

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН

БАРБАРАШ Ольги Леонидовны

на диссертационную работу ПАНЕВА Николая Ивановича

«Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда

Актуальность темы диссертационного исследования.

Актуальность проведенного исследования обусловлена весомым местом пылевой патологии лёгких в структуре профессиональной заболеваемости в Российской Федерации. При этом основным поставщиком профессиональных заболеваний, по-прежнему, остаётся угольная промышленность. Распределение больных по возрасту показывает, что основной контингент больных находится в средней возрастной группе 40–49 лет, т.е. в относительно «молодом» трудоспособном возрасте, а наибольший прирост заболевших отмечается при стаже 20 лет и более.

Наблюдается неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и среди шахтёров, у которых отмечается высокая распространённость ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, развивающихся в молодом возрасте. Поражение артериального русла атеросклерозом является важной медико-социальной проблемой. Несмотря на значительные достижения клинической медицины в последние десятилетия, мультифокальный атеросклероз продолжает оставаться лидером по экономическим потерям общества вследствие длительной временной нетрудоспособности.

Изучение патогенеза, факторов риска развития атеросклероза бесспорно является актуальным, так как, характеристика изменений при различных видах профессиональных заболеваний органов дыхания в основном ограничивается описанием респираторной патологии, а сведения о развитии системных проявлений и болезней системы кровообращения в условиях длительного воздействия угольно-породной пыли на организм немногочисленны и противоречивы.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Н.И. Панева, посвященной изучению клинко-патогенетических особенностей, факторов риска и разработке системы прогнозирования атеросклероза различной локализации у шахтёров с пылевой патологией органов дыхания, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования заключается в научном обосновании персонифицированной системы прогнозирования вероятности возникновения и выявления атеросклероза различной локализации у лиц с профессиональными заболеваниями органов дыхания.

Впервые прослежена связь частоты атеросклероза со стажем работы, увеличивающейся независимо от возраста на фоне активации окислительного стресса и персистирующей воспалительной реакции.

Выявлена связь различных форм эндотелиальной дисфункции (вазомоторной, гемостатической, адгезивной) с воздействием производственных факторов, стажем работы во вредных условиях труда, длительностью течения пылевой патологии лёгких, а также показателями функции внешнего дыхания, маркерами воспаления, окислительного стресса, уровнем окисленных липопротеинов низкой плотности.

Установлено, что развитие дыхательной недостаточности у шахтёров с пылевой патологией лёгких сопровождается снижением синтеза оксида азота, повышением уровня эндотелина – 1, увеличением общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности, более выраженными нарушениями липидного обмена, что может способствовать большей частоте атеросклероза различной локализации.

Экспериментальное исследование антракосиликоза выявило связь длительного воздействия угольно-породной пыли с нарушениями липидного профиля, иммунного статуса, с морфологическими изменениями в сердце и сосудах, предрасполагающими к развитию атеросклероза.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики диссертационной работы Панева Николая Ивановича состоит в получении новых знаний, существенно расширяющих и дополняющих теоретическую и методическую базу медицины труда.

Теоретическая значимость диссертационного исследования определяется полученными результатами, которые дополняют знания и современные представления о клинико-патогенетических особенностях и факторах риска развития атеросклероза, научным обоснованием системы прогнозирования его развития.

Оптимизирована диагностика лёгочной гипертензии и нарушений диастолической функции правого желудочка у шахтёров с коморбидной заболеваемостью (сочетанием пылевой патологии лёгких с ИБС и артериальной гипертензией) за счёт включения в программу обследования антиортостатической пробы.

Практическая значимость полученных результатов состоит в разработке персонафицированной системы прогнозирования вероятности развития атеросклероза, которая позволит усовершенствовать комплекс мероприятий первичной профилактики атеросклероза у шахтёров с пылевой патологией легких на основе наиболее значимых факторов риска.

Значимость результатов диссертационного исследования подтверждается тем, что разработаны и внедрены 7 новых медицинских технологий и 10 методических рекомендаций, утверждённых на различном уровне (Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области, отделом охраны здоровья Администрации города Новокузнецка, учёным советом НИИ КППГЗ). Получены и внедрены в практику 5 патентов на изобретения РФ и две базы данных с государственной регистрацией.

