

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов (РУДН)» доктора медицинских наук Курниковой Ирины Алексеевны на диссертационную работу Лузиной Светланы Владимировны на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников локомотивных бригад», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы исследования. Структура современной патологии меняется и сегодня мы все чаще говорим о феномене коморбидности. Распространенность коморбидной патологии в мире растет, и, хотя данные эпидемиологических исследований, варьируют, но большинство специалистов сходится во мнении, что более половины всех пациентов имеют сочетанную патологию, а в возрасте от 45 до 65 лет коморбидность отмечается более, чем у 90% пациентов.

Большое количество современных исследований в медицине посвящено поискам эндогенных факторов коморбидности и сегодня подтверждено значение генотипических и фенотипических особенностей организма в развитии коморбидной патологии, выявлены общие механизмы патогенеза различных заболеваний и взаимное потенцирующее влияние отдельных нозологий. Несколько меньшее значение уделяется изучению влияния факторов внешней среды на формирование коморбидности. Но мы прекрасно понимаем, что большинство коморбидных пациентов в возрасте до 65 лет - это люди трудоспособного возраста, социализированные и находящиеся в разных условиях жизни и труда. И влияние внешних факторов, в том числе и условий труда и характера трудовой деятельности также может иметь существенное значение для развития коморбидности. Или не иметь? А если влияет, то в

какой степени? Именно на эти важные вопросы и отвечает представленная диссертационная работа. Помимо научного интереса, работа имеет и социальное значение, поскольку категория пациентов - работники железнодорожного транспорта, а особенно водители локомотивов, относятся к группе работников с высоким уровнем ответственности за жизни пассажиров и безопасность на железной дороге. Но при этом они имеют определенные условия труда - сменный график работы, вибрация, шум, электромагнитное излучение. Поэтому важным направлением медицинского наблюдения за этими пациентами является качественная прогностической направленности диагностика, и в представленном исследовании установлено влияние комплекса внешних, связанных с условиями труда, факторов на формирование коморбидности.

Автор диссертационного исследования остановил свой выбор на изучении клинико-лабораторных особенностей формирования коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с учётом факторов трудового процесса работников локомотивных бригад с выделением ведущего фенотипа коморбидности. Именно эта цель отражена в названии диссертации. Сформулированные задачи позволяют достигнуть поставленной цели.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Дизайн исследования соответствует требованиям доказательной медицины. Автором проведено три этапа исследования – анализ медицинской документации работников локомотивного депо (n=2775), обследование для верификации патологии гастродуоденальной системы и установления диагноза артериальной гипертонии (n=409), углубленное обследование и анализ полученных результатов (n=127).

Методы исследования современные и содержат комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований (фиброгастродуоденоскопия, суточный мониторинг артериального давления).

Проводилось определение титра антител к *Helicobacter pylori*. Изучались показатели дисфункции эндотелия: определение количества эндотелина-1 (ЭТ-1), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) С-реактивного белка – сверхчувствительного (СРБ-hs). Исследование психологического статуса по Спилбергеру-Ханину и САНТ. При анализе полученных результатов автором использованы современные методы статистического анализа (Excel 2016, авторского пакета "Stat2015", программы MedCalc 15.8).

Обоснованность научных положений и выводов подтверждается достаточным объемом наблюдений (см. выше). Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждаются адекватностью методов исследований и проведенным статическим анализом полученных данных. Выводы работы основаны на практическом материале автора, достаточно отраженном в 5 главах собственных клинических наблюдений, вытекают из содержания диссертации, согласуются с целями и задачами работы. Результаты исследования подтверждены хорошим уровнем апробации работы, включая Всероссийские научно-практические конференции: Всероссийская железнодорожная терапевтическая конференции (Москва, 2019); 15-й Российский Национальный конгресс с международным участием (Самара, 2019). Практические рекомендации сформулированы четко и конкретно на основании результатов собственных исследований

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059. Цели и задач диссертационного исследования соотносятся с утвержденными Указом Президента РФ № 899 от 07.07.2011 г. (ред. от 16.12.2015 г.) приоритетными направлениями развития науки, технологий и

техники в Российской Федерации (п. 22 – Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность результатов, основанных на большом фактическом материале трехэтапного исследования сомнений не вызывает. В результате диссертационного исследования, Светланы Владимировны Лузиной было установлено, что сочетанная патология сопровождалась изменением метаболических показателей на фоне повышенного содержания маркеров эндотелиальной дисфункции. Автором были выделены основные патофизиологические определяющие модули в каждой группе пациентов: воспалительный модуль - для пациентов с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны, дисметаболический - в группе пациентов с артериальной гипертонией и дисциркуляторно - воспалительный модуль выделен в качестве фенотипа коморбидности изучаемых патологий, а формирование дисциркуляторно-воспалительного фенотипа при сочетании артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на фоне факторов трудового процесса определялось активностью эндотелиальной дисфункции в сочетании с метаболическими отклонениями и присоединением неспецифической воспалительной реакции. Выделены основные направления влияния на факторы, связанные и негативно влияющие на течение коморбидной патологии, в частности предложена коррекция, выявленных в процессе исследования, психофизиологических нарушений.

Автором разработана мультифакторная модель, уравнения множественной регрессии и алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертонией и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны для ранней диагностики в условиях длительного контакта с производственными факторами.

Таким образом, новизна научных положений, рекомендаций, выводов не вызывает сомнений.

