

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего отделом медицины труда Саратовского медицинского научного центра гигиены Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доктора медицинских наук, профессора Спирина Владимира Фёдоровича по диссертации Байковой Антонины Геннадьевны на тему «Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы (особенности иммунопатогенеза, диагностика, прогнозирование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.

1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время проблема профессиональных заболеваний легких, в том числе проблема профессиональной бронхиальной астмы, остаётся актуальной не только для Российской Федерации, но и для большинства ведущих экономик мира. В структуре заболеваемости астмой в Российской Федерации значительная доля приходится на бронхиальную астму профессионального генеза. Согласно исследованию глобального бремени болезней, травм и факторов риска, в 2017 году общее количество смертей от профессиональной бронхиальной астмы во всем мире равнялось приблизительно 34 тысячам, а потери лет, скорректированных на нетрудоспособность (DALY – disability-adjusted life years), от профессиональной бронхиальной астмы составили 1910 миллионов.

Профессиональной бронхиальной астмой болеют люди трудоспособного возраста, имеющие высокий уровень профессиональной рабочей квалификации, что приводит к значительным финансовым потерям со стороны как пациента, так и работодателя и системы социального страхования. Своевременное устранение контакта с производственным агентом приводит к улучшению состояния и выздоровлению в 25,0%-30,0% случаев. В противоположность этому продолжающееся пребывание пациента с профессиональной бронхиальной астмой на работе ухудшает течение заболевания и может привести к летальному исходу. Таким образом, необходима ранняя диагностика профессиональной бронхиальной астмы с оценкой вариантов её течения, обеспечивающая эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Профессиональная

№	21	2023
листок	02	1
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный"		

бронхиальная астма, несмотря на являющийся основной причиной возникновения профессиональный фактор, является мультифакторным и гетерогенным заболеванием, вследствие чего нозологическая диагностика является недостаточной при разработке лечебных и профилактических стратегий. Фенотипические различия в спектре форм профессиональной бронхиальной астмы отражают лежащие в их основе различные патофизиологические механизмы развития заболевания, изучение и понимание которых позволяет усовершенствовать диагностический поиск и подходы к лечению.

В последние годы возрастает интерес к поиску информативных маркеров для диагностики различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы, и актуальным является не только изучение их количественного уровня, но и соотношение аллельных вариантов их генов, что позволяет прогнозировать направленность воспалительных и аллергических реакций. При этом исследования, посвященные изучению факторов гуморального иммунитета, белков острой фазы воспаления, цитокинов и полиморфизмов их генов при профессиональной бронхиальной астме, немногочисленны и, как следствие, мы имеем недостаточно полное представление о патогенезе иммунных нарушений и их участии в формировании ведущих клинических проявлений при различных фенотипах данного заболевания. Кроме того, известно, что профессиональная бронхиальная астма может ухудшать качество жизни пациентов, ограничивая повседневную активность и различные стороны жизнедеятельности. Все вышеизложенное и определяет актуальность диссертационного исследования А.Г.Байковой.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывают сомнения, так как автором впервые в пульмонологии в результате проведенного исследования существенно расширены представления об особенностях клинического течения, функциональных особенностях, иммунопатогенезе и молекулярно-генетических факторах, определяющих развитие и прогрессирование патологического процесса при различных

фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Уточнены характеристики респираторных нарушений при различных фенотипах данной патологии. Впервые получены новые научные данные, свидетельствующие о роли факторов гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ , MCP-1), факторов роста (VEGF) в формировании и развитии различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы, определены иммунологические маркеры, позволяющие улучшить диагностику и прогнозировать течение патологического процесса. Также автором впервые выявлены генетические маркеры риска развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы в условиях воздействия сенсibiliзирующих веществ: полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5 и полиморфные варианты rs1837253 гена TSLP. Впервые изучены особенности и специфика нарушений качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмы в зависимости от фенотипа заболевания. Впервые разработаны математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы, рекомендуемые для применения как в амбулаторных, так и в стационарных условиях оказания медицинской помощи, позволяющие усовершенствовать и персонифицировать диагностический поиск при профессиональной бронхиальной астме. Впервые разработаны «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), а также «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018), представляющие важное научное и практическое значение для профессиональной пульмонологии.

