

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Живолупова Сергея Анатольевича о научно-практической ценности диссертационной работы Бахтеревой Елены Владимировны «Компрессионные периферические невропатии верхних конечностей: роль производственных факторов, ранняя диагностика и лечение», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда

Актуальность темы диссертационной работы

Заболевания периферической нервной системы (ЗПНС) представляют собой одну из самых актуальных проблем современной неврологии по частоте встречаемости и инвалидизации (7-10% в структуре причин временной нетрудоспособности в России) в виду многофакторной этиологии, включающей немодифицируемые (женский пол, возраст, генетическая детерминированность) и модифицируемые (производственные факторы, метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, остеоартроз лучезапястных суставов) факторы риска.

Среди производственных факторов риска (ПФР) выделяют локальную и общую вибрацию, переохлаждение, физическое перенапряжение и длительное статическое напряжение. Несмотря на высокую распространенность в популяции, диагностика «профессиональных» ЗПНС носит несистемный характер; а существующие на данный момент нормативно-методические документы, регламентирующие вопросы охраны труда и здоровья работников в части оценки и управления профессиональными рисками, вызывают значительное количество вопросов при их практической реализации. Более того многофакторная этиология, неспецифичность клинических проявлений на ранних стадиях ЗПНС создают сложности при изучении влияния производственных факторов на их развитие и разработке программ индивидуальной медицинской профилактики.

Все вышесказанное обосновывает актуальность темы диссертации.

Достоверность и научная новизна результатов исследования.

Результаты диссертации, теоретические положения и выводы являются достоверными ввиду высокой репрезентативности выборки: проведено поперечное клинико-эпидемиологическое исследование в условиях периодических медицинских осмотров для определения распространенности ЗПНС верхних конечностей и количественной оценки профессиональных и непрофессиональных рисков у 1060 работающих в различных условиях труда на ведущих предприятиях Свердловской области (средний возраст обследованных составил $42,0 \pm 9,2$ года, средний стаж – $21,8 \pm 9,4$ года); в продольном проспективном исследовании в условиях клиники проведена идентификация клинических форм ЗПНС верхних конечностей у 725 больных с длительностью заболевания от 1 года до 12 лет; в открытом простом слепом рандомизированном исследовании эффективности лечения многоуровневых ЗПНС верхних конечностей для отработки лечебных комплексов обследовано 300 больных в условиях НПО «Клиника неврологии».

На основании результатов диссертационного исследования создан единый реестр, включавший 60 основных параметров (биометрические, клинические, эпидемиологические). Среди исследованных ПФР выделены основные: локальная вибрация, физическая статическая нагрузка, физическая динамическая нагрузка, фториды (фтор), шум, курение, повышенный (выше 25) индекс массы тела. В частности, выявлен аддитивный эффект воздействия локальной вибрации и фторидов (относительный риск $RR = 3,20$), синергетическое действие статического и динамического физического перенапряжения (относительный риск $RR = 2,65$) на распространенность синдрома запястного канала. Кроме этого получены данные о повышении риска развития ЗПНС верхних конечностей при наличии сопутствующей патологии: заболевания суставов верхних конечностей увеличивают риск их развития в 2,3 раза, бронхолёгочные заболевания – в 1,8 раза, артериальная гипертензия – в 1,3 раза.

Для разработки диагностического алгоритма и создания математической модели прогнозирования развития ЗПНС у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда (на примере синдрома запястного канала), проведено исследование невральной проводимости (обследовано 112 запястий на аппарате Nicolet Vicing Quest, фирма «Nicolet») по волокнам срединного нерва в условиях искусственной компрессии (турникетного теста) у 56 пациентов; при этом чувствительность данной модели составила 71%, а специфичность - 70,5%.

Всех 300 пациентов, разделенных на шесть основных и одну контрольную группу, которые были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести клинических проявлений и сопутствующей патологии, после проведения курса лечения наблюдали в течение от 9 месяцев до 6 лет по результатам телефонных опросов, амбулаторных визитов и повторных госпитализаций. Сравнивали изменения клинических признаков, частоту повторных госпитализаций, обострение болевого синдрома.

