

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева Владислав Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Бабанова Сергея Анатольевича 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

1. Актуальность выполненного исследования

Актуальность исследования Панева Николая Ивановича не вызывает сомнения, так как в Российской Федерации в течение многих лет сохраняется высокий уровень профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний у лиц трудоспособного возраста. Кемеровская область - крупнейший промышленный регион с развитой угольной промышленностью. Несмотря на совершенствование условий труда и модернизацию добычи угля, отмечается постоянная запыленность рабочей зоны работников основных профессий аэрозолями преимущественно фиброгенного действия, в концентрациях значительно превышающих ПДК, которые способствуют развитию профессиональных заболеваний органов дыхания и одновременно являются факторами риска болезней системы кровообращения.

В структуре профессиональных заболеваний болезни органов дыхания (пневмокониозы, хронический профессиональный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких) занимают одно из ведущих мест. Среди производственно-обусловленных заболеваний наиболее часто встречается сердечно-сосудистая патология, в том числе ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Однако частота атеросклероза различной локализации и мультифокального поражения артерий у шахтеров с пылевой патологией легких изучена недостаточно. Кроме того, широко используемые шкалы риска развития сердечно-сосудистой патологии не всегда эффективны для работающих во вредных условиях труда, действие которых наравне с развитием профессионального заболевания может модифицировать традиционные факторы риска. Отмечено развитие эндотелиальной дисфункции, способствующей атерогенезу при бронхолегочных заболеваниях и вибрационной болезни. Выявлено участие в атерогенезе

заболеваниях и вибрационной болезни. Выявлено участие в атерогенезе воспалительных механизмов, которые являются важным фактором повреждения эндотелия, однако у шахтеров при сочетании профессиональной пылевой патологии легких и атеросклероза функция эндотелия и иммуно-воспалительные процессы мало изучены. Большое значение имеет генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ) и сочетанной патологии, которая реализуется под влиянием различных факторов риска. При этом генетические факторы мультифакториальных заболеваний, в том числе атеросклероза, являются лишь предрасполагающими и могут приводить к развитию заболевания в сочетании с внешнесредовыми факторами риска. Таким образом, актуальность данного исследования в связи с недостаточной теоретической и практической разработанностью поставленной в работе проблемы не вызывает сомнений.

2. Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывают сомнения, так как автором впервые в медицине труда выявлено, что у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания (антракосиликозом, хроническим пылевым бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких), атеросклероз различной локализации – с поражением экстракраниальных, периферических и коронарных артерий развивается в 1,8 раза чаще, чем у шахтеров без профессиональных заболеваний и в 2,3 раза чаще, чем у лиц без патологии легких, не работающих во вредных условиях труда. Прослежена взаимосвязь частоты атеросклероза со стажем работы во вредных условиях труда. Независимо от возраста при увеличении стажа работы в пылевых условиях отмечен рост частоты атеросклероза.

В работе показано, что профессиональная пылевая патология легких у работников основных профессий угольных шахт является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза с локализацией в экстракраниальных, периферических, коронарных артериях и с мультифокальным поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов. Впервые выявлено, что длительное воздействие угольно-породной пыли (УПП) способствует атерогенезу у работников угольных шахт с пылевой патологией легких, посредством окислительного стресса, активации иммуно-воспалительных реакций, развития эндотелиальной дисфункции, нарушений липидного обмена, с достоверным повышением уровня модифицированных ЛПНП. Выявлено, что у шахтеров с ППЛ и дыхательной недостаточностью более выражены атеросклеротические изменения артерий, что позволяет считать развитие дыхательной недостаточности одним из факторов

риска формирования атеросклероза в этой группе работников с более выраженными нарушениями функции эндотелия (снижением уровня оксида азота и повышением уровня эндотелина-1), липидного обмена, активацией процессов свободнорадикального окисления (повышением общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности).

Экспериментальное исследование антракосиликоза выявило связь длительного воздействия УПП с морфологическими изменениями в сердце и сосудах, предрасполагающими к развитию атеросклероза.

Впервые на основе выявления наиболее значимых факторов риска разработана оригинальная персонифицированная прогностическая система оценки вероятности формирования атеросклероза различной локализации у шахтеров с пылевой патологией легких.