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

Достоверность и научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в

диссертационном исследовании А.Г. Байковой, не вызывает сомнения. Работа выполнена на современном научном и методологическом уровне. Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследовании современных взаимодополняющих общеклинических, иммунологических, молекулярно-генетических методов исследования, а также метода исследования качества жизни при обследовании больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы.

При оценке результатов исследования использованы современные методы статистической обработки данных. Достоверность результатов обусловлена однородностью выборки 170 больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы (аллергический фенотип, неаллергический фенотип, фенотип сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких, фенотип профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом), применением достаточного объема современных методов обследования, использованием современной методологии и критериев доказательной медицины, методов описательной статистики, параметрических и непараметрических методов, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований.

Практические рекомендации исчерпывающе соответствуют заявленной теме исследования, поставленной цели и соответствующим ей конкретным задачам. Общая высокая оценка каждого сделанного вывода и рекомендаций автора исследования подтверждает их ценность и необходимость в современной жизни. Представленные в диссертационной работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации являются обоснованными и непосредственно вытекают из фактически полученного материала, отражая логику достижения основной цели исследования.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированные выводы и рекомендации прошли успешную апробацию в рамках научных конференций российского и международного уровней. Степень достоверности и обоснованности результатов исследования также определяется тем, что основные положения диссертации опубликованы в 30 печатных работах, в том числе в журналах «Профилактическая медицина»,

«Медицина труда и промышленная экология», «Врач», «Consilium medicum», входящих и считающихся включенными в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения. Подготовлены главы «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких», «Профессиональная бронхиальная астма» в монографии «Профессиональные заболевания органов дыхания» (Самара, ООО «Офорт», 2018), глава «Этиологические факторы профессиональной хронической обструктивной болезни легких» в руководстве для врачей «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких» (под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, Самара, ООО «Офорт», 2018), учебник «Профессиональные болезни» (под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, члена-корреспондента РАН В.В. Фомина, Москва, «Гэотар-Медиа, 2021).

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

Результаты диссертационного исследования А.Г. Байковой имеют важное значение как для науки, так и для практического здравоохранения, так как в результате проведенного исследования получены данные об особенностях течения профессиональной бронхиальной астмы при различных фенотипах данного заболевания. Автором на основании проведенных исследований и их статистического анализа создана теоретическая основа, открывающая широкие перспективы для разработки инновационных подходов к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы с учетом не изученных ранее маркеров, определяющих развитие данного заболевания. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость использования спирографического, иммунологического и молекулярно-генетического методов для оптимизации диагностического поиска и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы в пульмонологической и профпатологической практике. Доказанная высокая

информативность функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических тестов позволяет рекомендовать их использование при проведении углубленных медицинских осмотров работников, испытывающих воздействие вредных факторов производственной среды – сенсibilизирующих и раздражающих веществ. Исследованные количественные показатели основных видов функционирования в структуре качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмой могут быть использованы как критерий эффективности лечения данной категории пациентов при различных фенотипах данного заболевания.

Разработанная и научно обоснованная программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы может быть использована при обследовании работающих в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, прогнозировании развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.

Программы ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018) и «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) могут быть использованы для ранней диагностики, профилактики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы, а также при оказании медицинской помощи врачами общей практики, терапевтами, пульмонологами, профпатологами пациентам с данным заболеванием.

