

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» - Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Потеряевой Елены Леонидовны 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

1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время перед здравоохранением Российской Федерации стоит важная задача сохранение и продление трудового долголетия работающего населения, что возможно только на основе ранней диагностики и прогнозирования течения, возникающих у работающих профессиональных заболеваний. Это представляется вдвойне важным для пылевых заболеваний легких, подходы к диагностике которых во многом трансформируются в соответствии с меняющимися нозологическими дефинициями, нормативной базой. Повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности, при этом наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шихтовщика, земледела, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газосварщика.

К сожалению, все накопленные на современном этапе знания не способствуют снижению заболеваемости пылевыми заболеваниями легких, применяемые методы оценки клинического, функционального и иммунного статуса при пылевых заболеваниях легких от воздействия различных видов фиброгенных аэрозолей не в полной мере отвечают возрастающим требованиям клинической практики, не позволяют установить диагноз на ранних стадиях заболевания, а при появлении необратимого компонента бронхиальной обструкции или наличии выраженных рестриктивных механизмов - прогнозировать течение и утяжеление заболевания, проводить мониторинг при длительном наблюдении за пациентом. Все вышеизложенное определяет актуальность диссертационного исследования Д.С.Будаш «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких» на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 14.01.25-Пульмонология, так как проведенное исследование позволяет сформулировать системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких, что представляется крайне важным так как исследования в этой области до настоящего времени единичны и носят достаточно противоречивый характер.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования и полученных результатов определяется прежде всего тем фактом, что впервые в пульмонологической практике, на основании анализа клинических, функциональных и иммунологических данных Д.С. Будаш разработана программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких математическая (прогностическая) модель позволяющие 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 о 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 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 сварочных аэрозолей, определены иммунологические маркеры, позволяющие улучшить диагностику и прогнозировать течение патологического процесса.

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. Теоретическая и практическая значимость работы также не вызывает сомнения, так как на основании полученных данных определены место и значение компьютерной спирографии, эхокардиографического исследования и иммунологического тестирования среди методов оценки и прогнозирования

течения пылевых заболеваний легких, в том числе, на ранних стадиях развития патологического процесса.

На основании проведенных исследований и их математического анализа с учетом не изученных ранее маркеров, определяющих прогрессирование пылевых заболеваний легких, создана теоретическая основа, открывающая широкие перспективы для разработки инновационных подходов к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию данных заболеваний. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию пылевых заболеваний легких с использованием методов спирографического, эхокардиографического и иммунологического исследования, позволяют оптимизировать диагностический поиск и прогнозирование в пульмонологической и профпатологической практике.

Доказанная высокая информативность функциональных и иммунологических тестов позволяет рекомендовать их использование в практике периодических медицинских осмотров рабочих на производствах, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей. Разработанная и научно обоснованная программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких может быть использована при обследовании рабочих, связанных с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей на различных этапах медицинского обеспечения. Программа ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016660691 от 20.09.2016) может быть использована в практической работе врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, профпатологов с целью ранней диагностики, профилактики, прогнозирования и терапии пылевых заболеваний легких.

Диссертанткой предложены иммунологические критерии диагностики хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, определяющиеся на основании комплексного анализа показателей иммунного статуса.

Научно-практическая значимость работы очевидна и подчеркивается в том числе подготовкой практических руководств для врачей «Профессиональные болезни (законодательство, гигиеническая оценка условий труда, экспертиза связи заболевания с профессией)» (Самара, «Издательство СНЦ РАН», 2015), «Медицинские осмотры» (Москва, издательская группа «Гэотар-медиа», 2016), «Профессиональные болезни и вредные производственные факторы» (Самара, «Офорт», 2016), широким внедрением

результатов исследования в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений в Самарской области, в том числе практику проведения периодических медицинских осмотров, учебный процесс на кафедре профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется однородностью выборки участников, включенных в исследование, использованием достаточного объема современных методов исследования, применением современной методологии и критериев доказательной медицины, методов описательной статистики, параметрических и непараметрических методов, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований.

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 шифру специальности 14.01.25 – Пульмонология.

