дыхательных путей и легких с нарушением функционирования. Наличие профессионального фактора увеличивает риск смерти от ХОБЛ на 13 % [И. В. Бухтияров, 2019; Л.А. Шпагина, 2021].

Промышленные аэрозоли являются доказанными и наиболее распространенными этиологическими факторами ХОБЛ [М. А. Сакольчик, Ю. Ю. Горблянский, К. В. Подмогильная, В. В. Федякина, 2018; GOLD, 2011–2022.]. Риск развития и тяжесть ХОБЛ от воздействия производственных факторов увеличиваются при нарастании дозы irritанта и длительности контакта, при этом, особенности воспалительной реакции зависят и от генетически обусловленной реактивности организма.

Обострение ХОБЛ, представляющее собой острое событие с ухудшением респираторных симптомов, в настоящее время рассматривают как один из основных механизмов прогрессирования заболевания [А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов и др., 2020]. Хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями — неблагоприятный фенотип, ассоциированный с повышением риска смерти больных, снижением

функции легких, качества жизни, системными проявлениями ХОБЛ, сердечно-сосудистыми коморбидными заболеваниями [M. Miravittles et al., 2015]. В настоящее время профилактика обострений признана одной из приоритетных задач лечения ХОБЛ [GOLD, 2020; Российское респираторное общество, 2020]. Современные возможности терапии ХОБЛ могут обеспечить: контроль симптомов, замедление прогрессирования ограничения воздушного потока и снижение риска обострений [С.Н. Авдеев, 2015; J.A. Wedzicha et al., 2016].

Наиболее надежным известным предиктором обострений ХОБЛ является история обострений в предыдущий год. Известно также, что загрязнение воздуха взаимосвязано с увеличением частоты и тяжести обострений ХОБЛ [О. С. Васильева, Н. Ю. Кравченко, 2015]. 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. Однако клинические, функциональные, рентгенологические особенности, клеточно-молекулярные механизмы обострения фенотипа профессиональной ХОБЛ изучены недостаточно. Все вышеперечисленное дает основание утверждать, что научная задача, сформулированная в исследовании Д.А. Герасименко «Клинико-функциональная и клеточно-молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких», цель которого состоит в оптимизации диагностики обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей, представляется крайне актуальной.

2. Достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается достаточным объемом

обследованных пациентов (всего в исследование включен 241 пациент), применением стандартных методов исследования, корректным использованием современных методов статистической обработки. Вследствие того, что распределение многих количественных показателей не подчинялось нормальному закону в работе были использованы методы непараметрической статистики, критерии Пирсона и Фишера. Оценка ряда параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного χ^2 . Основные результаты диссертации опубликованы в 6 рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, они неоднократно обсуждались на различных конференциях и получили одобрение ведущих специалистов. Получен 1 патент РФ на изобретение «Способ диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях действия пылей» (№2619861). Представлено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620025 «Обострения хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей или курения табака».

Выводы и положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации логически следуют из полученных результатов работы. Они научно обоснованы и опираются на большой объем материала и адекватный комплекс методов исследования.

2. Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании впервые на основании комплексного исследования клинико-функциональных и клеточно-молекулярных показателей выявлены особенности обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия производственных пылей. Оптимизирована диагностика обострения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

Для пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия промышленных пылей установлены значимые нарушения гемодинамики малого круга кровообращения, увеличение средних значений нормированной по росту жировой массы, увеличение уровней свободного лептина и резистина, при минимальных концентрациях лептин-связывающего рецептора. При обострении ХОБЛ в условиях воздействия промышленных пылей в период обострения, требующих госпитализации, в системной циркуляции выявлены статистически достоверные повышения уровней провоспалительных, профиброзных факторов, в отличие от группы ХОБЛ табакокурения. Представляется важным, что в исследовании научно обоснованы маркёры ранней диагностики обострения профессиональной ХОБЛ: остаточный объем легких, остаточная емкость легких и их соотношение, DLco, АКМ%, СДЛА, ЛСС, IVRT, индекс Tei, адипонектин, резистин, лептин-связанный рецептор, интерлейкин 6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, PN3P, гиалуроновая кислота.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области специальности 3.2.4- медицина труда.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Ценность полученных автором научных результатов заключается в том, что они позволяют с современных позиций рассматривать проблему обострения ХОБЛ от воздействия промышленной пыли, как более тяжелое и прогностически неблагоприятное течение, в отличие от обострения ХОБЛ от табакокурения.

