

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Демко Ирины Владимировны на диссертационную работу
Герасименко Дмитрия Алексеевича «Клинико-функциональная и клеточно-
молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической
обструктивной болезни легких», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.2.4 – Медицина труда.

Актуальность выполненного исследования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное, тяжелое заболевание, ассоциированное с возможностью инвалидизации и снижения продолжительности жизни больных. Общая заболеваемость ХОБЛ в России составляет 564,2:100 000 населения, смертность – 20,2:100 000 или 48,6% всех случаев смерти от болезней органов дыхания [Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., 2021]. Промышленные аэрозоли – доказанный этиологический фактор ХОБЛ [Сакольчик М.А., Горблянский Ю.Ю. и др., 2018]. Популяционная атрибутивная фракция, обусловленная контактом с промышленными аэрозолями, составляет от 14% [Blanc PD et al., 2019] до 48% [T. Würtz et al., 2015]. Воздействие профессиональных факторов ответственно за 55,7 % случаев смерти от ХОБЛ [GBD study, 2019, <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>]. Существенное негативное влияние профессиональной ХОБЛ на трудовые ресурсы обусловлено увеличением числа дней временной нетрудоспособности, ограничением трудового долголетия, особенно квалифицированных рабочих, имеющих большой стаж работы в профессии [Бухтияров И.В. и др. 2022, 2019].

Прогрессирование ХОБЛ происходит во время обострений. Фенотип с частыми обострениями является наиболее неблагоприятным, характеризуется увеличением риска смерти, снижением функции легких, качества жизни больных, сердечно-сосудистым риском [Wu JJ et al., 2020], увеличением затрат на медицинское обеспечение больных [Гайгольник Т.В., Демко И.В. и др., 2015].

При этом данный фенотип – один из наиболее распространенных, в России его частота составляет 33,7 % случаев ХОБЛ [Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. и др., 2020]. Важно, что несмотря на современные возможности терапии, летальность от тяжелых обострений ХОБЛ сохраняется высокой и достигает 11,5% [Cao Y et al., 2021].

Профессиональная ХОБЛ отличается от общей популяции клиническими и функциональными параметрами, в том числе характеристиками обострений. Патогенетической основой данных отличий являются особенности воспалительного ответа дыхательных путей на компоненты промышленных аэрозолей [Шпагина Л.А., Котова О.С., 2018; Васильева О.С., Кравченко Н.Ю., 2015]. При этом клинические, функциональные и патогенетические особенности обострений профессиональной ХОБЛ все еще изучены недостаточно. С практической точки зрения необходим научный поиск новых подходов к ранней диагностике и прогнозированию тяжести обострений профессиональной ХОБЛ.

Таким образом, работа Герасименко Д.А., направленная на установление биомеханизмов обострений профессиональной ХОБЛ от воздействия кремнийсодержащей пыли, межсистемных взаимосвязей гигиенических, клинических, функциональных, нутритивно-метаболических, клеточно-молекулярных показателей, является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена правильной постановкой и четкой формулировкой цели и задач исследования, разработкой дизайна, соответствующего целям и задачам, личным участием автора на всех этапах исследования. Результаты исследования изложены в достаточном объеме, в логической последовательности. Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации следуют из полученных результатов, соответствуют цели и задачам, достаточно обоснованы.

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

Выборка больных репрезентативна – в исследование включены 120 больных ХОБЛ от воздействия пыли, 121 – ХОБЛ вследствие курения табака, не подвергавшиеся воздействию промышленных аэрозолей, 119 условно здоровых лиц для оценки результатов биохимических исследований. Объем выборки рассчитан по номограмме Альтмана и обеспечивает достаточную мощность исследования. Для решения поставленных задач автором выбраны современные и информативные гигиенические, клинические, лабораторные и инструментальные методы. Методы статистического анализа современны, информативны, соответствуют цели, задачам и дизайну исследования.

Результаты исследования неоднократно доложены на национальных и международных конгрессах и конференциях, что также служит критерием достоверности и надежности. По теме диссертации автором опубликованы: 1 патент на изобретение, 6 статей в научных журналах и изданиях из списка ВАК, из них 5 статей в журналах, включенных в международные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science, PubMed. Имеется 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных. Материалы диссертации полностью представлены в опубликованных работах.

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

Научная новизна диссертационной работы в том, что на основании комплексного клинико-гигиенического исследования:

были определены клинико-функциональные особенности, обострений профессиональной ХОБЛ от воздействия кремнийсодержащей пыли в сравнении с обострениями ХОБЛ у курильщиков табака – интенсивный сухой кашель, тяжелая одышка, снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы, преобладание легочной гиперинфляции и выраженное снижение диффузионной способности легких, тяжесть дыхательной недостаточности, легочная гипертензия;

выявлены отличия молекулярного паттерна воспаления, фиброобразования, и их взаимосвязи с клинико-функциональными характеристиками обострения профессиональной ХОБЛ – увеличение концентраций в крови моноцитарного хемотоксического белка 1 (MCP 1), макрофагального белка воспаления 1 β (MIP-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), тканевого фактора (TF), эотаксина, N-концевого пропептида проколлагена III (PIIINP), гиалуроновой кислоты, фактора роста фибробластов 2 (FGF2), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1);