Материалы диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования при проведении углубленных периодических медицинских осмотров работников, работающих в контакте с веществами раздражающего и сенсibilизирующего действия, при проведении экспертизы связи заболевания с профессией. Результаты диссертационного исследования могут быть включены в программу обучения

студентов, обучающихся по ФГОС высшего образования – специалитет по специальностям 31.05.01 Лечебное дело, 32.05.02 Педиатрия, 32.05.01 Медико-профилактическое дело, и рабочие программы дисциплин «Профессиональные болезни», «Факультетская терапия, профессиональные болезни», «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия», а также в программу обучения ординаторов, обучающихся в ординатуре по специальности: 31.08.44 – «Профпатология», в программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 32.06.01- «Медико-профилактическое дело», по профилю подготовки 3.2.4 - «Медицина труда», а также могут быть использованы для подготовки врачей, проходящих обучение по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации, циклам профессиональной переподготовки и участвующих в проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, в том числе углубленных медицинских осмотров в центрах профпатологии.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 8 глав основной части и заключения, изложена на 217 страницах машинописного текста. В работе представлено 53 таблицы и 18 рисунков. Список литературы содержит 425 источников, из них отечественных – 186, зарубежных – 239.

Во введении подробно изложены актуальность диссертационной работы; научная новизна и практическая значимость выполненного исследования. Цели и задачи соответствуют важности изучаемой проблемы и избранному научному направлению, отражают суть исследования. Задачи согласуются с целью и отражают содержание глав диссертации.

В первой главе (обзор литературы) проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы за последние несколько лет, полноценно освещен современный взгляд на фенотипические особенности профессиональной бронхиальной астмы у лиц, работающих в условиях воздействия веществ сенсibiliзирующего и раздражающего действия. Показано, что профессиональная бронхиальная астма, несмотря на

являющийся основной причиной возникновения профессиональный фактор, является мультифакторным и гетерогенным заболеванием, вследствие чего нозологическая диагностика является недостаточной при разработке лечебных и профилактических стратегий. Фенотипические различия в спектре форм профессиональной бронхиальной астмы отражают лежащие в их основе различные патофизиологические механизмы развития заболевания, изучение и понимание которых позволяет усовершенствовать диагностический поиск и подходы к лечению. Фенотипирование профессиональной бронхиальной астмы первоначально было основано на выделении комбинаций клинических характеристик заболевания, но в настоящее время появляется все больше данных, позволяющих на молекулярном-иммунологическом уровне понять причину клинической неоднородности профессиональной бронхиальной астмы.

В литературном обзоре представлены следующие разделы: общие сведения об эпидемиологии и этиологических факторах профессиональной бронхиальной астмы, современные представления о фенотипировании профессиональной бронхиальной астмы, патогенетические механизмы профессиональной бронхиальной астмы, наукометрический анализ международных публикаций в области профессиональной бронхиальной астмы. В результате работы с научной литературой автором сделан вывод, что представляется крайне актуальной оценка различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы на основе комплексного анализа клинических, функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических показателей, а также качества жизни для разработки системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения данного заболевания.

Во второй главе «Материал и методы исследования» представлены дизайн и клиническая характеристика обследованных, методы исследования, в том числе методы исследования вентиляционной функции легких, методы исследования гуморальных факторов иммунитета, цитокинового профиля и факторов роста, молекулярно-генетические исследования, метод исследования качества жизни, методы статистической обработки результатов исследования.

В третьей главе анализируется состояние функции внешнего дыхания при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Показано снижение основных показателей форсированного выдоха при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Так, при анализе показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и модифицированного индекса Тиффно (FEV1/FVC) в группах больных ПБА было выявлено достоверное снижение данных показателей в группах больных аллергическим фенотипом, неаллергическим фенотипом ПБА, фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ и фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом ($p < 0,001$). Также достоверно была снижена и пиковая скорость выдоха (PEF) в группах больных с изучаемыми фенотипами ПБА ($p < 0,001$).