Важен и личный вклад автора в получение научных результатов. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы. Автором сформулирована цель и определены задачи диссертационного исследования, проведен детальный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработана методология и тщательно проработаны этапы исследования. Все клинические, функциональные, иммунологические и статические методы исследования освоены и выполнялись лично автором. Сформулированы достоверно обоснованные выводы и практические рекомендации. Доля личного участия автора в выборе научно-методических подходов и формировании дизайна исследования составляет -100%, получении первичного материала -90%, в формировании исходных баз данных, статистической обработке, анализе и интерпретации и публикации результатов исследования - 100%. Задачи исследования определены конкретно, сформулированы четко, отражают основные этапы исследования, отвечают поставленной цели и полностью.

Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций сформулированных в диссертации определяется достаточным объемом

исследования, применением комплекса современных методов: клинических, функциональных, иммунологических, статистических, в том числе оценкой профессионального риска. В ходе выполнения исследования были изучены и научно обоснованы наиболее информативные клинические, функциональные и иммунологические (факторы гуморального иммунитета, элиминационные механизмы, цитокиновый профиль, факторы роста) маркеры, позволяющие улучшить качество ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, а также их прогнозирование.

В основе проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере Intel® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft inc, USA), занимающего лидирующее положение среди средств статистической обработки медико-биологических данных. Обработка численных данных с использованием дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа, позволила объединить признаки в группы, идентичные понятию заболевания, выявить связи между признаками и с учетом этого построить математические модели выявленных заболеваний. Степень профессионального риска оценивалась посредством расчета относительного риска – RR (relative risk), его этиологической доли (EF), оценивалось также отношение шансов.

Все это также 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 доктор медицинских наук, профессор С.А.Бабанов.

По результатам проведенного исследования на защиту обосновано вынесены следующие положения доказывающие, что определение показателей,

характеризующих функцию внешнего дыхания и структурно-функциональное состояние миокарда при пылевых заболеваниях легких позволяет выявить признаки поражения бронхиального дерева и сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях патологического процесса и тем самым улучшить диагностику данных заболеваний. Автором доказано, что показатели, характеризующие функцию внешнего дыхания и структурно-функциональное состояние миокарда при пылевых заболеваниях легких обладают высокой диагностической и прогностической значимостью и могут быть использованы для оценки риска развития и прогрессирования хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей. 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. Впервые показано, что 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.

Можно согласиться с автором в том, что индивидуальный прогноз и тяжесть течения пылевых заболеваний легких определяются степенью выраженности функциональных и иммунологических нарушений. Полученные кластеры пылевых заболеваний легких могут быть использованы для оценки риска раннего развития хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, прогноза клинического течения и выбора патогенетической терапии в амбулаторно-поликлинической практике, стационарной практике врачей-пульмонологов, терапевтов и профпатологов.

Практические рекомендации диссертационного исследования Д.С.Будаш также носят не только достоверный и научно-обоснованный характер, но и имеют ярко выраженную практическую направленность. Так автором предложена и апробирована оригинальная компьютерная программа ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых заболеваний легких», зарегистрированная 20.09.2016 № 2016660691 в государственном реестре программ для ЭВМ (баз данных), которая может быть использована при проведении периодических медицинских осмотров стажированных лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями для улучшения качества ранней диагностики пылевых заболеваний легких, а также их последующем диспансерном наблюдении для прогнозирования течения данных заболеваний. Показано, что динамическое определение скоростных показателей форсированного выдоха, а также оценка вязкостного дыхательного сопротивления у работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями позволяет улучшить диагностику обструктивных нарушений при пылевых заболеваниях легких, оцениваемых по показателям FEV1, FEV1/FVC, MEF25%VC и Rfo, а также прогнозировать течение данных заболеваний. Можно согласиться с автором в том, что работники предприятий, связанные с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и имеющие высокий профессиональный риск развития пылевых заболеваний легких ($RR > 2,0$ и $EF > 50\%$), начальные признаки пылевых заболеваний легких, а также выработавшие 75% и более вредного стажа, необходимого для льготного пенсионирования, нуждаются в постановке на диспансерный учет и проведении повторных исследований функции внешнего дыхания 1 раз в 6 месяцев и углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном центре профпатологии с обязательным участием врача пульмонолога, оториноларинголога, профпатолога, а также проведением расширенных функциональных и иммунологических исследований 1 раз в 2 года. Также автором обоснованно предлагается при проведении углубленных периодических медицинских осмотров у стажированных работников пылевых производств и диспансерном наблюдении больных пылевыми заболеваниями легких для оценки их трудового прогноза включение в программу обследования эхокардиографического исследования с оценкой структурно-функционального миокарда. Также автором обоснованно предлагается включение в программу углубленных периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и диспансерное наблюдение больных пылевыми заболеваниями легких должно быть включено

комплексное иммунологическое обследование с определением уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, гемолитической активности комплемента, концентраций IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , FGF2, VEGF в сыворотке крови.

