

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Визеля Александра Андреевича на диссертационную работу Мучуковой Ольги Михайловны «HLA-ассоциации и клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких у работников кремнийорганического производства», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.072.05 при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертации

Представленное исследование имеет несомненную актуальность, о чем свидетельствует уже сама нозологическая форма, выбранная для исследования. К ХОБЛ приковано внимание мирового медицинского сообщества в виду того, что она является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. ХОБЛ – единственная болезнь, смертность от которой продолжает увеличиваться в настоящее время. ХОБЛ отличается склонностью к неуклонному прогрессированию с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце, к инвалидизации пациентов. Главный риск развития данного заболевания – табакокурение. Однако имеет место недооценка роли профессиональных факторов в патогенезе ХОБЛ, связанных с длительным вдыханием на рабочем месте воздушных поллютантов, что было отмечено в последней редакции GOLD от 2017 г. Диссертант обратила внимание на повышенную частоту патологии органов дыхания, в том числе и ХОБЛ, у работников кремнийорганического производства ПАО «Химпром» г. Новочебоксарск Чувашской Республики. При этом не все работники данного производства заболевают ХОБЛ. Следовательно, влияние вредных профессиональных

факторов, как и основного фактора риска развития ХОБЛ - табакокурения, находится под генетическим контролем. Предполагается наличие группы генов восприимчивости ХОБЛ, однако их локализация к настоящему времени не выяснена. Возможно, антигены системы HLA, обладающие чрезвычайным полиморфизмом и зарекомендовавшие себя в качестве наилучших генетических маркеров для выявления предрасположенности к ряду патологических состояний, влияют на развитие ХОБЛ. Известные результаты единичных работ по исследованию HLA-профиля больных ХОБЛ не дают полной картины о роли иммуногенетических специфичностей в развитии ХОБЛ.

В связи с этим диссертационная работа О.М. Мучуковой, посвященная изучению клинико-эпидемиологических и иммуногенетических особенностей ХОБЛ у работников кремнийорганического производства, является чрезвычайно актуальной для современной медицины.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна работы заключается в том, что представлены новые данные о клинико-иммунологических особенностях ХОБЛ в условиях кремнийорганического производства: ХОБЛ чаще развивается у лиц женского пола (в 58,06% у женщин и в 41,94% у мужчин); характеризуется коротким экспозиционным периодом действия химических аэрозолей для развития ХОБЛ – в среднем $9,5 \pm 2,3$ года для некурящих и $7,8 \pm 1,7$ года для курящих; имеет наследственный характер; выявляются изменения показателей Т-лимфоцитов (уменьшение числа $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ клеток, снижение экспрессии маркеров позитивной активации – $CD25$, $CD71$). Также охарактеризован иммуногенетический профиль больных ХОБЛ, развившейся в процессе работы в кремнийорганическом производстве. Выявлены HLA-маркеры, определяющие предрасположенность к развитию ХОБЛ: HLA-антигены B17 и B21, гаплотипы HLA-A9-DQA1*0501, A10-

DQA1*0103, A28 -DQA1*0102, B7-DQA1*0103. HLA-антиген B13, аллели HLA-DRB1*01, DQA1*0101 и DQB1*0501, гаплотипические сочетания HLA – A2B8, A19-DQB1*0502-04, B12-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201 и DRB1*13-DQA1*0102 обуславливают устойчивость к данному заболеванию.

Достоверность и новизна выводов результатов исследования обоснованы достаточным числом обследованных больных ХОБЛ и использованием высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов обследования больных, адекватных методов статистического анализа.

Практическая значимость работы

Работа имеет большую практическую значимость. Результаты исследования позволили разработать иммуногенетические предикторы развития ХОБЛ в условиях кремнийорганического производства: обнаружение в генотипе HLA-антигенов B17, B21, HLA-гаплотипов A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28-DQA1*0102, B7-DQA1*0103 в сочетании со снижением спирометрического индекса $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70% следует рассматривать как основание для отстранения от работ, связанных с кремнийорганическим производством. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования развития ХОБЛ, ее ранней диагностики и профессионального отбора лиц к работе в химическом производстве.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 22 таблицами и 5 рисунками, написана в традиционном монографическом стиле, грамотно и аккуратно оформлена. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического

списка. Библиографический список включает 200 источников – 36 отечественных авторов и 164 зарубежных.

Во введении автор раскрывает вопрос актуальности рассматриваемой проблемы, четко формулирует цель исследования и определяет 5 основных задач.

В главе 1 даны основные моменты современного представления о роли экзогенных, генетических факторов и иммунологических механизмов. Особо выделены разделы, посвященные обсуждению повреждающего влияния аэрозолей соединений кремния, факторов кремнийорганического производства на органы дыхания и связи HLA с ХОБЛ.

2-я глава посвящена характеристике групп исследования, подробному изложению методов проведенного исследования, статистического анализа. В исследовании приняло участие 62 больных ХОБЛ и 66 резистентных к развитию данного заболевания работников кремнийорганического производства.

В главах 3-5 подробно изложены результаты исследования.

Анализ представленной клинической характеристики обследованных групп позволяет заключить, что среди больных ХОБЛ отмечается некоторое преобладание лиц женского пола; низок удельный вес, курящих табак; в группе больных ХОБЛ высока заболеваемость пневмонией; обострения ХОБЛ зачастую были связаны с простудными заболеваниями, ОРВИ, герпесвирусной инфекцией и отличались в группе некурящих, подверженных воздействию лишь одного фактора развития ХОБЛ – профессионального, редкой частотой встречаемости на фоне торпидного их течения. При этом прослеживалось определенное влияние наследственного фактора на заболеваемость ХОБЛ в семьях пациентов с данным заболеванием.