Важным также представляется то, что диссертационная работа Д.А.Герасименко имеет несомненную практическую значимость, так как автором получены данные о клинических, санитарно-гигиенических, функциональных, нутритивно-метаболических и клеточно-молекулярных показателях у больных с обострением ХОБЛ в условиях воздействия

промышленных аэрозолей, которые позволяют оптимизировать диагностику, что будет представлять интерес для врачей – профпатологов и терапевтов.

Практическая ценность исследования подтверждена актами о внедрении и использовании результатов диссертационного исследования как в практической деятельности врачей – профпатологов, пульмонологов, терапевтов, так и в педагогическом процессе- они включены в программы 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

5. Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Д.А.Герасименко выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках темы «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8. Исследование клеточно-молекулярных биомеханизмов профессиональной ХОБЛ поддержано Российским фондом фундаментальных исследований и Министерством образования, науки и инновационной политики Новосибирской области, научный проект № 17-44-540009 р_а «Особенности патогенетических механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких в зависимости от эколого-производственного фактора риска».

Диссертационное исследование Д.А. Герасименко построено по классическому типу, написано научным языком и включает в себя обзор литературы, методологию и методы исследования, две главы, посвященные

собственным результатам исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация изложена на 152 страницах печатного текста, иллюстрирована 4 рисунками, содержит 35 таблиц. Библиография включает 201 источник, в том числе 90 отечественных работ и 111 зарубежных.

В обзоре литературы автор подробно анализирует причинно-следственные, клеточно-молекулярные и нутритивно-метаболические аспекты хронической обструктивной болезни легких, дает представление об обострении хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, современных подходах к лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких. Обзор литературы, представленной диссертантом, свидетельствует о хорошем владении автором современными литературными сведениями по изучаемой проблеме.

Во 2-й главе подробно изложены материалы и методы исследования, соответствующие современным требованиям и стандартам. Протокол исследования включал в себя: оценку обострения ХОБЛ по шкалам mMRC и CAT, визуальной аналоговой шкале, спирографию, бодиплетизмографию, DLco, DLco/Va, SpO₂, газы крови, тест 6-минутной ходьбы; оценку гемодинамики малого круга кровообращения (симптомы, ЭхоКГ) и нутритивно-метаболического статуса (антропометрические показатели, биоимпедансометрия; состояние углеводного, липидного, белкового обменов, изучение адипокинов); изучение уровней молекулярных маркеров воспаления и фиброза (IL6, MCP -1, TF, MIP-1 β , FGF 2, эотаксина, P3NP, гиалуроновой кислоты, TGF β 1). Современная интерпретация показателей, корректная статистическая обработка полученных данных обеспечили высокую достоверность полученных результатов.

В 3-й главе представлены результаты исследований автора клинико-функциональные показатели обострений хронической обструктивной болезни легких, развившейся в условиях воздействия промышленных

аэрозолей в сравнении с хронической обструктивной болезнью легких от табакокурения.

Автор показал, что особенностями респираторных нарушений у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли является сниженная в большей степени, чем у больных ХОБЛ на фоне курения, диффузионная способность легких, в том числе, большая, скорость снижения ОФВ₁ % и большая легочная гиперинфляция. При обострении ХОБЛ от воздействия пыли выявляются более значимые структурные изменения правых отделов сердца, по сравнению с группой ХОБЛ от курения. У пациентов с обострениями ХОБЛ от воздействия пыли определяются большие, чем при ХОБЛ от табакокурения, нарушения адипокинового статуса в виде увеличения уровней свободного лептина и резистина при одновременном снижении в сыворотке крови концентрации лептин-связывающего рецептора.

Резльтирующим заключением автора является положение о том, что обострение ХОБЛ от воздействия пыли, представляет собой более тяжелую форму, чем при развитии ХОБЛ от табакокурения, а основными проявлениями обострения заболевания являются: гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, высокие значения СДЛА и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца.