Оценка практической значимости. Результаты проведенного исследования доказывают, что определение деления маркеров дисфункции эндотелия (ЭТ-1, МСР -1, СРBhs), глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов и тромбоцитов имеет важное значение для диагностики коморбидного заболевания (АГ+ГДЗ ЭЯП) у работников локомотивных бригад. Выделены ведущие модули изучаемых патологий: воспалительный модуль при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны (ЭЯП ГДЗ), дисметаболический – при АГ, дисциркуляторно-воспалительный - при их сочетании (коморбидном течении), что позволяет обеспечить дифференцированный подход уже на стадии диагностики. Высокая частота и степень личностной тревожности работников локомотивных бригад (РЛБ), особенно в группе коморбидных пациентов, требует дополнительного психофизиологического вмешательства. Предложен алгоритм ведения изолированных нозологий артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в условиях длительного контакта с комплексом производственных факторов, увеличивающих риск развития коморбидных состояний. На основании выделения диагностических маркеров коморбидной патологии разработаны методические рекомендации, информационные письма для своевременной диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с коморбидным течением артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Пермь, «Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная больница на ст. Свердловск-Пассажирский ОАО «РЖД», частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Тюмень, в учебный процесс кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Представленная диссертационная работа представляет ценность как для научной, так и практической деятельности.

Оценка содержания диссертации, структура и объем. Диссертация написана традиционно, содержит 149 страниц машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, включая обзор научной литературы, главы посвященной материалам и методам исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Библиография включает 291 источник, из них 218 - отечественных и 73 – зарубежных авторов.

Диссертация изложена грамотным языком, содержит 32 таблицы и 22 рисунка, две схемы.

Во введении раскрыты актуальность темы диссертации, определены цель и задачи, изложены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор литературы на 25 страницах, который отражает современные сведения о структуре и распространенности коморбидной патологии в России и в мире. Проанализировано современное состояние проблемы диагностики и лечения этих заболеваний. Выделены направления, которые требуют дальнейшего изучения.

Во второй главе подробно описаны дизайн исследования, материалы, методы исследования и статистической обработки. Методы исследования информативны, современны, включают способы оценки эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии. Подробно описаны методы статистического анализа, соответствующие поставленным целям и задачам.

В третьей и четвертых главах описаны результаты собственного исследования, дан развернутый социальный портрет исследуемых пациентов, их психоэмоциональный статус. Проанализированы данные лабораторно-инструментальных исследований: липидный спектр, эндотелиальные показатели в исследуемых группах. Подробно показаны результаты функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и

- морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта у пациентов сравниваемых групп.

Пятая глава включает анализ корреляционных отношений в изучаемых группах. Сформулированы модули: дисциркуляторный, дисметаболический, воспалительный и дисциркуляторно-воспалительный. Было установлено, что при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ сила корреляции СРБ-hs с эндотелином была достоверно выше, чем при изолированной АГ, ($r = +0,49$ и $r = +0,61$, соответственно), что объясняется формированием коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ с позиций общности патофизиологических реакций воспаления и дисфункции эндотелия. Уровень СРБ-hs, ЭТ1, МСР-1 в этой группе достоверно коррелировала, как с возрастом, так и со стажем работы ($r = +0,59$ и $+0,89$; $r = +0,50$ и $+0,65$, соответственно).

Выявлен ряд факторов, по которым можно прогнозировать переход изолированного течения артериальной гипертонии в коморбидный фенотип, сочетающий АГ и ЭЯП ГДЗ. Разработана мультифакторная модель, включающая ряд критериев, входящих в уравнение множественной регрессии.

В заключительной части диссертации Светлана Владимировна Лузина подробно обсудила результаты исследования, сформулировала выводы и практические рекомендации.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Содержание диссертации изложено логично и последовательно. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из материалов диссертации. Имеющиеся у автора 15 печатных научных работ, из них, 9 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, отражают все основные положения и выводы диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. В автореферате изложены основные положения диссертационной работы и приведены доказательства, позволяющие сформировать целостное представление о содержании исследования, оценить полученные результаты, их новизну, значение для науки и практики.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных курсах. Полученные в результате работы данные могут быть использованы в преподавании учебного курса внутренних болезней для студентов и слушателей факультетов последипломного образования Медицинских ВУЗов.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет, однако в процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Какие механизмы формирования артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ вы считаете приоритетными у обследованной группы пациентов?
2. Какие не учтенные ранее факторы риска формирования коморбидной патологии были выявлены в процессе исследования?

Заключение

Диссертационная работа Лузиной Светланы Владимировны на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников локомотивных бригад» по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполненная в Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой с помощью комплекса клинических, лабораторных, инструментальных, тестовых методов исследования достигнута поставленная цель и решена важная научная задача, имеющая существенное значение в области внутренних болезней – совершенствование методов диагностики коморбидных заболеваний, выявление дополнительных факторов влияющих на формирование и прогрессирования коморбидной патологии.

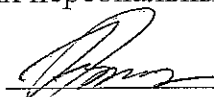
По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности положений выносимых на защиту, и выводов диссертационная работа Лузиной Светланы Владимировны полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к кандидатским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 года, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Доктор медицинских наук (14.01.02. – Эндокринология; 14.01.04. – Внутренние болезни), доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Российского университета дружбы народов Министерства образования Российской Федерации

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

согласна на обработку моих персональных данных

 Курникова Ирина Алексеевна

22» июля 2019 г.

Подпись профессора И.А. Курниковой заверяю.

Ученый секретарь ученого Совета
Медицинского института РУДН
кандидат фармацевтических наук, доцент

+



Т.В. Максимова