В главе 3 приведены результаты сравнительного изучения показателей иммунного статуса в выделенных группах исследования, из которых следует, что профессиональная деятельность в условиях кремнийорганического производства отрицательно действует на показатели Т-лимфоцитов, сокращая

их число и функциональную активность. Данные изменения иммунологических показателей приобретали большую выраженность у больных ХОБЛ. В иммунном статусе резистентных к развитию ХОБЛ работников прослеживались новые черты, отсутствовавшие у больных: увеличение числа нейтрофилов, повышение фагоцитарного индекса, являющиеся, видимо, компенсаторными изменениями, способствующими в определенной степени устойчивости к развитию ХОБЛ. У больных ХОБЛ на фоне выраженных расстройств клеточного компонента адаптивного иммунного ответа обнаруживались изменения в гуморальном звене — повышенная продукция IgG, IgM и в особенности IgA, отражающие, по всей видимости, присутствие в бронхиальном дереве инфекции бактериальной природы.

Анализ иммунологических показателей в группах обследования завершается представлением данных по изучению взаимосвязи иммунологических параметров с клинико-лабораторными показателями, которые свидетельствуют о наличии прямых корреляционных связей количества Т-клеток с ОФВ₁/ФЖЕЛ и отрицательной корреляции содержания Т-клеток с продолжительностью ХОБЛ, стажем работы и временной нетрудоспособностью. Число эозинофилов коррелировало с соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ отрицательно.

Центральное место в проведенной работе занимают результаты исследования ассоциаций полиморфных вариантов специфичностей HLA, а также их гаплотипических сочетаний с ХОБЛ (главы 4-5). В соответствии с этими данными, развитие ХОБЛ в условиях кремнийорганического производства находится под генетическим контролем системы генов HLA. Наличие в генотипе работников кремнийорганического производства HLA-антигенов В17, В21 и гаплотипических сочетаний HLA-A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28 -DQA1*0102, В7-DQA1*0103 предрасполагает к развитию ХОБЛ. Присутствие в генотипе работников кремнийорганического производства HLA-антигена В13, аллелей DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0501

и гаплотипов HLA –A2B8, A19-DQB1*0502-04, B12-DQB1*0502-04, B27-DQA1*0103, DRB1*01-DQA1*0101, DRB1*07-DQA1*0201 и DRB1*13-DQA1*0102 обуславливает более высокие показатели клеточного механизма адаптивного иммунитета и устойчивость к развитию ХОБЛ.

Обсуждение полученных результатов подводит итоги выполненной работы. Автор проанализировал и сопоставил полученные результаты с данными литературных источников, выдвинул предположения, сделал собственные заключения. На основании полученных данных автор приходит к заключению, что работники кремнийорганического производства, подвергающиеся на рабочем месте воздействию агрессивных кремнийсодержащих аэрозолей, имеют повышенный риск заболеть ХОБЛ, если в их генетической системе гистосовместимости имеются определенные аллели генов и гаплотипические сочетания, в частности HLA-B17, B21 и сочетания HLA-A9-DQA1*0501, A10-DQA1*0103, A28 -DQA1*0102, B7-DQA1*0103, определяющие низкие показатели клеточного звена адаптивного иммунитета, ассоциированные, в свою очередь, с ограничением воздушного экспираторного потока, устанавливаемым по снижению спирометрического показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Диссертант в полной мере раскрыла свои способности к аналитическому мышлению, умению интерпретировать полученные результаты согласно современным научным знаниям и делать выводы.

Литературные источники, приведенные в конце работы, соответствуют теме диссертации. Список литературы оформлен по всем требованиям библиографии.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации конкретны, лаконичны, сформулированы в соответствии с поставленными задачами и полностью вытекают из содержания диссертации, что позволяет считать их

обоснованными. Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации выводов диссертации.

Работа не лишена ряда недостатков. Имеются некоторые технические и стилистические ошибки в тексте. Указанные недостатки не снижают общей высокой оценки представленной диссертации. Автореферат полностью отражает содержание работы, ее теоретические и практические аспекты.

По ходу изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Не удалось ли обнаружить связь HLA-специфичностей, предрасполагающих к развитию ХОБЛ, со спирометрическими показателями, отражающими обструктивные нарушения у работников кремнийорганического производства?

2. Наблюдались ли случаи развития силикоза у работников кремнийорганического производства в ПАО «Химпром» г. Новочебоксарск? От чего зависит, на Ваш взгляд, разовьется ли у работника, работающего в условиях загрязнения рабочего места соединениями кремния, или силикоз, или ХОБЛ?

3. Какие другие химические аэрозоли, кроме соединений кремния, могут способствовать развитию ХОБЛ?

4. Выставлялся ли обследуемым Вами больным диагноз профессиональной болезни, в частности профессиональной бронхиальной астмы?

Заключение

Диссертационная работа О.М. Мучуковой на тему «HLA-ассоциации и клинко-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких у работников кремнийорганического производства» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора, доктора медицинских наук Л.М. Карзаковой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – углубление знаний

о роли иммуногенетических и иммунологических факторов в развитии ХОБЛ, имеющей существенное значение для клинической медицины, в частности иммунологии. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Визель

Подпись доктора медицинских наук
профессора А.А. Визеля *А.А. Визель*

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

О.Р. Радченко

17.01.2019 г.

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
телефон: 8(843)236-06-52
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru