

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук

Шпагиной Любови Анатольевны

на диссертационную работу Бушуевой Татьяны Викторовны

«Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 4.3.2 – «Медицина труда» (Медицинские науки)

Актуальность выполненного исследования

Рост продолжительности здоровой жизни, включая увеличение продолжительности активной трудовой жизни, уменьшение периодов временной нетрудоспособности является актуальной задачей современного здравоохранения. Повсеместная распространенность заболеваний пневмококковой этиологии, разнообразие нозологических форм, распространяющаяся антибиотикорезистентность и существенные финансовые затраты на лечение пациентов с внебольничной пневмонией (Nyams C et al., 2024; Авдеев С.Н. и др., 2023) диктуют необходимость совершенствования профилактики заболеваний дыхательной системы инфекционной природы. Показано, что у лиц молодого и среднего возраста антипневмококковая вакцинация эффективна только в группах риска, в частности, у имеющих хронические заболевания, участников организованных коллективов, медицинских работников (Чучалин А.Г., 2019; Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., и др. 2023, Шпагина Л.А. и др., 2018; Bonten MJM et al., 2015; Kwok WC, et al., 2024). При этом крайне мало изучены риск респираторных инфекций и эффективность вакцинопрофилактики у работающих в условиях контакта с промышленными аэрозолями. Вместе с тем, взаимодействие бронхолегочной системы с

неблагоприятными факторами производственной среды сопровождается персистирующим напряжением механизмов адаптации. Данный факт определяет возможные отличия структуры и функции защитных систем респираторного тракта, в том числе участвующих в противоинфекционной защите. Таким образом, необходимы исследования особенностей локального и системного иммунитета, отличий пневмококковой инфекции и разработка научно обоснованных подходов к специфической профилактике в группах высокого профессионального риска респираторной патологии.

В плане мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года в ред. Распоряжения Правительства РФ от 15.02.2023 N 343-р в разделе «Совершенствование национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям на основе данных доказательной медицины» предусмотрена подготовка обоснованных предложений по вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции в рамках национального календаря, а также по расширению контингента, подлежащего вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Указанное выше подтверждает актуальность диссертационного исследования Бушуевой Т.В., посвященного научному обоснованию специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором установлено увеличение среднемноголетнего уровня заболеваемости пневмониями у работающего населения УрФО в сравнении с показателем РФ ($379,5 \pm 14,9$ и $328,9 \pm 26,3$ на 100 000 населения), в субъектах УрФО с большей занятостью населения на предприятиях по добыче полезных ископаемых и обрабатывающих производствах (отношение

уровней заболеваемости в Курганской области и в Ханты-Мансийском автономном округе равнялся 1,2), у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей в сравнении с не подвергавшимися воздействию ($837,9 \pm 153,4$ и $472,5 \pm 174,6$ на 100 000).

Выявлено, что при воздействии на слизистую дыхательных путей промышленных аэрозолей снижается фагоцитарная активность нейтрофилов по результатам НСТ теста, больше при воздействии неорганической или металлической пыли, увеличивается содержание секреторного IgA в слюне, больше при воздействии аэрозолей металлов, что способствует увеличению распространенности носительства пневмококка в 2,6 – 6 раза в сравнении с контролем, увеличению частоты микробных генов антибиотикорезистентности. Носительство пневмококка ассоциировано со снижением секреторного IgA в слюне при воздействии неорганической пыли.

Выделены отдельные фенотипы иммунного ответа при воздействии аэрозолей разного состава. Фенотип иммунного ответа при воздействии хризотил-асбеста отличается снижением CD8⁺ (цитотоксических лимфоцитов), CD 19⁺ (B-лимфоцитов) и CD3+HLA-DR (активированных T лимфоцитов с поздней активацией), увеличением CD16+56⁺ (NK клеток), снижением уровней IgA и IgG крови, активацией фагоцитарной активности иммунных клеток крови. При контакте с кремнийсодержащей пылью снижено количество CD3+25⁺ (активированных T-клеток с ранней активацией), повышено – CD3+HLA-DR (активированных T лимфоцитов с поздней активацией), снижен уровень IgA крови, снижена фагоцитарная активность. Воздействие углерода пыли связано со снижением CD16+56⁺ (NK клеток) и CD3+25⁺ (активированных T-клеток с ранней активацией), увеличением в крови IgG. При воздействии металлической пыли снижены все исследованные популяции лимфоцитов, а также фагоцитарная активность. Иммунный статус в условиях воздействия аэрозолей смешанного состава отличался снижением CD3+25⁺ лимфоцитов и IgM крови.

