

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заместителя директора по науке, развитию и инновационным технологиям федерального бюджетного учреждения науки «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доктора медицинских наук, профессора Спирина Владимира Федоровича по диссертации Будаш Дарьи Сергеевны «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.25 –пульмонология

№	11	Вх. №	82
Листов		№	13
		г.	09
		2017	г.

Самарский государственный медицинский университет
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Самарский научно-исследовательский институт сельской гигиены

1. Актуальность выполненного исследования.

Сохранение и укрепление здоровья работающего населения является одной из приоритетных задач в области охраны здоровья граждан. Важное значение имеет ранняя диагностика и прогнозирование течения пылевых заболеваний легких, так как неадекватные подходы и поздняя диагностика данных заболеваний приводит к снижению качества жизни, общей и профессиональной трудоспособности, лиц, имеющих высокий уровень профессиональной рабочей квалификации, а также увеличению летальности.

Пылевые заболевания легких имеют, как правило, хроническую форму, что обусловлено как тем, что начальные стадии данных заболеваний протекают бессимптомно не только клинически, но и рентгенологически, так и тем, что используемые при проведении периодических медицинских осмотров функциональные и иммунологические тесты недостаточны для ранней диагностики хронического пылевого бронхита и пневмокониозов от воздействия различных видов промышленных фиброгенных аэрозолей.

Существующие немногочисленные отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению патогенетических механизмов развития пневмофиброза и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких и патогенетической роли в этом иммунных механизмов и цитокиновой регуляции отличаются крайней противоречивостью и не затрагивают глубинных механизмов иммунопатогенеза данных заболеваний. Остаются недостаточно изученными, особенности течения пылевых заболеваний легких на ранних стадиях патологического процесса, не выявлены функциональные и биологические маркеры - критерии индивидуального прогноза состояния пациента при данной патологии.

Таким образом, представляется актуальным проведение комплексного анализа клинических, функциональных и иммунологических показателей

при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, как наиболее часто встречаемых форм пылевых заболеваний легких, для разработки системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения данных заболеваний, обоснования экономически выгодных экспертных, диагностических, лечебных и профилактических мероприятий

Все вышеизложенное определяет актуальность кандидатской диссертации Д.С.Будаш «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких», так как проведенное исследование раскрывает проблему диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывают сомнения, так как автором впервые в пульмонологической практике, на основании анализа клинических, функциональных и иммунологических данных, разработана программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких позволяющая как повысить качество ранней диагностики и профилактики хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, так и прогнозировать их течение.

В ходе исследования были существенно расширены представления об особенностях клинического течения, иммунопатогенезе и факторах, определяющих развитие и прогрессирование патологического процесса при пылевых заболеваниях легких. Уточнены особенности респираторных и гемодинамических нарушений при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Впервые получены новые научные данные, свидетельствующие о роли факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов и цитокиновой регуляции (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ), факторов роста (FGF2, VEGF) в формировании и развитии хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных высокодисперсных сварочных аэрозолей, определены иммунологические маркеры, позволяющие улучшить диагностику и прогнозировать течение патологического процесса.

Впервые в пульмонологии установлены функциональные и иммунологические критерии диагностики пневмокониоза от воздействия высокодисперсных высокодисперсных сварочных аэрозолей, определяющиеся на основе комплексного анализа показателей функции внешнего дыхания, структурно-функциональных особенностей миокарда и иммунного статуса. Впервые на основе проведенного анализа клинических,

функциональных и иммунологических данных разработана математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, рекомендуемые для ранней диагностики данных заболеваний на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапе, позволяющие улучшить качество и индивидуализировать диагностический поиск при пылевых заболеваниях легких.

Впервые разработана программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» №2016660691 от 20.09.2016), а также разработаны и зарегистрированы рационализаторские предложения «Усовершенствование устройства для получения бронхоальвеолярных смывов при пылевых заболеваниях легких (удостоверение №346, выдано БРИЗ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.01.2016 года), «Усовершенствование устройства для стандартизации условий изучения функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких» (удостоверение №347, выдано БРИЗ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.01.2016 года), «Оптимизация изучения качества жизни и психологического статуса при пылевых заболеваниях легких» (удостоверение №348, выдано БРИЗ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.01.2016 года).