В четвертой главе описаны особенности иммунного профиля при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Исследование показателей гуморального иммунитета, цитокиновой регуляции, факторов роста позволило А.Г. Байковой выявить статистически значимые различия между группами по содержанию иммуноглобулинов, белков острой фазы воспаления, интерлейкинов, интерферона гамма, фактора некроза опухоли альфа, моноцитарного хемотаксического протеина 1, фактора роста эндотелия сосудов. Так, при анализе показателей иммуноглобулина Е (IgE) в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА было выявлено его значимое повышение в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), а также достоверное увеличение относительно группы неаллергической ПБА ($p < 0,001$). У больных с неаллергическим фенотипом ПБА уровень иммуноглобулина Е (IgE) был достоверно выше контрольной группы ($p < 0,001$), однако в данной группе были выявлены достоверно более низкие показатели иммуноглобулина Е (IgE) в сравнении с другими фенотипами заболевания ($p < 0,001$). У лиц с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ уровень иммуноглобулина Е (IgE) оказался достоверно выше, чем во всех других группах ($p < 0,001$). Концентрация иммуноглобулина Е (IgE) у больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом оказалась достоверно выше, чем в группе аллергической ПБА ($p < 0,001$). Уровень IL-1 β при аллергическом фенотипе ПБА оказался достоверно выше, чем в группе

контроля ($p=0,002$), при этом значимо ниже, чем при неаллергическом фенотипе ПБА ($p<0,001$). У больных неаллергическим фенотипом ПБА была выявлена достоверно наиболее высокая концентрация IL-1 β среди всех групп пациентов ($p<0,001$). В группе с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ уровень IL-1 β был достоверно снижен по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом содержание IL-1 β у больных было также достоверно снижено по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

При анализе показателей IL-4 было выявлено его достоверное повышение при всех фенотипах ПБА в сравнении с группой контроля ($p<0,001$). Содержание IL-6 у больных всеми фенотипами ПБА оказалось также достоверно выше, чем у лиц группы контроля ($p<0,001$). При этом в группе с аллергическим фенотипом ПБА уровень IL-6 был значимо выше, чем в группе с неаллергическим фенотипом заболевания ($p<0,001$). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом концентрация IL-6 была достоверно повышена в сравнении с другими фенотипами ($p<0,001$). Концентрация IL-8 в группе аллергической ПБА была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p=0,002$), однако значимо ниже, чем в группе неаллергической ПБА ($p<0,001$). При фенотипе сочетания ПБА и ПХОБЛ содержание IL-8 у больных достигало максимальных значений и достоверно превышало аналогичный показатель при фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом ($p<0,001$).

При анализе показателя IFN- γ в группе пациентов с аллергическим фенотипом ПБА было отмечено его значимое снижение по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). В то же время у больных аллергическим фенотипом ПБА уровень IFN- γ был достоверно выше, чем в группе неаллергической ПБА ($p<0,001$). Наиболее низкое содержание IFN- γ наблюдалось у больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, которое было значимо ниже показателей группы контроля и групп с иными фенотипами ПБА ($p<0,001$). Единственной группой, в которой было выявлено достоверное повышение значений IFN- γ в сравнении с группой контроля ($p<0,001$), стала группа пациентов с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ. При исследовании концентрации TNF- α у больных ПБА

было обнаружено, что данный показатель достоверно снижен у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). В группах с другими фенотипами ПБА, напротив, уровень TNF- α был значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). При этом у больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ содержание TNF- α оказалось достоверно выше, чем во всех исследуемых группах ($p < 0,001$).

При изучении содержания VEGF у больных ПБА было обнаружено его достоверное повышение при всех фенотипах заболевания в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). При этом в группе с аллергическим фенотипом ПБА отмечались достоверно более низкие показатели относительно пациентов с неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом концентрация VEGF также была значимо повышена в сравнении с группой сочетания ПБА и ПХОБЛ ($p < 0,001$).

Выявленные между группами отличия в иммунологических показателях создали предпосылки для дальнейшего исследования их прогностических возможностей как потенциальных маркеров определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы.