Носительство пневмококка дополнительно было связано со снижением CD4+ клеток и IgG у подвергающихся воздействию неорганической пыли, со снижением CD8+, CD16+56+, $\gamma\delta$ -T, CD3+25+, CD3+CDHLA-DR+ клеток, увеличением IgG – металлической пыли, с увеличением CD3+CDHLA-DR+ клеток – смешанной пыли.

С применением разработанной методики автор впервые показала влияние элементного состава индуцированной мокроты на иммунный статус и бактериальную нагрузку *S. pneumoniae* у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. Наибольшее влияние на бактериальную нагрузку пневмококком у носителей оказывали олово, кадмий, стронций, медь.

Автором выделены и обоснованы критерии формирования иммунокомпрометированных групп для первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции среди работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. В группе неорганической пыли это секреторный IgA слюны, металлической пыли – уровень лейкоцитов крови, CD8+ лимфоцитов, смешанной пыли – IgM крови. Данные показатели были ассоциированы с носительством пневмококка.

Установлено, что вакцинация 23-валентной антипневмококковой вакциной работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и соответствующих критериям иммунокомпрометированных групп, снижает заболеваемость внебольничной пневмонией в течение 3 лет в 2,2 раза, ассоциирована с улучшением функции легких (увеличением жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду), снижением частоты случаев обострений ХОБЛ в 5 раз. Иммуноглобулины класс G к вакцинным антигенам пневмококка выявлены у 52 % привитых.

Степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается применением современных методов исследований и статистической

обработки данных, достаточным объемом выборок на всех этапах исследования, личным участием автора.

Работа хорошо структурирована, имеет логичный дизайн, соответствующий цели и задачам. В ходе работы проведено 3596 исследований на этапе скрининга и 5779 исследований - на этапе углубленного иммунологического обследования. Для сбора данных использованы современные клинические, функциональные, иммунологические, генетические методы исследований.

Использованы адекватные способы математической обработки материала с применением параметрических и непараметрических методов.

Положения, выносимые на защиту и выводы работы основаны на результатах проведенных исследований, вытекают из материалов диссертации, согласуются с целью и задачами работы, научно обоснованы.

По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, из них 11 статей, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, 8 — индексируемых в единой библиографической и реферативной базе Scopus.

Результаты работы широко представлены на Международных и Всероссийских форумах и конференциях.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику

Теоретическая значимость работы заключается в существенном дополнении знаний о взаимодействии неблагоприятных факторов внешней среды и организма человека, о взаимодействии макро- и микроорганизма. Показано влияние промышленных аэрозолей различного состава на иммунный статус подвергающихся воздействию работников, носительство

пневмококка, в том числе штаммов, резистентных к антибактериальным препаратам.

Практическое значение определяется разработкой критериев формирования иммунокомпрометированных групп для первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции среди работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, алгоритма диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности, включающего клинический и лабораторный этапы, алгоритма оценки эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции на предприятии, включающего оценки эпидемиологической, иммунологической эффективности и динамики функции внешнего дыхания. Доказана иммунологическая и клиническая эффективность специфической профилактики пневмококковой инфекции у иммунокомпрометированных лиц в условиях высокого профессионального риска.

Полученные данные о реакции иммунной системы, формировании бессимптомного носительства *S.pneumoniae* и распространенности антибиотикорезистентности позволят персонифицировать подходы к лечению и профилактике пневмококковой инфекции.

В работе показана значимость определения элементного состава мокроты, как фактора, влияющего на параметры иммунного ответа, что подтверждено разработанной и аттестованной методикой измерений массовой концентрации элементов, содержащихся в респираторной фракции аэрозолей, в индуцированной мокроте человека, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и обработкой данных по гранулометрическому составу, утвержденной Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой, зарегистрированной в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства средств измерений и (свидетельство № 88-16207-037-RA.RU.310657-2022).

Характеристика содержания диссертационной работы

Диссертационное исследование оформлено в традиционном стиле, изложено на 229 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, включая обзор научной литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 282 источника (108 отечественных и 174 зарубежных). Изложение материала иллюстрировано 38 таблицами и 32 рисунками. Главы, отражающие результаты клинических исследований, сопровождаются клиническими примерами.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, определяет цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту, представляет степень разработанности темы исследования и результаты апробации результатов исследования.