Теоретическая и практическая значимость работы также не вызывает сомнения, так как на основании полученных данных определены место и значение функциональных и иммунологических методов при пылевых заболеваниях легких, что позволяет использовать их в качестве информативных диагностических тестов и рекомендовать для внедрения в практику периодических медицинских осмотров рабочих на производствах, связанных с воздействием как высокофиброгенных промышленных аэрозолей, содержащих свободную двуокись кремния, так промышленных аэрозолей, содержащих высокодисперсные сварочные аэрозоли.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ранняя диагностика и профилактика воздействия вредных производственных факторов малой интенсивности на состояние здоровья работающих» (номер государственной

регистрации 01201455798). Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.25 –Пульмонология.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций грамотным теоретико-методологическим обоснованием исследования; теоретическим анализом проблемы; четким определением предметной области, целей и задач исследования; репрезентативностью выборки. Задачи исследования определены конкретно, сформулированы четко, отражают основные этапы исследования, отвечают поставленной цели и полностью.

Принятый автором дизайн исследования включает большой объем исследуемой выборки с применением современных клинических, функциональных, иммунологических методик, адекватных цели и задачам исследования; использование методов современной математической статистики и методологии доказательной медицины, что так же позволяет судить о достоверности результатов полученных в исследовании Д.С.Будаш.

Полученные данные легли в основу положений, выносимых на защиту и обоснованных практических рекомендаций и выводов сформулированных по результатам исследования.

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

Диссертационная работа Будаш Дарьи Сергеевны «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности: 14.01.25- Пульмонология выполнена в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научным руководителем диссертационного исследования является заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор С.А.Бабанов.

Обоснованность и достоверность результатов, научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в диссертационном исследовании Д.С.Будаш определяется также широким уровнем апробации работы. Материалы диссертации представлены и доложены на Девятой Всероссийской итоговой научной конференции «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты» (Самара, 2015), Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гигиены» (Санкт-Петербург, 2016), Десятом Всероссийском форуме «Здоровье нации–основа процветания России» (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологии и других социально-значимых болезней трудоспособного населения»,

прошедшей в рамках Первого международного молодежного форума «Профессия и здоровье» (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гигиены и медицины труда в АПК и смежных отраслях промышленности», посвященной 85-летию образования ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Роспотребнадзора (Саратов, 2016), Одиннадцатом Национальном конгрессе терапевтов, посвященном 135-летию со дня рождения В.Ф.Зеленина, (Москва, 2016), Двадцать шестом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016). Также материалы диссертационного исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность», посвященной 125-летию со дня основания ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора (Москва, 2016 – награждена дипломом за второе место в конкурсе работ молодых ученых), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения- инновации и перспективы» (Новосибирск, 2017), Международном научном форуме «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте» с участием специалистов России и ЕС, посвященной 100-летию Международной организации труда (Минск, республика Беларусь, 2017 - награждена дипломом за третье место в конкурсе работ молодых ученых) и других конференциях.

Результаты исследования широко опубликованы в научной печати, всего опубликовано 34 печатных работы, в том числе 12 работ опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации диссертационных исследований.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты диссертационного исследования Будаш Дарьи Сергеевны на тему: «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.25-пульмонология имеют важное значение для науки и практики, развития как пульмонологии, так и медицинской отрасли знаний в целом.

По результатам исследования Д.С.Будаш положения теоретического и практического характера сформулированные в диссертационной работе внедрены в учебный процесс и используются при проведении практических занятий у студентов лечебного, медико-профилактического и педиатрического факультетов и чтении лекций для врачей проходящих

обучение на циклах сертификационного обучения и тематического усовершенствования ИПО на кафедре профессиональных болезней клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Программы и алгоритмы, разработанные на основе проведенного исследования, применяются для ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний лёгких в практической работе отделения профпатологии Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района», консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ СО «Сызранская центральная городская больница», ГБУЗ СО «Большеглушицкая Центральная районная больница», амбулатории ПАО «Новокуйбышевская нефтехимическая компания», в работе отделения профилактических осмотров ООО «Самарский страховой медицинский центр».

Также по материалам диссертации научно обоснована и разработана программа для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» (№2016660691 от 20.09.2016), а также разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения.

