

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Котовой Ольги Сергеевны 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 исследования.

Актуальность исследования не вызывает сомнения. В настоящее время в России и в мире сердечно-сосудистая патология является главной причиной смерти, в том числе лиц трудоспособного возраста [ВОЗ, 2017; Росстат, 2018]. Кроме того, кардиоваскулярные заболевания являются наиболее частым этиологическим фактором внезапной смерти на рабочем месте [Федеральная служба по труду и занятости, 2017]. Они занимают второй ранг из всех причин стойкой утраты трудоспособности [ВОЗ, 2017; Росстат, 2018]. Патоморфологической основой данной патологии является атеросклероз. Показано, что наиболее эффективно снижают ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний именно профилактические мероприятия. Так, коррекция традиционных модифицируемых факторов риска предотвращает до 80% преждевременных смертей [Jousilahti P et al., 2016]. Для совершенствования подходов к профилактике необходимо лучшее понимание этиологии, биомеханизмов развития, клинико-функциональных особенностей атеросклеротического процесса. Исследования, направленные на разработку инновационных подходов к рискометрии сердечно-сосудистых и других ассоциированных с атеросклерозом заболеваний в настоящее время наиболее востребованы обществом и направлены на исполнение Указа Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в части повышения ожидаемой продолжительности жизни к 2024 году до 78 лет, к 2030 году – до 80 лет.

Известно, что риск развития атеросклероза увеличивают профессиональные факторы, в том числе углеродная пыль [Бухтияров И.В. и др., 2019; Gellissen J et al., 2019]. Кроме того, хронические бронхолегочные заболевания являются независимым сердечно-сосудистым фактором риска [Carter P et al., 2019]. Особенности взаимодействия респираторного тракта с фактором агрессии внешней среды (промышленным аэрозолем) при развитии профессиональных заболеваний определяют вероятность отличий ассоциированных сосудистых реакций. Таким образом, больные профессиональной пылевой патологией легких представляют собой особую группу риска. Вместе с тем, особенности биомеханизмов и клинических проявлений атеросклероза у данной группы больных все еще изучены недостаточно. Практические трудности сердечно-сосудистой профилактики и предотвращения смерти на рабочем месте во многом связаны с тем, что существующие методы оценки сердечно-сосудистого риска не учитывают профессиональные факторы и коморбидные респираторные заболевания. Персонализированный подход к рискометрии у работающих в условиях воздействия пыли, у лиц с пылевой патологией легких представляется наиболее перспективным с точки зрения оптимизации профилактики, увеличения продолжительности жизни и достижения трудового долголетия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность обусловлены глубоким структурным теоретическим анализом проблемы, четким определением предметной области, цели, задач, корректным дизайном исследования, репрезентативностью выборки.

Диссертационная работа Н.И. Панева выполнена на высоком методологическом уровне, основана на системном подходе к изучению особенностей формирования профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, а также их сочетанного течения. Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование с экспериментальным компонентом.

Выводы и положения, выносимые на защиту, практические рекомендации логически следуют из результатов исследования, строго соответствуют цели и задачам.

Обследованы 987 рабочих шахт юга Кузбасса с пылевой патологией легких, 217 условно здоровых шахтеров, 135 лиц без патологии легких и без профессионального риска здоровью, что достаточно для данного вида исследований.

Эксперимент включал изучение 280 взрослых белых лабораторных крыс основной и 140 - контрольной группы. Применение экспериментальной модели, приближенной к производственным условиям, представило возможность изучения патогенетических механизмов в динамике развития патологического процесса в условиях запылённой среды.

Для решения поставленных задач использован широкий спектр современных клинических, гигиенических, лабораторных, инструментальных и экспериментальных методов исследования. Статистическая обработка данных современна, соответствует поставленным цели и задачам. Используются параметрические и непараметрические методы, современное программное обеспечение.

Степень достоверности научных положений, выводов, заключения и практических рекомендаций, представленных автором, также определяются достаточной апробацией результатов исследования. Основные положения, выводы, практические рекомендации обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях. Результаты исследования в полной мере представлены в научной литературе: автором опубликованы 62 научные работы, в том числе 31 статья в ведущих рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Автором получены 5 патентов на изобретение РФ, зарегистрированы 2 базы данных и 7 медицинских технологий.