В пятой главе представлены результаты кластерного анализа и математического моделирования при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Показано, что результатом применения процедуры кластеризации стало формирование четырёх кластеров. 1-й кластер включает в себя всех больных с неаллергическим фенотипом ПБА; 2-й кластер – всех больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ; 3-й кластер – всех больных с аллергическим фенотипом ПБА; 4-й кластер – всех больных с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом. Таким образом видно, что 1-й кластер на все 100% состоит из больных неаллергическим фенотипом ПБА, 2-й кластер на все 100% состоит из больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ, 3-й кластер на все 100% состоит из больных аллергическим фенотипом ПБА, 4-й кластер на все 100% состоит из больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом. Формирование иммунного профиля у пациентов аллергическим фенотипом ПБА отличается от иммунного гомеостаза при неаллергическом

фенотипе заболевания. Больные фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ и больные фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом также имеют разные механизмы реализации иммунного ответа. Это позволяет сделать предположение, что особенности гуморальных факторов иммунитета, цитокинового статуса имеют значительное влияние на развертывание заболевания по определенному фенотипу. Таким образом, каждый выделенный кластер характеризуется только ему свойственными особенностями нарушений иммунного профиля больных ПБА, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией иммунопатологических проявлений заболевания, то есть фенотипами ПБА, которые могут явиться основой для персонализированного подхода к выбору методов профилактики и терапии у пациентов с данной патологией.

При проведении научных исследований в пульмонологии следует учитывать, что современные классификации иммунного статуса трудно применимы в диагностике и определении варианта течения патологического процесса в лёгких. Они требуют большого количества эмпирических справочных таблиц, поэтому компьютерные алгоритмы при составлении программ по контролю за динамикой иммунологических показателей очень громоздки. Учитывая данное обстоятельство, автором впервые в профессиональной пульмонологии получили дискриминантную модель типов функционально-иммунологического статуса профессиональной бронхиальной астмы. Дискриминантный анализ, кроме задачи по расчету дискриминантных меток типов функционально-иммунологического статуса, выполняет задачу по проверке и уточнению моделей четырёх фенотипов ПБА: аллергического, неаллергического, сочетания с ПХОБЛ и с метаболическим синдромом. Для создания модели автором были выбраны показатели функции внешнего дыхания, а также биохимические и иммунологические показатели. Суммарный анализ дискриминантных функций, на основании которых строилась дискриминантная модель функционально-иммунологических типов при профессиональной бронхиальной астме, показал 100% совпадение с фенотипами заболевания, что свидетельствует о том, что, данная модель достоверно характеризует анализируемую выборку. В практической деятельности врачей

пульмонолога, профпатолога именно верификация различных фенотипов ПБА с целью определения оптимального терапевтического режима и вызывает основные трудности. Нами было показано, что дискриминантная модель достоверно характеризует анализируемую выборку. Аналогичные статистические критерии и коэффициент детерминации R-квадрат для каждого показателя, включенного в модель, свидетельствуют о хорошей дискриминации модели типов функционально-иммунологического статуса для всех групп обследованных пациентов. Статистика Уилкса для показателей, используемых в модели, а также уровень значимости p свидетельствуют о хорошей дискриминации модели. Также были разработаны формулы для определения типов функционально-иммунологического статуса у пациентов с различными фенотипами ПБА.

Таким образом, для определения функционально-иммунологического типа течения заболевания формально следует подставить значения включенных в модель показателей в приведенные выше формулы и вычислить классификационные значения. Пациент будет относиться к тому типу клинко-иммунологического варианта, значение для которого будет максимальным.

В шестой главе автором проведен поиск показателей-предикторов фенотипа профессиональной бронхиальной астмы и определение чувствительности и специфичности предикторов. По результатам ROC-анализа для показателей иммунного профиля построены кривые зависимости чувствительности и специфичности. Методом ROC-анализа показана потенциальная диагностическая ценность следующих показателей: IL-1 β , IL-4, IL-10 при определении принадлежности случая профессиональной бронхиальной астмы к аллергическому фенотипу (чувствительность 100%, специфичность 89,8%); IL-1 β , VEGF при отнесении случая профессиональной бронхиальной астмы к неаллергическому фенотипу (чувствительность 100%, специфичность 90,3%); IL-8, IFN- γ , TNF- α при определении принадлежности случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и

профессиональной ХОБЛ (чувствительность 100%, специфичность 90,2%); IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF при отнесении случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (чувствительность 100%, специфичность 89,7%).