определены метаболические и нутритивные нарушения, ассоциированные с обострением профессиональной ХОБЛ – уменьшение содержания активно-клеточной массы и среднего значения фазового угла, повышение в сыворотке крови концентраций свободного лептина, резистина, снижение адипонектина и лептин-связывающего рецептора

установлены взаимосвязи клинико-функциональных и молекулярных факторов со стажем работы и среднесменной концентрацией пыли в воздухе рабочей зоны

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в том, что были существенно дополнены данные о закономерностях развития обострений у больных профессиональной ХОБЛ от воздействия кремнийсодержащей пыли, показаны взаимосвязи со стажем работы и среднесменной концентрацией пыли.

Новые данные о фенотипе обострений ХОБЛ профессионального генеза оптимизируют прогноз и будут полезны при разработке лечебных программ. Данные о молекулярных факторах, ассоциированных с обострением профессиональной ХОБЛ, представляют собой перспективные маркеры для ранней диагностики обострений. На основании выявленных взаимосвязей разработаны алгоритмы распределения пациентов с обострением профессиональной ХОБЛ от воздействия промышленной пыли в группы риска тяжелого обострения. Прогноз тяжелых обострений определяется увеличением показателей остаточного объема легких, остаточной емкости легких, их соотношения; повышением уровней MIP-1 β , MCP 1, IL-6, TF, эотаксина,

активностью факторов фиброза – FGF 2, TGFβ1, P3NP, гиалуроновой кислоты в крови. Вышесказанное определяет практическую ценность работы.

Значимость исследования Герасименко Д.А. для практического здравоохранения подтверждена актами о внедрении и использовании результатов диссертационной работы как в практической деятельности врачей профпатологов, пульмонологов, терапевтов, так и в обучении студентов и курсантов ФПК и ППВ за счет включения 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» Минздрава России.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертационная работа Герасименко Д.А. выполнена по классическому типу, написана понятным языком с соблюдением научного стиля и включает введение, обзор литературы, описание дизайна, характеристик больных и методов исследования, две главы, посвященные результатам собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и условных обозначений. Диссертация изложена на 152 страницах печатного текста, иллюстрирована 4 рисунками, 35 таблицами. Список литературы включает 201 источник, в том числе 90 работ отечественных авторов и 111 – зарубежных.

Во введении представлены актуальность работы, степень разработанности темы исследования, цель и задачи, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, апробация работы. Приведен анализ научной новизны, теоретической и практической значимости, степени достоверности полученных результатов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в данной работе.

В обзоре литературы представлен подробный анализ современных знаний

об этиологии, патогенезе, фенотипе профессиональной ХОБЛ, включая данные о нутритивном статусе больных, особенностях формирования обострений заболевания. Обсуждены научно обоснованные подходы к профилактике и лечению обострений. Литературный обзор составлен на основании достоверных источников, опубликованных в изданиях, включенных в РИНЦ, базы данных Scopus, Web of Science, Cochrane Database. Представленный диссертантом обзор литературы позволяет сделать вывод о том, что автор в полной мере владеет последними литературными данными по изучаемой проблеме.

Подробно изложенные во второй главе дизайн, материалы и методы исследования соответствуют всем требованиям и стандартам. Дизайн – одноцентровое когортное одномоментное поперечное сравнительное исследование. Подробно представлены критерии включения и невключения участников исследования, принципы формирования исследуемых групп. Протокол включает гигиенические, клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования: анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда, оценку обострения ХОБЛ по шкалам modified Medical Research Council score (mMRC) и COPD assessment test (CAT), визуальную аналоговую шкалу, спирографию, бодиплетизмографию, определение диффузионной способности легких методом одиночного вдоха по монооксиду углерода (DLco) с поправкой на альвеолярный объем (DLco/Va), пульсоксиметрию, исследование газов артериальной крови, тест 6-минутной ходьбы, Допплер эхокардиографию, оценку антропометрических показателей, биоимпедансометрию, исследование молекулярных маркеров крови методом иммуноферментного анализа. Определяли молекулярные факторы, участвующие в процессах воспаления и фиброобразования (IL-6, MCP-1, TF, MIP-1 β , FGF-2, эотаксин, PIIINP, гиалуроновая кислота, TGF- β 1), маркеры нутритивно-метаболического статуса.

Исследования проведены с соблюдением этических принципов 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.