Научная новизна исследования

Впервые на основе комплексного клинико-гигиенического и экспериментального исследований, доказанной роли в развитии атеросклероза производственных факторов создана научная концепция персонифицированного прогноза развития клинически значимого атеросклероза.

Определена вероятность развития атеросклероза экстракраниальных, периферических и коронарных артерий у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких, прослежены взаимосвязи со стажем работы. Научно обосновано, что профессиональная пылевая патология легких является самостоятельным сердечно-сосудистым фактором риска.

Выявлено, что для воспаления при пылевой патологии легких в сравнении со здоровыми рабочими и неэкспонированными лицами характерно повышение уровней фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-2, для эндотелиальной дисфункции - снижение уровня оксида азота плазмы с одновременным повышением эндотелина-1, растворимой сосудистой молекулы адгезии-1 и фактора Виллебранда, для системы гемостаза - повышение уровней фибриногена и РФМК, для оксидативного стресса - повышение общей окислительной способности сыворотки. Исследование традиционных факторов риска выявило повышение концентрации липопротеидов низкой плотности и гомоцистеина. Установлены взаимосвязи выявленных отличий с дыхательной недостаточностью и гигиеническими параметрами. Определены особенности ремоделирования и функции сердца у шахтеров в зависимости от коморбидности с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца. Выявлены новые факторы кардиоваскулярного риска - повышение фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), гиперстенический тип конституции, группа крови NN, возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях 25 лет и более, дыхательная недостаточность.

Исследование в эксперименте патогенеза антракосиликоза выявило значимую взаимосвязь длительного воздействия углеродной пыли с морфологическими изменениями в легких, бронхах, сердце и сосудах, предопределяющими развитие системной воспалительной реакции с момента воздействия на организм угольно-породной пыли. Показано прогрессирующее развитие эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных расстройств в динамике воздействия пыли на организм. Автором показано, что длительное вдыхание угольно-породной пыли приводит к развитию в стенке сосудов односторонних дистрофических, диффузных фибропластических изменений, усугубляющих течение основного заболевания.

Результаты работы составляют новое научное направление по обоснованию системы оценки индивидуального риска у шахтеров с пылевой патологией лёгких, по комплексному подходу к ранней диагностике и профилактике болезней бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и их коморбидности. Автором разработана оригинальная персонифицированная прогностическая система оценки риска атеросклероза различной локализации у работающих в условиях воздействия пыли, включающая следующие параметры: возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, табакокурение, артериальная гипертензия, индекс отношения окружности талии к окружности бедер более 0,9, метаболический синдром, дыхательная недостаточность, гиперхолестеринемия, повышение уровня липопротеидов низкой плотности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия, повышение уровня РФМК и СРБ, наличие гиперстенического типа конституции по индексу Риса-Айзенка, группы крови NN и MN.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Важным аргументом в пользу теоретической значимости работы является установление ключевых закономерностей влияния условий труда на состояние бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, что

существенно расширяет фундаментальные знания о процессах атерогенеза. Значительно дополнены данные о взаимном влиянии профессиональной респираторной патологии и атеросклероза, особенностях воспаления, оксидативного стресса, липидного обмена, эндотелиальной дисфункции в условиях коморбидности

В эксперименте на животных доказано, что в результате влияния неорганической пыли наряду с пневмокониотическими изменениями в легких развиваются повреждение сосудистого эндотелия, периваскулярные инфильтраты, склеротические изменения в артериальном русле и миокарде, развивается дислипидемия, увеличивается уровень иммуноглобулинов, интерлейкинов 2 и 6, гаптоглобина.

Полученные результаты имеют несомненную значимость для медицины труда, существенно расширяют и дополняют методическую базу врача-профпатолога, позволяют усовершенствовать комплекс мероприятий по первичной профилактике атеросклероза у лиц, подвергающихся воздействию неорганической пыли.