Глава 1 – Обзор литературы. Содержит разделы, включающие результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных заболеваемости внебольничной пневмонией и особенности пневмококковой инфекции у населения трудоспособного возраста; изучению профессиональных и непрофессиональных факторов риска развития пневмококковой инфекции; особенностям влияния металлов на *Streptococcus pneumoniae*; современным проблемам вакцинопрофилактики населения трудоспособного возраста и необходимости расширения показаний для проведения специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию аэрогенного фактора на производстве.

В второй главе «Материалы и методы» представлен дизайн ретроспективно-проспективного открытого контролируемого когортного исследования, приведена количественная характеристика объектов,

материалов и объёмов исследования, дана характеристика групп обследованных работников, приведены критерии включения и невключения в исследование.

Для реализации поставленной цели и задач автором применены эпидемиологические, молекулярно-генетические, аналитические, клинко-иммунологические исследования, результаты которых проанализированы с помощью современных методов статистической обработки.

Третья глава посвящена результатам эпидемиологического исследования и их обсуждению. Показано достоверное превышение уровня заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста в УрФО по сравнению с РФ. В городских округах Свердловской области с преимущественным размещением предприятий добывающей, обрабатывающей отраслей промышленности заболеваемость населения трудоспособного возраста пневмонией значительно превышает среднеобластные значения. Анализ показывает повышенный риск развития внебольничной пневмонии при действии промышленных аэрозолей в классе работы 3.2 и выше.

В четвертой главе представлены результаты клинко-иммунологического скрининга, проведенного на этапе периодических медицинских осмотров, для обоснования критериев формирования иммунокомпromетированной группы.

Полученные результаты показывают влияние промышленных аэрозолей на местный иммунитет и неспецифические факторы защиты. Воздействие промышленных аэрозолей, независимо от их состава, повышает восприимчивость к вирусно-бактериальным инфекциям и персистенции *S. pneumoniae* на слизистых оболочках дыхательных путей. По результатам исследования установлено, что распространенность носительства пневмококков среди обследованного контингента значительно превышала показатели контрольной группы.

Подробно представлен алгоритм формирования иммунокомпromетированной группы, подлежащей обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции

В пятой главе даны результаты исследования клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у обследованных работников в зависимости от вида аэрозоля. Показано, что различия в составе промышленных аэрозолей определяют тип иммунного профиля работников. При воздействии аэрозолей, содержащих пыль минерального происхождения, формируется иммунный ответ с аутоиммунным компонентом, у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения, формируется иммунодефицитное состояние с вовлечением клеточного звена, появляются признаки развития хронического воспалительного процесса на слизистых оболочках дыхательных путей, а воздействие смешанных аэрозолей приводит к гипореактивному иммунному ответу.

В шестой главе приведен анализ результатов исследования иммунной системы у работников изучаемых групп в зависимости от статуса носительства *S. pneumoniae*, изучена распространенность генов антибиотикорезистентности, проанализированы результаты изучения микроэлементного состава индуцированной мокроты и влияние обнаруженных металлов на иммунный статус и бактериальную нагрузку пневмококком. У лиц, являющихся бессимптомными носителями *S. pneumoniae*, влияние промышленных аэрозолей в зависимости от состава проявляется ярче в сравнении со здоровыми работниками, контактирующими с аэрозолями соответствующего класса. При этом формирование вторичной иммунной недостаточности у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей смешанного действия, связано с уровнем металлов в мокроте. Представлена схема диагностики начальных проявлений иммунокомпromетированности у работников изучаемых групп

В этой же главе приведена оценка эффективности разработанной концепции специфической профилактики, включающей 3 этапа с формированием групп иммунокомпрометированных работников по представленным алгоритмам и их вакцинацией против пневмококковой инфекции с применением 23-валентной полисахаридной вакцины у 597 работников, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Показано, что проведение специфической профилактики среди иммунокомпрометированных лиц позволяет снизить заболеваемость внебольничной пневмонией у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями, снизить частоту ОРВИ и обострений ХОБЛ, качественно улучшить состояние их здоровья.

Раздел «Заключение» содержит обобщение всех результатов, полученных автором, которые представлены с аналитической позиции, сопоставлены с современными литературными данными и обосновывают выводы и практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования. Таким образом, диссертационную работу можно считать завершенным научным трудом.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п.25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», в нем отражено основное содержание диссертационной работы, сохранена структура и последовательность изложения материала.