Важным в практических рекомендациях представляется и то, что предлагаемая автором математическая модель определения клинических форм пылевых заболеваний легких позволяет оптимизировать качество ранней диагностики и прогнозировать течение хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в диссертационном исследовании Д.С.Будаш определяется как методологической основой диссертационного исследования – основой которого послужили труды отечественных и зарубежных ученых, посвященные вопросам ранней диагностики и прогнозирования течения различных нозологических и этиопатогенетических форм пылевых заболеваний легких при помощи определения наиболее информативных маркеров. В ходе выполнения исследования были изучены и научно обоснованы наиболее информативные клинические, функциональные и иммунологические (факторы гуморального иммунитета, элиминационные механизмы, цитокиновый профиль, факторы роста) маркеры, позволяющие улучшить качество ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких, а также их прогнозирование. В основе проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Intel ® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft inc, USA), занимающего лидирующее положение среди средств статистической обработки медико-биологических данных. Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий определялась при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Риск развития заболевания оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio, OR). OR>1 рассматривали как положительную ассоциацию «фактор риска»), OR<1 – как отрицательную ассоциацию («протективный фактор»), OR=1 считали отсутствием ассоциации. Профессиональный риск

оценивался посредством расчета относительного риска – RR, его этиологической доли (EF).

Обоснованность, достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в диссертационном исследовании Д.С.Будаш определяется также широким уровнем апробации работы на Всероссийских и региональных научно-практических конференциях и научных форумах: 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 «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), Двадцать шестом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016), 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), а также ряде других конференций и конгрессов, широкой публикацией результатов научного исследования в научной печати.

Всего опубликовано 34 печатные работы, в том числе 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов научных 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. Также важным с научно-практической точки зрения представляется то, что по результатам исследования диссертационного исследования разработана Программа для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования течения пылевых

заболеваний легких» (№ 2016618151; заявл. 20.07.2016; зарегистрирована 20.09.2016 №2016660691 в государственном реестре программ для ЭВМ (баз данных), рационализаторские предложения «Усовершенствование устройства для получения бронхоальвеолярных смывов при пылевых заболеваниях легких», «Усовершенствование устройства для стандартизации условий изучения функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких» «Оптимизация изучения качества жизни и психологического статуса при пылевых заболеваниях легких» (удостоверения №346, 347, №348, выданы БРИЗ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.01.2016 года).

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 по программам дополнительного профессионального образования на циклах сертификационного обучения и тематического усовершенствования на кафедре профессиональных болезней клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 05.10.2016г.) «Программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких» 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» (акт внедрения от 21.10.2016г.), консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ СО «Сызранская центральная городская больница» (акт внедрения от 19.09.2016г.), ГБУЗ СО «Большеглушицкая Центральная районная больница» (акт внедрения от 21.11.2016г.), амбулатории ПАО «Новокуйбышевская нефтехимическая компания» (акт внедрения от 30.11.2016г.), в работе отделения профилактических осмотров ООО «Самарский страховой медицинский центр» (акт внедрения от 17.02.2017г.).

Результаты исследования кроме тех медицинских организаций, где они уже внедрены и применяются в практической и образовательной деятельности могут быть использованы в учебной и научной деятельности научно-исследовательских институтов, федеральных центров высоких технологий, высших медицинских учебных заведений, практической работе пульмонологических, терапевтических и профпатологических лечебно-

профилактических учреждений стационарного и амбулаторного звена, работе врачей пульмонологов, терапевтов и профпатологов.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация Будаш Дарьи Сергеевны «Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких» представляет собой законченный научный труд, изложенный на 200 страницах, иллюстрирована 45 таблицами, 28 рисунками и включает 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.