Результаты работы могут найти применение в лечебно-профилактических организациях при проведении периодических медицинских осмотров работников предприятий угольной промышленности и диспансеризации взрослого населения. Разработанная система персонифицированного прогнозирования атеросклероза позволит обоснованно сформировать группы высокого риска с целью их дальнейшего специализированного обследования и наблюдения, применения соответствующих уровню риска профилактических мероприятий. Новый подход к прогнозированию оптимизирует профилактику и раннюю диагностику связанных с атеросклерозом заболеваний, что будет способствовать уменьшению риска внезапной смерти на рабочем месте, увеличению продолжительности жизни и трудовому долголетию, следовательно, сохранению трудовых ресурсов.

Также автором усовершенствована диагностика лёгочной гипертензии, нарушений диастолической функции правого желудочка у шахтеров с

бронхолегочной патологией, сочетанной с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией за счет применения антиортостатической пробы, что актуально для своевременного выявления сосудистых расстройств у рабочих с пылевой патологией.

Научные и практические результаты диссертационной работы Н.И. Панева востребованы при подготовке специалистов лечебного и медико-профилактического профилей, используются в научно-исследовательской практике НИИ КППЗ; при обучении врачей, проведении лекционных, практических занятий на кафедре терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, а также внедрены в работу клиники НИИ КППЗ, профпатологического центра ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», 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.

Полученные результаты применяются при разработке стратегического плана социально-экономического развития региона.

По результатам исследования разработано 7 медицинских технологий и 10 методических рекомендаций, утвержденных Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области, отделом охраны здоровья Администрации города Новокузнецка и ученым советом НИИ КППЗ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация построена по стандартному принципу, написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы программа, объекты, методы и объем исследований, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (436 источников). Работа изложена на 303 страницах,

оформлена 92 таблицами, 20 рисунками. Таблицы и рисунки существенно дополняют основной текст, способствуют восприятию работы.

Все разделы диссертации сформулированы логично, четко определены цель, задачи, положения, выносимые на защиту. На основании результатов проведенного исследования автором корректно сформулированы выводы.

В первой главе представлены результаты анализа опубликованных исследований по теме, в полной мере раскрывающие актуальность диссертационного исследования и заслуживающие положительной оценки. В обзоре литературы, написанном хорошим литературным языком, последовательно изложены современные представления об этиологии и патогенезе пылевой патологии легких, отражающие основные методические подходы к исследованию респираторной, сердечно-сосудистой заболеваемости у работающего населения, а также распространенности факторов риска развития атеросклероза у шахтеров.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования - детальной характеристике больных, этапам, методам. Подробно представлена методология исследования, используемые гигиенические, лабораторные, инструментальные методы исследования.

Согласно санитарно-гигиеническим характеристикам рабочих мест, полученным в территориальных отделах управления Роспотребнадзора по Кемеровской области автором подробно рассмотрены, проанализированы, обобщены и классифицированы условия труда рабочих угольных шахт.

Дизайн работы выполнен в двух блоках: клинико-патогенетическом с выявлением частоты, клинико-патогенетических особенностей, факторов риска и разработки системы прогнозирования риска развития атеросклероза у шахтёров в возрасте от 40-54 лет с пылевой патологией лёгких (трёх нозологических форм с общим этиологическим фактором в виде длительного фиброгенного воздействия угольно-породной кремнийсодержащей пыли в высоких концентрациях); экспериментальном блоке, основанном на оценке патогенетических аспектов риска развития атеросклероза при моделировании

антракосиликоза четырехчасовой затравкой крыс угольно-породной пылью угля марки газово-жирный в течении 12 недель.

В третьей главе представлены результаты изучения частоты и клинических особенностей атеросклероза у шахтёров с пылевой патологией легких. Автором выявлено более частое, чем в контрольной и неэкспонируемой группах поражение атеросклерозом экстракраниальных, периферических артерий и ИБС (преимущественно стенокардии II функционального класса), нарастающее с увеличением стажа работы в пылевых условиях.