Современная интерпретация показателей, корректная статистическая обработка данных обеспечили высокую достоверность полученных результатов.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований, которые дают представление о клинико-функциональной характеристике обострений ХОБЛ, развившейся в условиях воздействия промышленных аэрозолей, отличиях от идентичных показателей у пациентов с обострением ХОБЛ, курильщиков табака. Автор убедительно доказывает, что особенностями респираторных нарушений у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия кремнийсодержащей пыли являются снижение диффузионной способности легких, большая легочная гиперинфляция. При обострениях ХОБЛ от воздействия промышленных аэрозолей определяли значимые структурные изменения правых отделов сердца, выраженные в большей степени, чем в группе сравнения. У пациентов с обострениями профессиональной ХОБЛ наблюдали большую тяжесть нарушений адипоцитокинового статуса в виде увеличения уровней свободного лептина и резистина при одновременном снижении в сыворотке крови концентрации лептин-связывающего рецептора. Итоговым заключением автора является тезис о том, что обострение профессиональной ХОБЛ от воздействия пыли представляет более тяжелую форму, чем обострение ХОБЛ у курильщиков табака, а ведущими проявлениями обострения заболевания служат: гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, высокие значения среднего давления в легочной артерии (СДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), структурные нарушения правых отделов сердца.

Исследованию маркеров обострения ХОБЛ профессионального генеза посвящена четвертая глава диссертации. В ней автор убедительно показывает, что, несмотря на общность патогенеза профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ у

курильщиков табака, отдельные клеточно-молекулярные механизмы различаются, а компоненты биомеханизма обострения ХОБЛ от воздействия пыли определяются длительностью контакта с неблагоприятным производственным фактором и концентрацией пыли диоксида кремния в воздухе рабочей зоны. Особенностью молекулярного паттерна воспаления при обострении ХОБЛ от воздействия промышленной пыли служит повышение уровней в системной циркуляции провоспалительных и профиброзных факторов, таких как IL-6, MCP-1, TF, MIP-1 β , FGF-2, PIIINP, TGF- β 1, эотаксин, гиалуроновая кислота. Использование современных статистических методик позволило автору достоверно установить значимую прямую взаимосвязь среднесменных концентраций неорганической пыли в воздухе рабочей зоны с тяжестью одышки по шкале mMRC и анкете CAT; определить достоверные корреляции среднесменных концентраций пыли с показателями спирографии (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ), при одновременном обнаружении обратных сильных корреляций с данными бодиплетизмографии (остаточным объемом легких (ООЛ), общей емкостью легких (ОЕЛ), ООЛ/ОЕЛ). У пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия пыли установлены достоверные ($p < 0,001$) прямые корреляции среднесменных концентраций пыли с уровнями цитокинов и маркеров фиброобразования – эотаксина, PIIINP, гиалуроновой кислоты, FGF-2, TGF- β 1. У больных с обострением ХОБЛ, курильщиков табака, определены взаимосвязи продолжительности курения и индекса пачка-лет с концентрациями MIP-1 β , MCP-1, TF, IL-6.

Резюмируя результаты анализа данных исследования, автор делает заключение о том, что у пациентов с обострением ХОБЛ от воздействия промышленных аэрозолей необходимо определять такие диагностические маркеры заболевания, как: остаточный объем легких, общая емкость легких и их соотношение, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический протеин-1, эотаксин, N-концевой пропептид проколлагена III, гиалуроновая кислота, фактор роста фибробластов-2,

трансформирующий фактор роста $\beta 1$. Для ранней диагностики обострения ХОБЛ автор рекомендует дополнительно исследовать IL-6 и MCP-1, для раннего выявления формирования фиброза в период после обострения – сывороточные концентрации PIIINP, гиалуроновой кислоты, FGF-2 и TGF- $\beta 1$.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор представляет исчерпывающий анализ результатов своего исследования и дает их корректное сопоставление с современными литературными данными. В разделе «Заключение» Герасименко Д.А. кратко, четко и понятно представляет основные аспекты своей диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертация «Клинико-функциональная и клеточно-молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких» Герасименко Дмитрия Алексеевича соответствует научной специальности 3.2.4 – Медицина труда (медицинские науки).

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

В порядке дискуссии имеется несколько вопросов к диссертанту:

1. Чем обосновано исследование в период обострения не только провоспалительных молекул, но и профиброзных цитокинов и маркеров фиброобразования?
2. Какие изменения в лечебных схемах обследованных Вами пациентов необходимо было внести, чтобы корригировать обнаруженные нарушения нутритивного статуса?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационное исследование Герасименко Дмитрия Алексеевича «Клинико-функциональная и клеточно-молекулярная характеристика обострения профессиональной хронической обструктивной болезни легких», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4 – медицина труда, выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента Шпагина Ильи Семеновича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи: оптимизация диагностики обострений профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия производственных пылей, имеющее существенное значение для развития медицины труда.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Герасименко Дмитрия Алексеевича полностью соответствует требованиям пп. 9-11 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842, в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», с изменениями на 26 сентября 2022 года, 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 госпитальной
терапии и иммунологии с курсом ПО,
ФГБОУ ВО "Красноярский
государственный медицинский
университет имени профессора

В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Минздрава России,

д.м.н., профессор

(14.00.43 - Пульмонология)

Ирина Владимировна Демко

Почтовый адрес: г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Телефон: 8(291)2283469, e.mail: Demko64@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Демко Ирины Владимировны заверяю:

Дата 22.11 2022 года