Принципиальных замечаний по работе нет. В целом положительно оценивая диссертационную работу, в плане научной дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Анкетирование SNOT-22 выявило у пациентов жалобы со стороны верхних дыхательных путей. Насколько применимо в данном случае говорить о бессимптомном носительстве пневмококка? Или эти пациенты имеют хронические заболевания верхних дыхательных путей, связанные с

хронической пневмококковой инфекцией?

2. Как Вы объясняете влияние вакцинации на функцию легких ?
3. Выбор иммунологических критериев для вакцинации против пневмококковой инфекции фактически заключался в определении чувствительности и специфичности для диагностики носительства пневмококка. Не является ли факт носительства пневмококка, установленный любым известным методом, прямым эквивалентом предложенным лабораторным тестам? Получается, вакцинация рекомендована носителям пневмококка, работающим в условиях воздействия аэрозолей?
4. Не считаете ли целесообразным расширить спектр антипневмококковых вакцин для профилактики респираторной патологии в условиях воздействия промышленных аэрозолей?

Заключение

Таким образом, диссертация Бушуевой Т.В. на тему «Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 4.3.2 – «Медицина труда» (Медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы профилактики респираторных заболеваний, связанных с пневмококковой инфекцией, у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Создана концепция специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей разного состава.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, внедрению в практику диссертационная работа Бушуевой Татьяны Викторовны «Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики

заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (в редакции от 01.10. 2018 г. № 1168 , от 26.05.2020 № 751, от 21.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 18.03.2023 №415, от 25.01.2024 №62, от 16.10.2024 №1382), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Бушуева Т.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач Российской Федерации

630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова 21;
тел. +7(383)363-95-83
lashpagina@gmail.com

Дата «28» ноябрь 2024

Подпись д.м.н. профессора Шпагиной Л.А.
заверяю. Должность,



Л.А. Шпагина



В объединенный
диссертационный совет
99.0.055.02
На базе ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора

Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Бушуевой Татьяны Викторовны на тему:
«Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 4.3.2 – «Медицина труда» (Медицинские науки)

1	Фамилия, имя, отчество	Шпагина Любовь Анатольевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Ученое звание	Профессор
4	Отрасль науки	Медицинские науки
5	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.00.05: Внутренние болезни
6	Полное наименование (в соответствии с уставом, ведомственная принадлежность организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет)	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России)
7	Структурное подразделение, должность	Кафедра госпитальной терапии и медицинской реабилитации, заведующий кафедрой
8	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты	630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова 21; тел. +7(383)363-95-83 lashpagina@gmail.com
9	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций):	1. Роль наночастиц промышленных аэрозолей в формировании

профессиональной бронхолёгочной патологии / Л.А. Шпагина, М.А. Зенкова, А.И. Сапрыкин, Е.Б. Логашенко, И.С. Шпагин, О.С. Котова, А.Р. Цыганкова, Г.В. Кузнецова, Е.В. Аникина, Н.В. Т.Н. Камнева, Суровенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2024. – Т. 64. – № 2. С. 111-120.

2. Оценка эффективности фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной инфекцией / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Г.В. Кузнецова, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, С.А. Кармановская, Л.А. Паначева, Е.В. Аникина // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102. – № 2. – С. 152-162.

3. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, С.А. Кармановская, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, Г.В. Кузнецова, Д.А. Герасименко, Е.В. Аникина // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – № 3. – С. 217-222.

4. Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Г.В. Кузнецова, Д.А. Герасименко, Е.В. Аникина // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. № 2. – С. 189-198.

5. Шпагина, Л.А. Вопросы этического регулирования иммунобиологической терапии некоторых профессиональных заболеваний легких / Л.А. Шпагина, Л.А. Паначева, Е.В. Золотухина // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38. № 3. – С. 131-140.

6. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью / Л.А. Шпагина, Н.В. Камнева, И.С. Шпагин, О.С. Котова, Е.В. Аникина, Д.А. Герасименко // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 5. – С. 541-551.

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии и медицинской реабилитации
ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
Заслуженный врач РФ, доктор
медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н. профессора
Шпагиной Л.А. заверяю

Должность



Л.А. Шпагина



14



« 20 » 11 2024 г.