В четвертой главе проведена оценка структурно-функционального состояния миокарда у шахтёров с изолированной респираторной пылевой патологией и коморбидной с болезнями системы кровообращения. Исследование структурно-геометрических показателей показало, что у шахтеров с пылевой патологией лёгких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией развивается концентрическое ремоделирование левого и правого желудочков, а у лиц с пылевой патологией легких в сочетании с ишемической болезнью без артериальной гипертензии - эксцентрическое ремоделирование, имеющее неблагоприятное прогностическое значение в диагностике сопутствующих коронарных катастроф.

Проведение антиортостатической пробы позволило автору выявить ранние признаки диастолической дисфункции правого желудочка, ухудшающей прогноз течения сочетанной респираторной и сердечно-сосудистой патологии.

В пятой главе представлены результаты изучения отдельных звеньев патогенеза атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией лёгких: липидного обмена, иммунных, цитокиновых механизмов развития атеросклероза, уровня гомоцистеина, параметров гемостаза, а также прослежены связи функции эндотелия с факторами риска атерогенеза.

Автором предложена логично выстроенная схема патогенеза атеросклероза у шахтёров с профессиональной пылевой патологией легких, исходя из полученных в исследовании данных.

В шестой главе отражены результаты экспериментального исследования антракосиликоза с оценкой метаболической активности, согласующиеся с результатами клинических исследований, а также морфологических изменений бронхолегочной системы, как органа-мишени, сердца и сосудов в условиях моделирования.

В седьмой главе представлены результаты оценки факторов риска, представлена разработка системы прогнозирования атеросклероза у шахтёров на основе анализа фенотипических признаков, биохимических показателей и групп крови. С использованием байесовского подхода были определены прогностические коэффициенты маркеров риска развития атеросклероза и составлена оригинальная персонифицированная прогностическая система.

В заключении обсуждены и обобщены основные результаты комплексного клинико-гигиенического исследования, раскрыты перспективы их применения в науке и практической медицине. Автором доказано, что профессиональная пылевая патология лёгких у работников основных профессий угольных шахт является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза.

Данное научное исследование имеет важное социально-экономическое значение для формирования государственной политики в сфере сохранения трудовых ресурсов, поскольку позволяет формировать программы снижения риска развития атеросклероза у шахтеров трудоспособного возраста.

Работа отличается логикой и обоснованностью каждого этапа, грамотным изложением и обсуждением полученных результатов. Решение поставленных перед исследователем задач, строгая их аргументированность и обоснованность выводов диссертации делают ее законченным, значимым научным трудом.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 62

публикации, в том числе 31 статья в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2 коллективные монографии, 10 методических рекомендаций и пособий; получены 5 патентов РФ и 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертация Н.И. Панева «Атеросклероз у шахтёров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда, соответствует профилю диссертационного совета Д 001.058.01 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» и пунктам 2 (изучение и оценка профессионального риска у работающих, имеющих контакт с различными видами промышленных аэрозолей и сочетанным действием пылевого и газового факторов; фундаментальные теоретические исследования по изучению молекулярных и клеточных механизмов действия промышленных аэрозолей на различных этапах формирования патологического процесса), 10 (изучение этиологии и патогенеза профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, механизмов формирования клинических особенностей и вариантов течения заболеваний внутренних органов (бронхолегочной, сердечнососудистой, пищеварительной, гепато-билиарной, 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 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) паспорта заявленной научной специальности 14.02.04 – медицина труда (медицинские науки).

Принципиальных замечаний нет. Для исключения влияния на результаты исследования традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, возможно, следовало применить многофакторный регрессионный анализ. Замечание не влияет на общую положительную оценку работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Отличалась ли тяжесть атеросклеротического поражения периферических артерий (степень ишемии конечности), экстракраниальных артерий (размеры бляшки, неврологическая симптоматика) у больных с профессиональной пылевой патологией легких и в контрольной группе?

2. У больных с профессиональной пылевой патологией легких наблюдали накопление традиционных факторов риска, в частности, дислипидемии. Может ли этот факт объяснять увеличение риска атеросклероза в данной группе больных?