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

Достоверность и научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании Н.И.Панева не вызывает сомнения.

Диссертация выполнена на современном методологическом уровне. Для решения поставленных в работе задач использован комплекс гигиенических, патофизиологических, инструментальных, экспериментальных и общенаучных методов исследования (анализ, синтез, системный и функциональный подходы и другие), методология оценки риска, углубленная оценка состояния здоровья с комплексом клинических и статистических методов исследования. Репрезентативность наблюдений обеспечена качественными и количественными характеристиками выборки: 987 рабочих шахт юга Кузбасса с пылевой патологией легких, 217 шахтеров без соответствующей патологии и 135 лиц без патологии легких, никогда не работающих в пылевых условиях.

Исследование выполнено в соответствии с планом четырех тем НИР НИИ КППЗ: №№ государственной регистрации 0120.0 602596, 01201353861, АААА-А16-116021510192-9, АААА-А16-116021510192-9, при непосредственном участии автора: во всех перечисленных темах автор был научным руководителем и основным исполнителем. 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. **Публикации:** 62 публикации, в том числе 31 статья в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, 2 коллективные монографии, 10 методических рекомендаций и пособий; получены 5 патентов РФ и 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

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

Результаты диссертационного исследования Н.И.Панева имеют важное значение как для науки, так и практического здравоохранения. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты способствуют более глубокому пониманию клинико-патогенетических особенностей атеросклероза у шахтеров с пылевой патологии легких. Изучена патогенетическая роль окислительного стресса, иммуно-воспалительных реакций и различных форм эндотелиальной дисфункции – вазомоторной, гемостатической, адгезивной в формировании атеросклероза у работников угольных шахт с пылевой патологией легких. В работе, с практической точки зрения, показано, что использование антиортостатической пробы позволяет выявить легочную гипертензию и нарушение диастолической функции правого желудочка, являющиеся предикторами неблагоприятного течения сочетанных заболеваний у шахтеров: профессиональной пылевой патологии легких, ИБС и артериальной гипертензии. Кроме того выявлена корреляционная взаимосвязь различных форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной (снижение синтеза оксида азота и повышение эндотелина-1), гемостатической (повышение уровня фактора Виллебранда), адгезивной (повышение уровня молекул адгезии лейкоцитов sVCAM-1) с воздействием профессиональных факторов (среднесменным уровнем УПП, кратностью превышения ПДК уровня УПП на рабочем месте, стажем работы во вредных условиях труда, длительностью течения пылевой патологии легких), а также с показателями функции внешнего дыхания, маркерами воспаления, окислительного стресса и уровнем окисленных ЛПНП, что отражает ключевые особенности атерогенеза у шахтеров с пылевой патологией легких.

Автором предложена новая схема патогенеза атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких, показывающая, что одним из ведущих пусковых факторов атерогенеза у них является воздействие аэрогенных частиц УПП с

развитием в организме окислительного стресса, хронического системного воспаления, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, способствующих формированию различных форм эндотелиальной дисфункции, а также гиперкоагуляции.

Оригинальная научно обоснованная персонифицированная система прогнозирования вероятности возникновения атеросклероза позволит усовершенствовать комплекс мероприятий по его первичной профилактике, повысит эффективность работы врачей, обслуживающих шахтеров, а также может применяться у работающих во вредных условиях работников других отраслей промышленности. Оптимизирована диагностика легочной гипертензии и нарушений диастолической функции правого желудочка у шахтеров с пылевой патологией легких при наличии коморбидных заболеваний (ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии).

Результаты исследования использованы при разработке и внедрении семи новых медицинских технологий и 10 методических рекомендаций, утвержденных на различном уровне. Результаты проведенного исследования внедрены в работу многих клиник и профцентров юга Кузбасса.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация оформлена в традиционном стиле, включает введение, 7 глав, заключение и выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 303 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (92 таблицы, 20 рисунков). Библиографический указатель включает 436 источников.

Введение дает общее представление об актуальности работы. Кроме цели и задач в нем отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, а также личный вклад автора в процесс выполнения работы и научные темы, в рамках которых проводилось данное исследование.