Разработанная автором персонафицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза внедрена в работу клиники НИИ КППГЗ, профпатологического центра ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка, МБЛПУ «Городская клиническая больница № 2» г. Новокузнецка, профпатологического отделения поликлиники ГБУЗ КО «Прокопьевская городская больница № 4», консультативно-диагностического центра ГБУЗ КО «Междуреченская городская больница» г. Междуреченска, используются при обучении врачей на кафедре терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ

ДПО РМАНПО Минздрава России и может быть реализована в других субъектах РФ.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы.

Диссертационная работа Панева Н.И. характеризуется системным подходом к исследованию указанной темы. Степень новизны исследования, полученных результатов и выводов не вызывает сомнений. Для решения поставленных задач автор использовал комплекс современных методов исследования: клинических, гигиенических, экспериментальных, методологию оценки риска, углубленную оценку состояния здоровья с применением инструментальных, лабораторных и статистических методов.

Репрезентативность наблюдений обеспечена качественными (обоснованы критерии включения и исключения) и количественными характеристиками выборки. Объем исследования составил: 987 работников шахт юга Кузбасса, имеющих профессиональную патологию лёгких, из них: 714 человек с хроническим пылевым бронхитом, 187 человек с антракосиликозом, 86 человек с хронической обструктивной болезнью лёгких; 217 шахтёров, длительно работающих во вредных условиях труда без сердечно-сосудистой патологии и без профессиональных заболеваний (контрольная группа) и 135 лиц без патологии лёгких, никогда не работавших во вредных условиях труда (неэкспонированная группа).

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, вполне обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования. В результате проведенной работы достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Практические рекомендации логично следуют из результатов исследования, носят прикладной характер. Печатные работы полностью отражают содержание диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, прошли успешную апробацию в рамках научных конференций, съездов, конгрессов всероссийского и международного уровней.

Оценка содержания диссертации, её значимость.

Диссертация написана традиционно, изложена на 303 листах печатного текста, иллюстрирована 20 рисунками, 92 таблицами, содержит 2 клинических примера, включает в себя следующие разделы и главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», результаты собственных исследований (главы 3, 4, 5, 6, 7), «Заключение», «Выводы», «Список иллюстративного материала» и список литературы, который содержит 301 отечественных и 135 зарубежных публикаций.

Во введении обоснована актуальность настоящего исследования, определены его цель и задачи. Цель исследования соответствует теме диссертационной работы, шесть задач вытекают из поставленной цели и полностью раскрыты в ходе работы. Основных положений, выносимых на защиту четыре, они соответствуют цели и поставленным задачам исследования. Изложены новизна и практическая значимость работы, даны сведения о практическом внедрении результатов исследования.

Первая глава (обзор литературы) включает достаточный объем источников, как российских, так и зарубежных, посвящённых современным исследованиям кардио-респираторной патологии у работающего населения, распространённости, этиологии, патогенеза и факторов риска развития атеросклероза. Особое внимание автором уделено патогенетическим и клинико-функциональным особенностям сочетания ИБС с заболеваниями легких у работающих во вредных условиях труда.

Во второй главе освещены использованные автором основные методологические подходы к решению поставленных задач, представлены программа и план диссертационного исследования. Дана характеристика предмета и базы исследования, периоды проведения исследования, изложены материалы и методы, дизайн исследования. Определены источники информации, единицы наблюдения, а также объемы и методы исследования.

В третьей главе представлены результаты изучения частоты и клинических особенностей атеросклероза у шахтёров с пылевой патологией лёгких. Автором выявлено, что у шахтёров с пылевой патологией лёгких атеросклероз с поражением экстракраниальных, периферических артерий, ИБС (морфологической основой которой является атеросклероз коронарных артерий) и с мультифокальным

поражением, встречался чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах. Проведенный анализ выявил ряд особенностей – формирование дыхательной недостаточности у шахтёров с пылевой патологией лёгких увеличивает риск развития атеросклероза; независимо от возраста отмечен рост частоты атеросклероза при увеличении стажа работы в пылевых условиях.

В четвертой главе представлена оценка структурно-функционального состояния сердца. Дана оценка влияния степени дыхательной недостаточности на ремоделирование миокарда и ухудшение его диастолической функции.

Выявлены структурно-геометрические особенности сердца у шахтёров с пылевой патологией лёгких в зависимости от наличия у них сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Автором продемонстрирована возможность использования антиортостатической пробы для выявления лёгочной гипертензии и нарушения диастолической функции правого желудочка у шахтёров с профессиональной пылевой патологией лёгких, ИБС и артериальной гипертензией.

