

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор  И.О. Маринкин

«» _____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы

Лузиной Светланы Владимировны на тему:

«Клинико-патогенетическая характеристика формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников локомотивных бригад»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования. Высокая частота встречаемости коморбидной патологии у пациентов терапевтического профиля определяет актуальность изучения данной проблемы особенно среди лиц трудоспособного возраста. Научно-практический интерес вызывает сочетание артериальной гипертензии с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны среди работников тяжелого физического труда, что определяется общими этиологическими и патогенетическими факторами, формирующими единый континуум коморбидности. Однако до настоящего времени исследование сочетания артериальной гипертензии с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны в условиях воздействия вредных производственных факторов практически не изучено. При этом установлено, что длительное психоэмоциональное напряжение, вибрация, шум и

гиподинамия, которым подвергаются работники физического труда, способствуют формированию у них состояния хронического стресса, дисбалансу функционирования вегетативной нервной системы, что существенно снижает адаптационные возможности организма и способствуют развитию коморбидного течения многих заболеваний, включая артериальную гипертензию и эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Целью исследования в диссертационной работе Лузиной С.В. явилось изучение клинико-лабораторных особенностей формирования коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с учётом факторов трудового процесса работников локомотивных бригад и выделение ведущего фенотипа коморбидности. Задачи исследования, поставленные диссертантом для достижения цели, сформулированы четко и логично отражают основные этапы работы.

Таким образом, все выше перечисленное определяют актуальность темы диссертационной работы Лузиной С.В. для внутренних болезней.

Связь работы с планами здравоохранения и медицинской науки

Диссертационная работы Лузиной С.В. на тему «Клинико-патогенетическая характеристика формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников локомотивных бригад», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (номер государственной регистрации 115030310059). Запланированные исследования проводились на базе Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РДЖ – Медицина» города Перми.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в диссертационной работе результаты позволили расширить и углубить представления о высокой распространённости коморбидного течения артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у работников локомотивных бригад.

Установлена роль длительной экспозиции комплексом производственных факторов на формирование коморбидности с повышением частоты и уровня личностной тревожности.

В условиях коморбидной патологии в однородной группе работников локомотивных бригад обнаружено повышение маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок сверхчувствительный).

Выявлены клинические особенности коморбидного течения заболеваний, характеризующиеся развитием у пациентов с артериальной гипертонией эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при наличии латентного течения, удлинением периода рубцевания язвенного дефекта и уменьшением частоты обнаружения *Helicobacter pylori*.

С помощью уравнения множественной регрессии получена возможность прогнозирования развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с коморбидной артериальной гипертонией.

Впервые для своевременной диагностики сочетанных форм патологии и предупреждения развития их осложнений предложен диагностический алгоритм ведения пациентов с изолированными формами артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Полученные результаты являются новыми, обоснованными и имеют не только научное, но и **практическое значение**. Установлены точки разделения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, моноцитарный

хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок сверхчувствительный), глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов и тромбоцитов для диагностики коморбидного течения артериальной гипертензии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у работников локомотивных бригад. Корреляционный анализ позволил определить ведущие модули изучаемых патологий: воспалительный модуль при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны, дисметаболический модуль при артериальной гипертензии, дисциркуляторно-воспалительный модуль при коморбидном течении заболеваний. Предложен алгоритм ведения пациентов с изолированной артериальной гипертензией и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны в условиях длительного контакта с комплексом производственных факторов, увеличивающих риск развития коморбидных состояний. Разработаны методические рекомендации, информационные письма для своевременной диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Основные результаты исследований 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 «РДЖ-Медицина» города Тюмень, в учебный процесс кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Результаты диссертационной работы базируются на представительной выборке по каждому фрагменту исследования. Обследовано 2775 работников локомотивных бригад ОАО «РЖД» Пермского отделения Свердловской

железной дороги. Клиническое обследование работников проводилось в рамках, определённых Приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н, приказом Минздравсоцразвития от 19 декабря 2005 № 796 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой» и выполнения расширенных клинических обследований в условиях ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД - Медицина» г. Пермь.

Полученные результаты обработаны с использованием статистических методов, принятых в работе такого профиля. Результаты исследования тщательно проанализированы и обсуждены с привлечением современной отечественной и зарубежной литературы. Объем выполненных исследований достаточен для решения поставленных задач и получения достоверных результатов. Диссертация иллюстрирована достаточным количеством рисунков и таблиц, которые в полной мере отражают ключевые и наиболее важные результаты исследования.