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. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и в полном объеме отражает проблему, явившуюся первоосновой для планирования диссертационного исследования – актуальность проблемы системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких. Во введении также представлена информация об апробации диссертационного исследования. Представлена информация о подготовке 3 практических руководств, в том числе руководства для врачей «Медицинские осмотры» (под редакцией профессора И.И.Березина, профессора С.А.Бабанова, Москва, издательская группа «Гэотар-медиа», 2016), о разработанных объектах патентного права Программы для ЭВМ, 3 рационализаторских предложениях, внедрении результатов в учебный процесс и практическую деятельность ЛПУ Самарской области, публикации результатов исследования: основные результаты исследования и положения диссертации изложены в 34 печатных работах, из них 12 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

В первой главе Обзор литературы охватывает практически все стороны изучаемой проблемы от эволюции представлений о пылевых заболеваниях легких, силикозе, хроническом пылевом бронхите, так и особенностях формирования вентиляционных, гемодинамических и иммунологических нарушений при данной патологии Автор приводит данные о проблемах с которыми сталкиваются врачи-пульмонологи и профпатологи при диагностике хронического пылевого бронхита, силикоза, пневмокониоза от воздействия

высокодисперсных сварочных аэрозолей и других видов пневмокониозов. Диссертант отмечает информативность иммунологических показателей, используемых для оценки течения иммунных реакций при пылевых заболеваниях легких. В целом, впечатление от главы хорошее, обзор источников по изучаемой проблеме, несмотря на малоизученность, представлен полно, легко читается.

Во второй главе представлены материал и методы 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».

Для решения поставленных цели и задач исследования на первом этапе была проанализирована 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 проведен анкетный опрос пациентов с впервые установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких, у которых подозрение на профессиональное заболевание не было выявлено в ходе последнего периодического медицинского осмотра. Кроме того проведено обследование 304 человек со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше ПДК), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр в областном центре профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» с оценкой профессионального риска (RR), его этиологической фракции (EF) и отношения шансов (OR) развития профессиональных заболеваний органов дыхания согласно руководства Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно - методические основы, принципы и критерии оценки» и 120 человек группы сравнения.

На клиническом этапе работы проведено обследование 161 человека основных групп: 1 группа - 35 человек, имевшие длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными, у которых не было обнаружено клинических и рентгенологических признаков поражения легких (контактные), 2 группа - 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3 группа- 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 4 группа- 31 больной с

пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5 группу (контрольная группа) вошли 60 человек -доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», а также работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями (здоровые). Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Изучение функции легких проводили на компьютерном спирографе "Care Fusion" компании MicroLab UK (Великобритания) с определением скоростных показателей форсированного выдоха: FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF75%VC, MEF50%VC и MEF25%VC. Методом форсированных осцилляций определялось вязкостное дыхательное сопротивление (Rfo). Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ALOKA-1700 SSD по стандартной методике. Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Гемолитическая активность комплемента и уровень миелопероксидазы определялись при помощи стандартных реакций. Определение уровней общего IgE, фибронектина, цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. 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. Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ. 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.

Третья глава посвящена данным изучения профессиональной заболеваемости по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района», их анкетного опроса, а также оценке профессиональных рисков развития профессиональных заболеваний органов дыхания у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей.

В четвертой главе представлены данные исследования функции внешнего дыхания в группе контактных, у больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей показали достоверное изменение основных скоростных показателей форсированного выдоха и вязкостного дыхательного сопротивления в основных группах обследуемых. Так при силикозе автором отмечено снижение форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,001$), абсолютного объема форсированного выдоха в течении первой секунды ($p < 0,001$), индекса Тиффно ($p < 0,001$), пиковой скорости выдоха, скорости выдоха при остатке 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,001$), повышение вязкостного дыхательного сопротивления (R_{fo}) ($p < 0,001$). При пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей изменения потоковых показателей еще более значимы, 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, что может быть обусловлено воздействием промышленных (высокодисперсных сварочных) аэрозолей сложного состава, содержащих наряду со свободной двуокисью кремния аэрозоли металлов (марганца, хрома, никеля).

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.