Первая глава работы выстроена логично и представляет собой аналитический обзор литературных источников по проблеме исследования. Автором подробно отражены современные представления о патогенезе пылевой патологии легких, подходы к исследованию сердечно-сосудистых заболеваний, выделяются ключевые и спорные моменты в данном вопросе, которые в современных литературных источниках освещены недостаточно. В целом анализ литературы логично определяет необходимость и целесообразность исследования, проведенного диссертантом. **Во второй главе** представлены дизайн, материал, методы и объем исследований. Санитарно-гигиенические условия труда работников основных профессий угольных шахт анализировались и обобщались по данным санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест,

выданных в территориальных отделах управления Роспотребнадзора по Кемеровской области. На проходчиков, горнорабочих очистного забоя (ГРОЗ) и машинистов горных выемочных машин (МГВМ) влияют следующие неблагоприятные факторы: УПП, шум, локальная вибрация, значительные физические нагрузки, охлаждающий микроклимат и другие. Несмотря на модернизацию оборудования, у работников этих профессий в течение всей рабочей смены отмечена повышенная запыленность рабочей зоны аэрозолями преимущественно фиброгенного действия, в концентрациях значительно превышающих ПДК (от 2,5 до 35 раз). Суммарная оценка условий труда проходчика, ГРОЗ и МГВМ по степени вредности и опасности производственных факторов позволяет отнести их условия труда к 3-му классу 4-й степени вредности, что связано высоким риском общей и профессиональной заболеваемости. Приведена характеристика групп с подробным описанием используемых клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, а также способа затравки животных угольно-породной пылью на экспериментальной модели антракосиликоза. Важно отметить, что полученный в процессе работы фактический материал базируется на репрезентативных наблюдениях. **Третья глава** посвящена описанию собственных результатов, представлен обширный материал исследования частоты и клинических особенностей атеросклероза в исследуемых группах. Анализ частоты атеросклероза показал, что у 160 из 987 шахтеров с ППЛ диагностирована вибрационная болезнь. При этом у больных с сочетанием ППЛ и ВБ атеросклероз встречался чаще (у 91,25%), чем у больных с ППЛ без ВБ – у 79,69% ($\chi^2=11,92$, $p<0,001$, $OR=1,15$, 95% ДИ=1,08-1,22, EF=13,04%), поэтому шахтеры с ППЛ в сочетании с ВБ были исключены из исследования и анализ проводился только у шахтеров с ППЛ без ВБ (827 человек). Оказалось, что у шахтеров с ППЛ без ВБ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной и в неэкспонированной группах ($p<0,001$). Отмечен рост частоты атеросклероза при увеличении стажа работы в пылевых условиях. Показано влияние формирования осложнения пылевой патологии легких – дыхательной недостаточности на риск развития атеросклероза различной локализации. **В четвертой главе** представлена оценка структурно-функционального состояния сердца с использованием эхокардиографии у шахтеров с пылевой патологии легких, показаны изменения миокарда в зависимости от степени дыхательной недостаточности, особенности ремоделирования миокарда при наличии или отсутствии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Показаны возможности использования пробы с нагрузкой в виде антиортостатической пробы для выявления ранних признаков вторичной легочной гипертензии и

диастолической сердечной недостаточности у шахтеров с коморбидной респираторной и сердечно-сосудистой патологией.

В пятой главе представлены результаты изучения особенностей отдельных звеньев патогенеза атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких, приведены данные лабораторных исследований липидного обмена, иммунных, цитокиновых механизмов развития атеросклероза, параметров гемостаза, наиболее значимые корреляционные взаимосвязи. Предложена схема патогенеза атеросклероза у работников угольных шахт с профессиональной пылевой патологией легких, которая показывает, что одним из ведущих пусковых факторов атерогенеза у них является воздействие аэрогенных частиц угольно-породной пыли в высоких концентрациях. Другие же факторы риска атеросклероза (генетические особенности, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, метаболического синдрома, табакокурения) у каждого из рабочих могут иметь большее или меньшее значение в развитии и прогрессировании атеросклероза.

В шестой главе проведена оценка некоторых патогенетических аспектов атерогенеза на экспериментальной модели антракосиликоза, выполненных на лабораторных животных; представлены морфологические изменения легких и сосудов сердца. Показано, что активизация метаболических процессов в ранние сроки воздействия УПП на организм лабораторных крыс выразилась в изменении липидного профиля крови, что согласуется с результатами клинических исследований. Представлено обоснование патогенетических и морфологических признаков риска атерогенеза под влиянием УПП, которые подтверждают клинико-лабораторные исследования патогенеза атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких.