По результатам диссертационной работы опубликовано 15 научных работы, в том числе 9 статей в журналах и изданиях из перечня рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Основные результаты настоящих исследований неоднократно докладывались на представительных региональных, федеральных и международных конференциях.

Таким образом, достоверность и обоснованность результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Лузиной С.В. не вызывает сомнений.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании научно-проблемной комиссии по кардиологии и терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Результаты работы представлены и обсуждены на съезде терапевтов Пермского края (2014); научной сессии Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера (2014); II международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 2014); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы здоровья и профессионального долголетия работников железнодорожного транспорта и водителей транспортных средств» (Пермь, 2015); научной сессии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (Пермь 2015, 2016); VI-ой и VII-ой Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Пермь, 2015, 2016); Межрегиональной дорожной научно-практической конференции Свердловской дирекции здравоохранения (Екатеринбург, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы здоровья и профессионального долголетия работников железнодорожного транспорта и водителей транспортных средств» (Пермь, 2018); Межрегиональной научно-практической конференции Уральского федерального округа (Ханты-Мансийск, 2018); 1-й Всероссийской железнодорожной терапевтической конференции (Москва, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции (Тюмень, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции (Пермь, 2019); 15-м Российском Национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Самара, 2019).

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Представленный для отзыва ведущей организации автореферат достаточно полно отражает содержание работы, сохраняет структуру и логику изложения материала.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертация Лузиной Светланы Владимировны «Клинико-патогенетическая характеристика формирования фенотипа коморбидности

артериальной гипертонии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников локомотивных бригад» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а именно: п. 1. «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний»; п. 2. «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований»; п. 5. «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Оценка структуры диссертации и содержания работы

Структура диссертации соответствует достижению поставленной в работе цели и позволяет оценить роль факторов трудового процесса у работников локомотивных бригад в формировании коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с выделением ведущего фенотипа коморбидности.

Диссертация объемом 159 страниц машинописного текста написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных лиц и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список литературы содержит 218 отечественных и 73 зарубежных источника. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 32 таблицы, 22 рисунка и 2 схемы, характеризуется ясностью и логичностью изложения, грамотным литературным языком.

Во **введении** отражены актуальность, цель и задачи исследования; научная гипотеза; научная новизна и практическая значимость; специальность, которой соответствует диссертация; положения, выносимые на защиту; личный вклад автора в исследование; данные об апробации работы; внедрение в практику; объём и структура диссертации; степень достоверности результатов исследования.

В **первой главе** отражена актуальность избранной темы, отмечена высокая частота коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны как производственно-обусловленной патологии. Показаны общие патогенетические механизмы их развития, особенно в условиях воздействия вредных и опасных производственных факторов у работников железнодорожного транспорта. Обсуждены роль эндотелиальной дисфункции в развитии воспалительно-деструктивных изменений сердечно-сосудистой системы, а также значение психологического статуса работников в формировании данной коморбидности.

Вторая глава диссертации посвящена подробной характеристике обследуемых работников железнодорожного транспорта и методов исследования. В главе представлены дизайн работы, объект исследования, его этапы, стаж работы (экспозиции комплекса факторов трудового процесса и условий труда) не менее 10 лет. Все группы были сопоставимы по возрасту и профессиональному стажу. Представлено клинико-лабораторное обследование работников и разработан алгоритм диагностики пациентов с коморбидной патологией. Клиническое обследование работников проводилось в рамках, определённых приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н, приказом Минздравсоцразвития от 19 декабря 2005 № 796 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой» и выполнения расширенных клинических обследований в условиях ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД - Медицина» г. Пермь. Для уточнения

психоэмоционального статуса проведено психометрическое тестирование с использованием шкалы тревоги Стилбергера-Ханина и теста САН. Отдельный раздел главы посвящен описанию клиничко-функциональных и инструментальных методов исследования, методов определения титра антител к *Helicobacter pylori*, дисфункции эндотелия, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, цитокина MCP-1 и С-реактивного белка-сверхчувствительного, а также статистической обработки полученных результатов.

Главы диссертации, отражающие результаты собственных исследований, соответствуют поставленным задачам.