Автор обоснованно считает, что зависимость выявляемых кардиогемодинамических нарушений при пылевых заболеваниях легких от степени выраженности нарушений дыхательной функции подтверждают четкие корреляционные связи между снижением основных показателей форсированного выдоха (FVC, FEV₁, FEV₁%VC, PEF, MEF₂₅%VC, MEF₅₀%VC, MEF₇₅%VC), повышением R_{fo} -вязкостного дыхательного сопротивления и изменением основных кардиогемодинамических показателей (повышением СДЛА, увеличением ТПСЖ, компенсаторным повышением (при прогрессировании снижением) УО, МО, ФВ, ФУ. Можно поддержать автора в том, что метод эхокардиографии в настоящее время доступен и может

использоваться в качестве скрининга и метода донозологической диагностики гемодинамического неблагополучия пограничного между нормой и патологией при периодических медицинских осмотрах на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыведением.

Шестая глава посвящена оценке состояния иммунной системы (уровней иммуноглобулинов, элиминационных механизмов, уровней цитокинов, факторов роста) при пылевых заболеваниях легких. Автором показано, что индивидуальный прогноз и течение пылевых заболеваний легких определяется степенью выраженности иммунологических нарушений. Реакция иммунной системы на воздействие промышленных фиброгенных аэрозолей при хроническом пылевом бронхите характеризуется повышением уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE, активности миелопероксидазы, уровня фибронектина, IL-1 α , IL-4, IL-8, FGF2, VEGF, снижением активности комплемента, уровней IL-1 β , IFN γ , TNF α . Для иммунологического статуса при силикозе характерно повышение IgG, общего IgE, уровней миелопероксидазы, фибронектина, IL-1 α , IL-4, IL-8, TNF α , FGF2, VEGF, и снижение уровней IgA, гемолитической активности комплемента, IL-1 β , IFN γ в сыворотке крови. При пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей иммунологические изменения характеризуются повышением уровней IgG, общего IgE, активности миелопероксидазы, концентрации фибронектина, IL-1 α , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , FGF2, VEGF, и снижением IgA, IgM, гемолитической активности комплемента, IL-1 β в сыворотке крови. Представлены полученные корреляционные зависимости между показателями иммунного профиля и показателями системы внешнего дыхания, что позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать течение различных клинических форм пылевых заболеваний легких. Кроме того представленные по тексту формулы для определения типов функционального и иммунного статуса у пациентов контактной группы, больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом, пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей позволяют улучшить раннюю диагностику и прогнозировать течение заболеваний пылевых заболеваний легких.

В седьмой главе проводится обсуждение полученных результатов, которая завершает и подводит итоги исследования и в которой суммированы его основные положения, представлена Программа ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких. Работу завершают выводы, отражающие, полученные автором результаты. Выводы содержат ответы на поставленные задачи. Практические рекомендации конкретны и значимы для практического здравоохранения.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Согласно представленным диссертации и автореферату, последний полностью соответствует основному тексту диссертации. Выводы и практические рекомендации носят обоснованный характер, полностью соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, отражают научную новизну работы, а также что важно 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, но несмотря на это, при ее рецензировании следующие возникли вопросы, которые не умаляют научно-практической значимости диссертационного исследования.

1. Могут ли, по Вашему мнению, выявленные Вами одноклеточные атрофические изменения в верхних дыхательных путях при осмотре оториноларинголога и в слизистой оболочке бронхов при фибробронхоскопическом исследовании свидетельствовать о системности и нисходящем характере патологического процесса при пылевых заболеваниях легких?

2. Какими факторами Вы можете объяснить повышение уровня общего Ig E в основных группах обследуемых при пылевых заболеваниях легких?

3. Какими факторами Вы можете объяснить повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF в основных группах обследуемых при пылевых заболеваниях легких?

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

Диссертационная работа Дарьи Сергеевны Будаш 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:

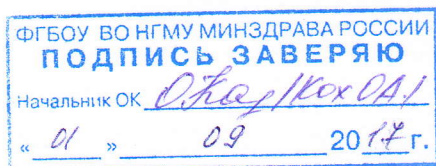
заведующая кафедрой неотложной терапии
с эндокринологией и профпатологией
факультета повышения квалификации и
профессиональной переподготовки врачей,
проректор по лечебной работе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
главный профпатолог Сибирского федерального округа

630091, г.Новосибирск, ул. Красный проспект, 52
тел.: +7 (383) 222-32-04
e-mail: rector@ngmu.ru
сайт: <http://www.ngmu.ru>

доктор медицинских наук,
(14.03.03 Патологическая физиология),
профессор



Потеряева Елена Леонидовна



С отзавом однакошено
13.09.2017
Будач