В седьмой главе при изучении генетических полиморфизмов у лиц, работающих в контакте с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами, выделены молекулярно-генетические маркеры для прогнозирования развития фенотипов профессиональной бронхиальной астмы. Установлено, что генотип GG полиморфного варианта rs2069812 гена IL-5 и генотип CC полиморфного варианта rs1837253 гена TSLP являются маркерами риска развития аллергического фенотипа ПБА. Носительство аллеля Т полиморфизма rs1837253 гена TSLP обладает протективными свойствами в отношении развития аллергического фенотипа и фенотипов сочетания ПБА с ПХОБЛ и с метаболическим синдромом.

В восьмой главе при изучении качества жизни при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы установлено, что наиболее значительное ухудшение показателей качества жизни выявлено при фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, особенно в шкалах физического функционирования, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

Также представлены обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. При обсуждении полученных результатов приводится сопоставление собственных данных с данными других исследователей. Показано, что структура клинического материала, использованного в работе, соответствует данным российских и зарубежных исследователей. Автор, резюмируя полученные результаты, выделяет клинико-фенотипические особенности профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия веществ сенсibiliзирующего и раздражающего действия. Выводы логично вытекают из полученных данных, изложены убедительно и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации написаны четко и грамотно, могут быть использованы в практике врача-терапевта, пульмонолога и профпатолога.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Согласно представленным диссертации и автореферату, последний полностью соответствует основному тексту диссертации. Выводы и практические рекомендации получены на достаточном объеме фактического материала и являются логическим завершением проведенного исследования, что обеспечивает их репрезентативность. Автореферат в полной мере соответствует основным положениям диссертации. Диссертационная работа А.Г. Байковой оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа. Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, отражают научную новизну работы и имеют явную практическую направленность. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Несмотря на общую положительную оценку работы, при ее рецензировании возникли следующие вопросы:

1. Какие этиопатогенетические факторы, на Ваш взгляд, являются наиболее значимыми в возникновении и развитии различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия веществ раздражающего и сенсibiliзирующего действия?

2. Планируете ли Вы, исходя из полученных Вами данных, доказанности и информативности инструментальных и лабораторных критериев диагностики различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы, у работающих в условиях воздействия веществ раздражающего и сенсibiliзирующего действия, инициировать внесение дополнений в действующие федеральные клинические рекомендации по данной нозологии, а также, учитывая медико-социальную значимость данной патологии, рекомендовать включение данных критериев в программу обследования работающих, предусмотренных Приказом Минздрава России от 28.01.2021 N 29н, в плане ранней диагностики данных заболеваний и регламентации перечня лабораторных и инструментальных исследований,

включаемых в программу обследования массовых контингентов работающих в условиях высокого профессионального риска?

3. Планируете ли Вы инициировать дополнения в приказ №417н МЗ и СР РФ от 27.04.2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», в плане включения в список профессиональных заболеваний вариантов течения профессиональной бронхиальной астмы (возможности возникновения различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы) у работающих в условиях воздействия веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия?

4. Возможно ли применение предложенной Вами математической модели для автоматической оценки преобладающего фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в условиях проведения периодических медицинских осмотров?