В третьей главе проанализирована структура заболеваемости и психоэмоциональный статус работников локомотивных бригад. Установлено, что за 3-летний период наблюдения в структуре заболеваемости у работников ОАО РЖД отмечено преобладание заболеваемости органов дыхания, костно-мышечной системы, органов кровообращения и пищеварения. Анализ результатов психологических методов исследования свидетельствует о преобладании в коморбидной группе пациентов показателей личностной и ситуационной тревожности с более высокими значениями среди работников, имеющих эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Четвертая глава посвящена клиничко-лабораторным особенностям коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Установлено, что в этой группе преобладали работники более старшего возраста ($50,8 \pm 1,7$ г.), с минимальными клиническими проявлениями заболевания, удлинением сроков рубцевания эрозивно-язвенных дефектов на $6,1 \pm 1,3$ дней, по сравнению с изолированным течением патологии, более низкой частотой выявления *Helicobacter pylori* (58 %), с тенденцией к снижению систолического и диастолического артериального давления в ночное время, пульсового артериального давления в течение суток, а также повышением уровня маркеров неспецифического

воспаления (моноцитарного хемоаттрактантного протеина, эндотелина-1 и С-реактивного белка сверхчувствительного).

В пятой главе представлено формирование метаболических модулей на основе корреляционных отношений в изучаемых группах пациентов. Исследованы корреляционные связи в группе сравнения с формированием физиологического модуля, в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при формировании воспалительного модуля, в группе лиц с артериальной гипертензией при формировании дисметаболического модуля и в группах работников с артериальной гипертензией и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны с формированием дисциркуляторно-воспалительного модуля как фенотипа коморбидности. Разработаны мультифакторная модель, позволяющая выявить коморбидную патологию на доклинической стадии заболевания, алгоритм диагностики и тактики ведения коморбидных состояний у работников локомотивных бригад. С целью выявления коморбидного состояния разработано 2 алгоритма ведения пациентов с изолированным эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и с изолированной артериальной гипертензией.

В заключении обсуждаются результаты исследований. Отличительной особенностью развития коморбидности на фоне длительно действующего комплекса факторов трудового процесса, присущего работникам локомотивных бригад, являются эндотелиальные нарушения и коррелирующие с ними уровни маркеров воспаления. При коморбидном течении артериальной гипертензии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны существенный вклад в патогенез заболеваний обеспечивают системное воспаление и нарушением функций сосудистого эндотелия. Установленные патофизиологические фенотипы заболеваний позволяют прогнозировать развитие коморбидности при наличии изолированного процесса. Автором сформулировано 6 выводов, соответствующих поставленным задачам. По результатам исследования

сформулированы практические рекомендации. Список терминологических сокращений оформлен в соответствии с требованиями, список литературы состоит из 291 источника, оформленных в соответствии с требованиями ГОСТа. В конце диссертации представлены 4 приложения.

Принципиальных замечаний по выполненному исследованию нет.

Вопросы:

1. Чем можно объяснить более низкие значения САД и ДАД в ночные часы, а также пульсового АД в течение суток у работников с коморбидной патологией по сравнению с лицами, имеющими изолированную АГ?

2. Каковы патофизиологические механизмы повышения маркеров неспецифического воспаления среди работников, имеющих коморбидную патологию?

Заключение. Диссертация Лузиной Светланы Владимировны на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны работников локомотивных бригад», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности внутренние болезни – 14.01.04, является законченной научно-квалификационной работой, где дано решение актуальной научной задачи внутренних болезней – прогнозирование формирования коморбидности в группе обследуемых пациентов.

Диссертационная работа Лузиной Светланы Владимировны по актуальности исследования, методическому обеспечению, научной новизне, теоретической, диагностической и практической значимости соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04– Внутренние болезни.

Отзыв составлен согласно запросу Ученого секретаря диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «НГМУ» (протокол № 5 от 29 ноября 2019 г.).

Отзыв составлен:

Заведующим кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

Шпагина Любовь Анатольевна

Подпись д.м.н., профессора Л.А. Шпагиной удостоверяю
Начальник управления организации и координации работы диссертационных и ученых советов,
д.м.н., профессор

Осипенко Марина Федоровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «НГМУ») 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.
Тел. +7 (383) 222 32 04; +7 (383) 770-190.
e-mail: mkb-2@yandex.ru, <http://www.ngmu.ru>