Статистический анализ полученных результатов проведен на высоком научно-методическом уровне: для анализа ФР использовали однофакторные и двухфакторные таблицы описательной статистики (модуль ANOVA статистического пакета Statistica for Windows), а статистическую значимость эффекта определяли путем расчета 95%-го доверительного интервала (ДИ); для оценки влияния непрерывных ФР (возраст, стаж работы, индекс массы тела) использовали логистическую регрессию. При изучении двухфакторных эффектов определяли тип комбинированного (совместного) действия двух факторов: аддитивность, синергизм и антагонизм. Для построения прогностических моделей использовали дискриминантный анализ (метод Фишера). Для изучения возможных взаимосвязей между самими факторами риска использовали методы таблиц сопряженности признаков и корреляционный анализ (коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена). Для статистического анализа клинической эффективности лечебных комплексов применяли параметрические (t-тест для сравнения средних, тест Колмогорова-

Смирнова) и непараметрические (критерии Манна-Уитни, метод Краскала-Уоллиса) методы статистики. Для установления связи рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена (пакет прикладных программ «SPSS 14.0»).

Научная новизна диссертационного исследования очевидна. Автором впервые по результатам многофакторного анализа клинико-эпидемиологического обследования работающих в неблагоприятных производственных условиях разработан комплексный подход к идентификации и количественной оценке профессиональных и непрофессиональных факторов риска развития ЗПНС верхних конечностей.

На основании многофакторного анализа получены научно обоснованные данные о приоритетных производственных факторах риска развития ЗПНС верхних конечностей у работающих в различных условиях труда для последующей разработки мероприятий по их устранению, направленных на профилактику и снижение заболеваемости.

Впервые на основании комплексной оценки экзогенных (условия труда) и эндогенных факторов риска (индивидуальные параметры, сопутствующая патология) разработана прогностическая модель развития ЗПНС с использованием расчета интегрального и дифференциального индивидуального показателей, позволяющая формировать и проводить мероприятия их первичной и вторичной профилактики.

На основании клинико-нейрофизиологических исследований в условиях искусственной компрессии срединного нерва разработана и научно обоснована методика ЭНМГ-мониторирования, позволяющая осуществлять раннюю диагностику ЗПНС верхних конечностей, формировать группы диспансерного наблюдения и проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Получены данные об эффективности (составила 90,5%, а стойкость сохранения эффекта отмечена в течение 10,2 месяцев) и безопасности нового комбинированного фармакофизиотерапевтического лечебного комплекса с использованием локальной инъекционной периневральной терапии

ипидакрином с последующей селективной электронейромиостимуляцией пациентов с ЗПНС верхних конечностей.

Научная и практическая значимость работы.

Диссертационное исследование, проведенное Бахтеревой Еленой Владимировной, имеет важное научное и практическое значение для углубления современных представлений о патогенезе профессиональных ЗПНС.

Полученные данные о повышенных рисках развития ЗПНС верхних конечностей у лиц, работающих в условиях воздействия физического перенапряжения, локальной вибрации и токсического действия фторидов, будут способствовать снижению заболеваемости за счет их раннего выявления и своевременного лечения.

Результаты исследования позволили разработать концептуальную модель ранней диагностики, наблюдения и реабилитации пациентов с ЗПНС верхних конечностей, основанную на активном взаимодействии первичного врачебного звена (предварительные и периодические медицинские осмотры, амбулаторный прием) и специализированного неврологического центра с привлечением смежных специалистов (гинекологов, нейрохирургов, эндокринологов, реабилитологов). В частности для выявления больных и формирования групп риска развития ЗПНС верхних конечностей в условиях первичных медицинских осмотров рекомендовано проведение ЭНМГ исследования с оценкой показателя «латенция» и его динамическое мониторирование.

Впервые разработана, апробирована и внедрена в практическое здравоохранение, высокоэффективная методика комбинированного воздействия локальной инъекционной перинеуральной терапии ипидакрином и селективной электронейромиостимуляции у больных с ЗПНС верхних конечностей, которая предлагается для включения в образовательные программы для врачей и пациентов. Саногенетическая направленность разработанного нового комплекса лечения позволяет добиться длительных ремиссий и повышения качества жизни этой категории больных. А ожидаемый предотвращенный экономический ущерб за счет внедрения разработанной

ранней диагностики и лечения синдрома запястного канала оценивается в сумме 387,8 млн. рублей в год; экономическая эффективность достигает размера 1,33 рубля предотвращенного экономического ущерба на каждый рубль затрат. Причем высокая экономическая эффективность достигается, прежде всего, за счет повышения результативности лечения относительно «традиционных» методов почти в 1,25 раза.

Таким образом, полученные в работе данные и разработанные методики диагностики и лечения ЗНПС имеют несомненную практическую значимость как для текущих потребностей системы оказания медицинской помощи больным данного профиля, так и для дальнейшего развития фундаментальных исследований в данной области.

Объем, структура, содержание и оформление диссертационной работы.