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

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

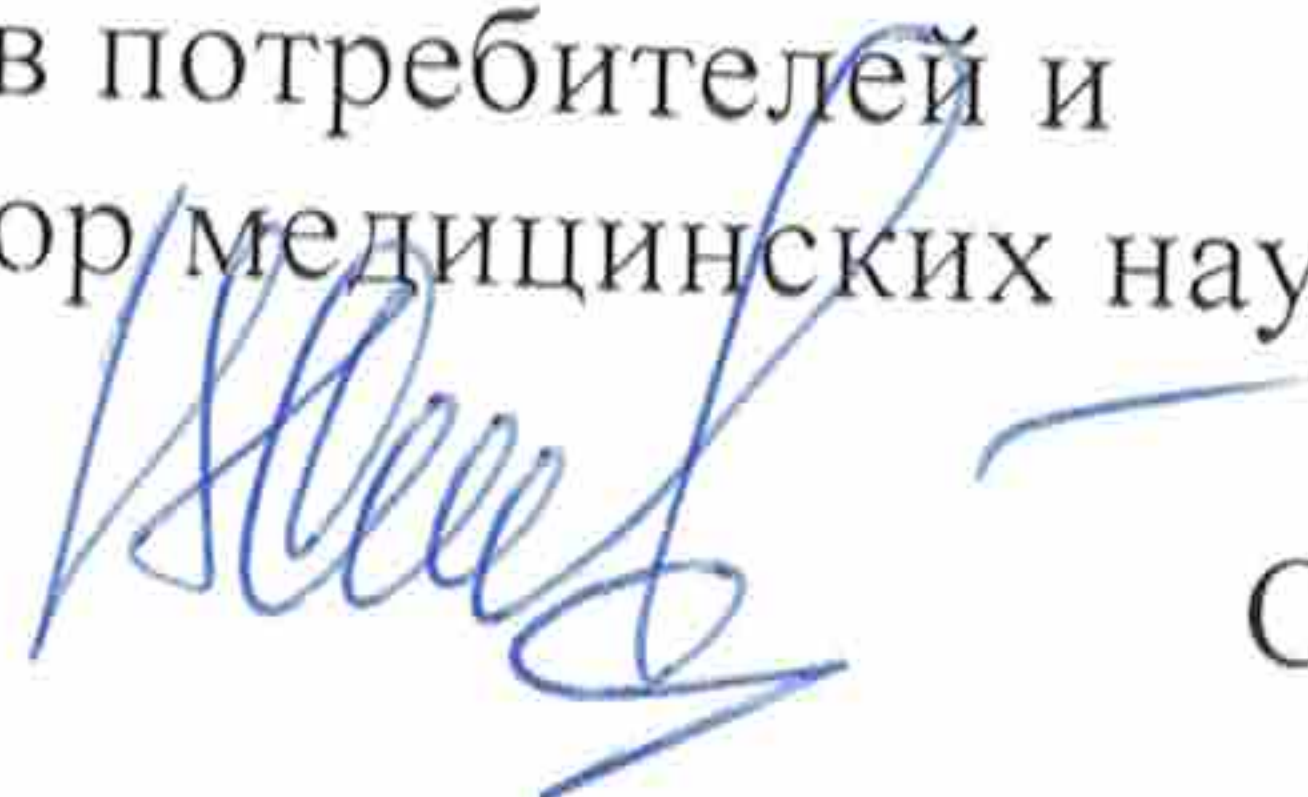
По своей актуальности, научно-методическому уровню, новизне, практической значимости, степени достоверности полученных данных диссертационная работа Байковой Антонины Геннадьевны на тему «Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы (особенности иммунопатогенеза, диагностика, прогнозирование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. – Пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – определены клинко-фенотипические особенности профессиональной бронхиальной астмы с учетом клинических, иммунологических, молекулярно-генетических характеристик, а также параметров качества жизни при данной патологии, имеющая важное социально-экономическое значение для развития медицинской науки и пульмонологии.

Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о

личном вкладе автора в науку и практику. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Байковой Антонины Геннадьевны на тему «Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы (особенности иммунопатогенеза, диагностика, прогнозирование)» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. – пульмонология.

Официальный оппонент:

заведующий отделом медицины труда Саратовского
медицинского научного центра гигиены Федерального
бюджетного учреждения науки «Федеральный научный
центр медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, доктор медицинских наук
(14.00.07 – гигиена),
профессор



Спирин Владимир Фёдорович

Адрес организации:

410022. Саратовская область, г.Саратов, ул. Заречная,
здание 1А, строение 1.

Официальный сайт: <http://www.smncg.ru>

Эл. почта: mail@smncg.ru, vlad.spirin2011@yandex.ru

Телефон: 8(845)927890

Подпись Спирина Владимира Федоровича подтверждаю,
Руководитель Саратовского МНЦ гигиены ФБУН

«Федеральный научный
центр медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, доктор биол. наук



Микеров А.Н.

10.02.2023

с отзывом
ознакомлена

21.02.2023

Абай