В пятой главе представлены результаты изучения отдельных звеньев патогенеза атеросклероза у шахтёров с пылевой патологией лёгких: липидного обмена, иммуно-воспалительных, цитокиновых механизмов развития атеросклероза, уровня гомоцистеина, параметров гемостаза, а также прослежены связи функции эндотелия с факторами риска атерогенеза. В результате исследования автором предложена логично выстроенная схема патогенеза атеросклероза у шахтёров с профессиональной пылевой патологией лёгких.

Шестая глава посвящена оценке патогенетических аспектов атерогенеза на экспериментальной модели антракосиликоза.

В эксперименте выявлены метаболические и морфологические изменения, которые могут способствовать атерогенезу: нарушения липидного профиля (снижение ХС ЛПВП, увеличения ХС ЛПНП); иммунного статуса (повышение уровня иммуноглобулинов А, М, G, снижение уровня цитокина IL-6 и повышение концентрации IL-4, снижение синтеза IL-2, увеличение уровня цитокинов IFN- γ , IL-2 и IL-6); повреждение сосудистого эндотелия; склеротические изменения в артериальном русле.

В седьмой главе проведена оценка факторов риска и представлена система прогнозирования атеросклероза у шахтёров на основе анализа факторов риска, фенотипических признаков, биохимических показателей и групп крови.

Заключение диссертационной работы представляет собой научное обобщение материалов исследования и позволяет сделать вывод о достижении автором поставленной цели, решении исследовательских задач. Выводы и практические предложения соответствуют цели, задачам исследования и полностью вытекают из проведенного исследования. Практические рекомендации логично следуют из результатов исследования, носят прикладной характер.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

Печатные работы Н.И. Панева полностью отражают содержание диссертационной работы. Автором опубликовано 62 публикации, в том числе 31 статья в журналах, рекомендованных ВАК, 2 коллективные монографии, 10 методических рекомендаций и пособий; получены 5 патентов РФ и 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат отвечает содержанию диссертации.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний при анализе квалификационной работы не возникло.

Вместе с тем, в качестве недостатка работы следует указать на использование автором лишь категории «атеросклероз», не оценивая степень его выраженности и локализацию. При этом используемые для выявления атеросклероза методы исследования, позволяли бы автору ответить на этот вопрос. Ведь прогностическая ценность атеросклероза в виде лишь утолщения комплекса интима-медиа и стеноза более 70% принципиально различается. В работе «вольно» используется термин – мультифокальный атеросклероз. Под этим термином в научной и клинической литературе понимают сочетание гемодинамически значимых стенозов двух и более локализаций.

Вызывает сомнение и адекватность используемого термина «прогнозирование вероятности развития атеросклероза». В работе не оценивается прогноз. Исследование не носит проспективного характера. В связи с этим, наиболее уместен термин «прогнозирование вероятности выявления атеросклероза».

Имеются некоторые стилистические погрешности и дефекты оформления, что не влияет на общую положительную оценку диссертации. Есть вопросы, которые хотелось бы задать диссертанту:

1. Вывод № 4 утверждает, что сочетание профессиональной пылевой патологии легких с ишемической болезнью легких и артериальной гипертензией приводит к структурно-геометрическим изменениям желудочков. Как разграничить самостоятельный эффект сопутствующей кардиологической патологии от эффектов сочетания патологий?

2. Пытались ли Вы в своей работе использовать расчет суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE?

Заключение

Диссертационная работа Н.И. Панева на тему: «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований достигнуто решение важной научной проблемы, имеющей существенное значение для медицины труда, – представлено научное обоснование новой персонифицированной системы прогнозирования риска развития атеросклероза, значительно дополнены данные о распространённости, факторах риска и клинико-патогенетических особенностях атеросклероза у больных профессиональной пылевой патологией лёгких при воздействии угольно-породной пыли.

По своей актуальности, научно-методическому уровню, новизне, практической значимости, степени достоверности полученных данных, внедрению результатов исследования, диссертация Н.И. Панева удовлетворяет критериям пп. 9-

14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168), а ее автор, Панев Николай Иванович, заслуживает присвоения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – Медицина труда.

Официальный оппонент:

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



Барбараш Ольга Леонидовна



Подпись члена-корреспондента РАН Барбараш О.Л. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
к.м.н.



Казачек Яна Владимировна

31.03.2020

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
Телефон: +7 (3842) 643308
Факс: +7 (3842) 643410
E-mail: olb61@mail.ru