В седьмой главе проведена оценка факторов риска и представлена система прогнозирования атеросклероза у шахтеров с ППЛ. Анализ частоты изученных факторов риска, фенотипических признаков, биохимических показателей и групп крови у шахтеров с ППЛ с атеросклерозом и без него, позволил выявить маркеры, информативные для диагностики предрасположенности к развитию атеросклероза у шахтеров-угольщиков: возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, наличие осложнения ППЛ – дыхательной недостаточности, артериальная гипертензия, курение (при индексе курильщика более 20), гиперхолестеринемия, дислипидемия (с повышением уровня ЛПНП и снижением уровня ЛПВП), абдоминальное ожирение (индекс ОТ/ОБ более 0,9), метаболический синдром, гипергомоцистеинемия, повышение уровня СРБ и РФМК, гиперфибриногенемия, наличие гиперстенического КМТ по индексу Риса-

Айзенка, группа крови NN. **В заключении** обобщены основные результаты исследования, раскрыты перспективы их применения в науке и практической медицине. Автором доказано, что профессиональная пылевая патология легких у шахтеров является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза. Следует подчеркнуть высокую долю личного участия Панева Н.И. в проведении научной работы. Выводы работы логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют задачам. Решение поставленных перед исследователем задач, строгая их аргументированность и обоснованность выводов диссертации делают её законченным, значимым научным трудом.

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 Н.И. Панева 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.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Область диссертационного исследования Н.И. Панева включает изучение особенностей и механизмов развития изменений органов и тканей в условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли с применением комплекса клинических, лабораторных и морфологических методов исследования.

Указанная область исследования соответствует паспорту научной специальности 14.02.04 – медицина труда, а именно п. 10 «Изучение этиологии и патогенеза профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, механизмов формирования клинических особенностей и вариантов течения заболеваний внутренних органов (бронхолегочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, гепатобилиарной, эндокринной, репродуктивной, выделительной систем), патологии нервной системы и опорно-двигательного аппарата, системы крови и кроветворения, кожи, ЛОР-органов и зрительного анализатора от воздействия факторов окружающей и производственной среды и неблагоприятных факторов трудового процесса» и п. 11 «Исследование реакции

организма, разработка критериев этиологической диагностики с использованием широкого спектра клинико-лабораторных, функциональных и клинико-морфологических методов исследования, методов профилактики и лечения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, медицинской, социальной и трудовой реабилитации».

Диссертация в полной мере соответствует профилю диссертационного совета Д 001.058.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» и научной специальности 14.02.04 - медицина труда.

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 атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких, работающих в условиях воздействия угольно-породной пыли?

2. Планируете ли Вы, исходя из полученных Вами данных, доказанности и информативности лабораторных критериев диагностики атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких инициировать внесение дополнений в действующие федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению пневмокониоза, а также учитывая медико-социальную значимость данных заболеваний рекомендовать включение данных лабораторных критериев в программу обследования работающих, предусмотренных соответствующими приказами, в плане ранней диагностики данных заболеваний и регламентации перечня лабораторных и инструментальных исследований, включаемых в программу обследования массовых контингентов шахтеров, работа которых связана с воздействием УПП?

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 возможности возникновения атеросклероза у шахтеров, работающих в контакте с угольно-породной пылью?

4. Возможно ли применение предложенной Вами математической модели для автоматической оценки риска развития атеросклероза 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 Н.И.Панева.

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

По своей актуальности, научно-методическому уровню, новизне, практической значимости, степени достоверности полученных данных диссертационное исследование Н.И. Панева «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема по прогнозированию развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких и полностью соответствует требованиям пп. 9,10,11,12,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор – Н.И. Панев заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.02.04 - медицина труда.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева Владислава Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главный внештатный специалист по профпатологии Министерства здравоохранения Самарской области

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
тел./факс (846) 333 2976;
e-mail: s.a.babanov@mail.ru,
сайт: <http://www.samsmu.ru>

доктор медицинских наук (14.01.25 – пульмонология;
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),
профессор