Результаты исследования могут иметь широкое использование в научных исследованиях, учебном процессе высших медицинских учебных заведений при преподавании пульмонологии, профессиональных болезней, в системе подготовки студентов, клинических ординаторов, аспирантов; для практического применения в общетерапевтических, пульмонологических и профпатологических отделениях городских и областных лечебно-профилактических учреждений, а также на уровне поликлинического звена системы здравоохранения: работе пульмонологов, терапевтов, профпатологов.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация Будаш Дарьи Сергеевны «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких» представляет собой законченное научное исследование, изложенное на 200 страницах, иллюстрированное 45 таблицами, 28 рисунками и включающее в себя введение, обзор литературы, главу посвященную описанию материала и методов исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и обозначений. Список литературы содержит в себе 328 источников, из них 224 отечественных и 104 иностранных автора.

По теме диссертации опубликованы 34 печатные работы, в том числе 12 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, для публикации диссертационных исследований, подготовлены 3 практических руководства для врачей, в том числе

руководство «Медицинские осмотры» (Москва, «Гэотар-медиа», 2016, под редакцией профессора И.И.Березина, профессора С.А.Бабанова).

Введение отражает актуальность исследования, цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту. Формулировки цели и задач исследования не вызывают сомнения. В этом же разделе представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы, посвященных изучаемой проблеме-оценке и систематизации подходов к диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких, состоянию дыхательной, сердечно-сосудистой и иммунной систем при хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей и других формах пылевых заболеваний легких.

Во второй главе представлена программа исследования, которое выполнено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района».

На первом этапе исследования была проанализирована профессиональная заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» за 2011-2015 годы, а также был проведен анкетный опрос пациентов с впервые установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких, кроме того проведена оценка профессиональных рисков возникновения профессиональных заболеваний органов дыхания среди 304 человек, проходивших углубленный медицинский осмотр в областном центре профпатологии.

На клиническом этапе исследования для решения поставленных цели и задач исследования на клиническом этапе работы проведено комплексное клинико-функциональное, рентгенологическое, бронхоскопическое обследование и иммунологическое обследование пациентов 161 пациентов основных групп: 1 группа- 35 человек, длительно контактировавших на производстве с фиброгенными промышленными аэрозолями, у которых не было обнаружено клинико-рентгенологических признаков поражения легких (контактные), 2 группа- 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3 группа- 56 больных силикозом, 4 группа- 31 больной с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, в 5 группу (контрольная группа) вошли 60 человек. Исследование было

одобрено и утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Стандартная рентгенография органов грудной полости проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре. Бронхоскопическое исследование проводили при помощи бронхоскопа FB-3C «Olympus» (Япония) под местной анестезией (2% раствор лидокаина). Изучение вентиляционной функции легких проводили на компьютерном пневмотахографе «Care Fusion» компании MicroLab UK (Великобритания). Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ALOKA-1700 SSD по стандартной методике. Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и ГНЦ Института иммунологии ФМБА России. Статистическая обработка данных проводилась с позиций доказательной медицины, с помощью адекватных для медико-биологических исследований методик, включающих в себя дескриптивную статистику, непараметрический анализ сравнения независимых (U-критерий Манн-Уитни) а также дискриминантный, корреляционный (методом Спирмена) и кластерный анализ. При этом представленные в работе методы, объем проведенных исследований позволяют утверждать, что диссертационная работа Д.С.Будаш выполнена на соответствующем уровне с использованием современных методик клинического, функционального, иммунологического исследования. В работе автором использованы современные методы статистического анализа, что представляется крайне важным с позиций современной медицины, основанной на доказательствах.

Третья глава посвящена оценке профессиональной заболеваемости по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района», а также данным анкетного опроса пациентов по качеству периодических медицинских осмотров пациентов с пылевыми заболеваниями легких, а также оценке профессиональных рисков развития профессиональных заболеваний органов дыхания среди работающих в условиях воздействия высокофиброгенных, умереннофиброгенных, высокодисперсных сварочных аэрозолей.