Четвертая глава посвящена исследованию маркеров обострения ХОБЛ у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. В ней автор доказывает, что несмотря на общность патогенеза ХОБЛ различной этиологии, отдельные клеточно-молекулярные механизмы различаются, а компоненты биомеханизма обострения ХОБЛ от воздействия пыли зависят от стажа работы в соответствующих условиях и концентрации повреждающих веществ в воздухе рабочей зоны. Особенностью молекулярного паттерна воспаления при обострении ХОБЛ от воздействия неорганической пыли является повышение уровней в системной циркуляции провоспалительных и профиброзных факторов, включающих IL-6, MCP-1, TF, MIP-1 β , FGF 2, эотаксин, P3NP, гиалуроновую кислоту, TGF β 1.

Проведение современных статистических методик позволило автору убедительно выявить достоверную прямую взаимосвязь среднесменных концентраций диоксида кремния в воздухе рабочей зоны с критериями одышки по шкале mMRC и анкеты САТ; определить значимые прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с показателями спирографии (ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ) и бодиплетизмографии, при этом, выявлены обратные сильные корреляции с ООЛ, ОЕЛ, ОЛЛ/ОЕЛ. У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли установлены достоверные ($p < 0,001$) прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с уровнями фиброгенных цитокинов-эотаксина, РЗНР, гиалуроновой кислоты, FGF 2, TGF β 1. У больных ХОБЛ от табакокурения определены взаимосвязи особенностей курения с концентрацией MIP-1 β , MCP-1, TF, IL-6.

В завершении анализа материала автор приходит к заключению, что у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли необходимо определять маркеры диагностики: показатели остаточного объема легких, остаточной емкости легких и их соотношения; отношение объема формированного выдоха к форсированной жизненной емкости легких, интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, эотаксин, проколлаген 3, гиалуроновую кислоту, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактора роста β 1. Для ранней своевременной диагностики обострения, дополнительно рекомендовано IL-6 и MCP-1. А, для диагностики формирования фиброза в период после обострения рекомендовано исследовать РЗНР, гиалуроновую кислоту, FGF 2 и TGF β 1.

У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли дополнительными критериями диагностики являются: повышение параметров бодиплетизмографии (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), снижение цифровых значений ОФВ1/ФЖЕЛ.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» дан подробный анализ результатов собственного исследования Д.А. Герасименко и их сопоставление с современными литературными данными. В разделе

«Заключение» автор емко и структурированно излагает основные аспекты проведенного исследования

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Согласно представленным диссертации и автореферату, последний полностью соответствует основному тексту диссертации и ее основным положениям.

Принципиальных замечаний по работе нет. Можно только отметить наличие опечаток, стилистически неудачных построенных предложений.

Имеется несколько вопросов к диссертанту:

1. С чем Вы связываете существенные увеличения уровней содержания (лептина, резистина) у пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленной пыли, в сравнении с ХОБЛ от курения?

2. В чем заключаются особенности обострения профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли для определения которых Вы рекомендуете так много дополнительных исследований ООЛ/ОЕЛ, РаО₂, АКМ%, МІР-1 β, МСР 1, ИЛ-6, ТF, FGF 2, TGFβ1, РЗNP, эотаксина, гиалуроновой кислоты? Или возможно сокращение панели исследования?

Наличие вопросов и замечаний носит дискуссионный характер и ни в коей мере не снижает научную и практическую значимость диссертационной работы Д.А.Герасименко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационное исследование Герасименко Дмитрия Алексеевича «Клинико-функциональная и клеточно-молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.2.4 — медицина труда, выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента Шпагина Ильи Семеновича, является научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение задачи: оптимизация диагностики обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей, имеющей существенное значение для медицины труда.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пунктов пп. 9-11 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор — Герасименко Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4 — медицина труда.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ, профессора Косарева Владислава Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по профпатологии Министерства здравоохранения Самарской области

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
тел./факс (846) 333 2976;
e-mail: s.a.babanov@samsmu.ru,
сайт: <http://www.samsmu.ru>

доктор медицинских наук (14.01.25 – пульмонология;
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),
профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

Р.Т. Бабанов