3. Как можно объяснить повышение концентрации липопротеидов низкой плотности в подгруппе больных профессиональной пылевой патологией легких с дыхательной недостаточностью?

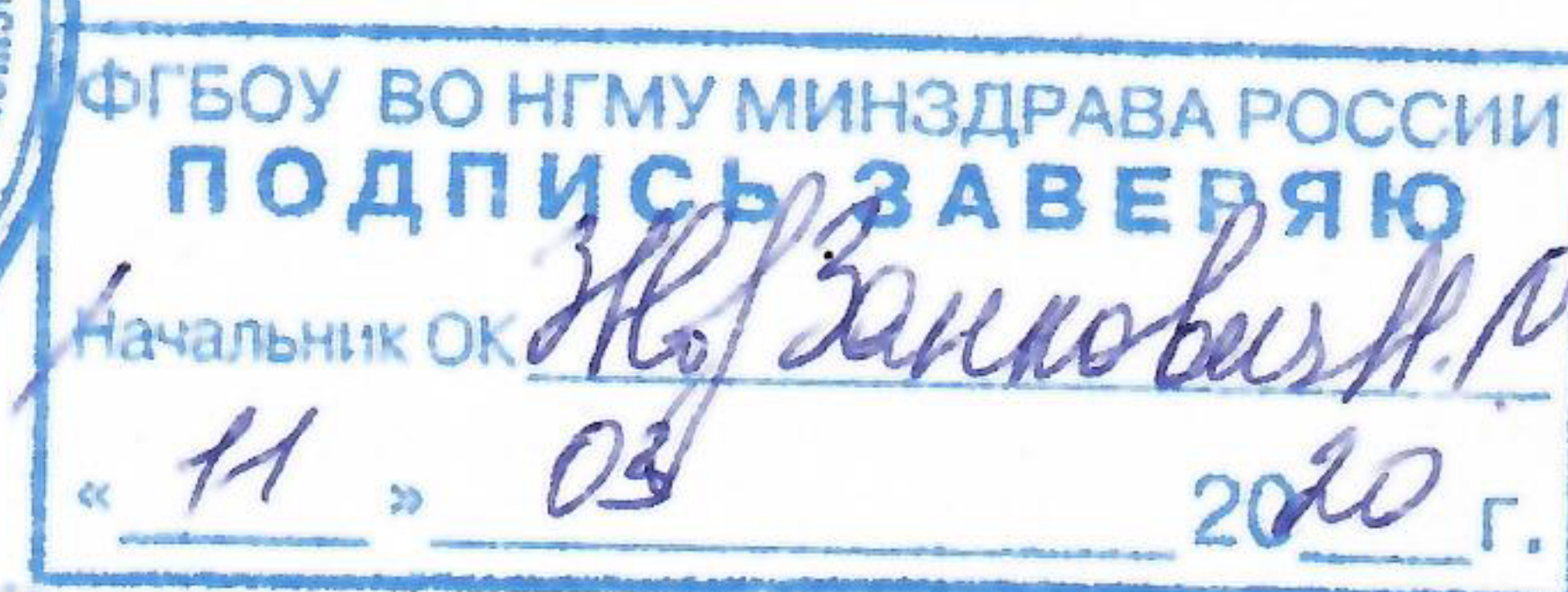
Заключение

Диссертационная работа Н.И. Панева «Атеросклероз у шахтёров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда, выполнена на высоком методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых

можно квалифицировать как научное достижение: персонифицированный прогноз развития клинически значимого атеросклероза на основе доказанной роли в его развитии производственных факторов, влияние системного воспаления, гипоксемии на атерогенез при профессиональной пылевой патологии легких; профессиональная пылевая патология легких является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, степени достоверности полученных результатов работа соответствует требованиям пунктов п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор – Н.И. Панев заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 14.02.04 – Медицина труда.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии и
медицинской реабилитации Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Котова Ольга Сергеевна

Дата 11.03.2020

Адрес:

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52

Телефон: +7(382) 79 99 45, +7(383)223204

e.mail ok526@yandex.ru

Подпись Котовой Ольги Сергеевны заверяю