В четвертой главе представлены данные исследования функции внешнего дыхания в основных группах исследуемых и контрольной группе. Установлено наличие значимых нарушений бронхиальной проходимости во всех основных группах обследуемых. При этом наиболее выраженные изменения показателей форсированного выдоха выявлены при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, что может быть связано с преобладанием при данной форме обструктивных нарушений, по сравнению с рестриктивными изменениями при силикозе, что может быть связано с дополнительными механизмами развития

гиперреактивности бронхов при данном виде пневмокониоза, обусловленными тем, что высокодисперсные сварочные аэрозоли сложного состава, содержащие наряду со свободной двуокисью кремния аэрозоли металлов (марганца, хрома, никеля), что приводит к более раннему развитию и прогрессированию вентиляционных нарушений при данном виде пневмокониоза. Также проведен анализ типов кривых «поток-объем форсированного выдоха», который также позволил автору верифицировать тип функциональных расстройств системы внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких.

В пятой главе представлены данные о состоянии сердечно-сосудистой системы в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, и это представляется крайне важным – так как проблема пылевых заболеваний легких - кардиопульмонологическая проблема, так как при заболеваниях легких с выраженными явлениями пневмосклероза и бронхиальной обструкции уже в ранние сроки заболевания развивается легочная гипертензия, а в дальнейшем - сердечная недостаточность. При этом установлены различия в преобладающих кардиогемодинамических нарушениях в группе контактных и при хроническом пылевом бронхите (гиперкинетический вариант центральной гемодинамики) и силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (гипокинетический вариант центральной гемодинамики).

Шестая глава посвящена оценке состояния иммунной системы (уровней иммуноглобулинов, элиминационных механизмов, уровней цитокинов, факторов роста) при пылевых заболеваниях легких. Автором доказано, что в иммунологических механизмах, определяющих развитие и индивидуальный прогноз при пылевых заболеваниях легких, важную роль играет сопряженность факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, провоспалительных (IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF α) и регуляторных цитокинов (IL-4, IFN γ), факторов роста (FGF2, VEGF) с выраженным снижением функциональных показателей внешнего дыхания. Иммунологическая характеристика пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей определяется повышением в периферической крови концентрации IgG, IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, IL-1 α , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , FGF2, VEGF и снижением уровней IgA, IgM, гемолитической активности комплемента и концентрации IL-1 β в сыворотке крови. Созданные и патогенетически обоснованные математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, позволяют оптимизировать диагностический процесс и могут быть использованы для ранней диагностики, оценки риска

развития, прогнозирования течения и профилактики на всех этапах медицинского обеспечения лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и обследования больных пылевыми заболеваниями легких.

В седьмой главе «Обсуждение результатов» представлено обсуждение полученных результатов, обсуждаются системные принципы подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких, представлена Программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Согласно представленным диссертации и автореферату, последний полностью соответствует основному тексту диссертации. Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, отражают научную новизну работы и имеют явную практическую направленность. Диссертация в полной мере соответствует профилю диссертационного совета Д 208.085.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и научной специальности 14.01.25- пульмонология. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Вопросы:

1. Какова распространенность табакокурения среди обследованных Вами больных пылевыми заболеваниями легких и можно ли рассматривать факт табакокурения как дополнительный фактор, способствующий развитию и прогрессированию данных заболеваний?

2. Согласно данным Вашего исследования какие изменения со стороны факторов гуморального иммунитета, элиминационных механизмов, цитокинов, факторов роста характерны для иммунологической характеристики пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей?

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом диссертационная работа Дарьи Сергеевны Будащ на тему «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.25 – пульмонология является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной пульмонологии по диагностике и прогнозированию течения пылевых

заболеваний легких. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Д.С.Будаш соответствует требованиям п. 9, 10, 11, 12, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

заместитель директора по науке,
развитию и инновационным технологиям
федерального бюджетного учреждения науки
«Саратовский научно-исследовательский
институт сельской гигиены» федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека

410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1А,
<http://www.niisg.ru> ;
e-mail: sarnii@yandex.ru,
e-mail: vlad.spirin2011@yandex.ru;
тел. 8 (845-2)92-30-48

доктор медицинских наук (14.02.01-гигиена),
профессор

Спирин Владимир Федорович

11.09.2017

Подпись профессора В.Ф.Спирина заверяю
начальник отдела кадров ФБУН «Саратовский
НИИ сельской гигиены» Роспотребнадзора

Ю.Н.Алехина



Сотрудник организации

13.09.2017

Будаш