Работа изложена на 347 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, 7 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 123 отечественных и 218 иностранных источников, а также включает 67 таблиц и 27 рисунков.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, данные об апробации результатов. Основные результаты исследований и положения диссертации изложены в 78 публикациях, в том числе, 30 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, и 4 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, а также получено 3 патента на изобретения.

В первой главе представлен обстоятельный обзор научной литературы, вполне достаточный по объему и анализу научных публикаций по представленной проблеме с преимущественным использованием литературных источников за последние 5 лет. Бахтерева Е. В. отразила актуальные представления о клинической феноменологии, этиологии, патогенезе и вариантах течения

ЗПНС. В результате обобщения роли различных патогенетических факторов развития ЗПНС, автор пришел к выводу о потенциально высокой значимости профессионального воздействия в инициации патологических процессов в периферической нервной системы; а синтез полученных в процессе обзора литературных данных позволил обосновать необходимость изучения влияния производственных факторов риска на развитие данной патологии, что позволит создать и внедрить мероприятия по профилактике ее развития у работающих в неблагоприятных условиях труда.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, подробно указываются критерии включения и исключения больных в исследование, представлен перечень использованных комплексов эпидемиологических, физиолого-эргономических, гигиенических, клинических и функциональных методов исследований с алгоритмом интерпретации результатов, что позволяет реализовать цель и задачи исследования. Применено расширенное трехэтапное исследование. В общей сложности обследовано 725 больных, а благодаря комплексной методологии исследования стало возможным представить интегральную характеристику патогенеза и рационального лечения ЗПНС верхних конечностей.

В третьей главе представлены результаты эпидемиологического исследования ЗПНС у работающих в горнодобывающем и металлургическом производстве по данным периодических медицинских осмотров, кроме этого определены наиболее распространенные ПФР: шум (53,2% работников), фтор (44,9% работников) и локальная вибрация (36,3% работников). Выявлено, что с увеличением стажа работы в условиях воздействия локальной вибрации, физических перегрузок, токсического воздействия фторидов распространенность синдрома запястного канала (СЗК) достоверно возрастает. При корреляционном анализе выявлена сильная взаимосвязь дизестезий верхних конечностей с физической динамической и статической нагрузкой, локальной вибрацией (коэффициенты корреляции 0,323, 0,326, 0,266).

Результаты проведенного исследования показали значимость коморбидности в оценке влияния ПФР на общий профиль здоровья и распространенность СЗК, в частности (увеличение у людей, работающих в условиях ПФР больше 10 лет и старше 40-49 лет, с отягощенным анамнезом- заболевания суставов верхних конечностей, артериальная гипертензия).

По результатам исследования осуществлено математическое прогнозирование развития ЗПНС верхних конечностей на основании расчета индивидуального профессионального показателя риска на примере СЗК.

Четвертая глава посвящена анализу клинических особенностей 300 больных с ЗПНС верхних конечностей; в частности выявлено преобладание многоуровневого и сочетанного поражения (50,3% случаев). При этом течение заболевания в 87,6% случаев носило рецидивирующий характер, а средняя частота обострений составила 3-4 раза в год.

В пятой главе проведен анализ результатов нейрофизиологического исследования нервов верхних конечностей у 725 человек, что позволило выделить группы больных с преимущественно сенсорным, преимущественно моторным или смешанным типом поражения. В качестве критериев разделения на группы оценивали амплитуду, площадь М-ответа и сенсорного ответа, латентность, СПИ по сенсорным и моторным волокнам. Для аксонопатии определяющими были снижение амплитуды и изменение площади М-ответа и сенсорного ответа. Для демиелинизирующего процесса принимались во внимание удлинение латентности, снижение скорости проведения импульса по моторным и/или сенсорным волокнам, изменение показателей F-волны. Аксонально-демиелинизирующие нейропатии характеризовались сочетанием перечисленных критериев. Выявленные данные позволили сформировать диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на патологию периферической нервной системы с определением дальнейшей лечебной тактикой, а использование дополнительной провокационной пробы искусственной компрессии при ЭНМГ-мониторировании расширяет диагностические возможности метода для раннего выявления синдрома запястного канала, а также позволяет прогнози-

вать развитие и течение заболевания. Математический анализ (T-test for Dependent Samples) показал, что в первой группе среднее значение изучаемого показателя (латенция по двигательным волокнам, в норме меньше 3,5 мс) до воздействия равно 2,99; после воздействия 3,09. В результате установлена статистически значимая связь изменения латенции и жалоб на дизестезии верхних конечностей, что является проявлением начальных нарушений дисперсии скоростных характеристик проведения по моторным волокнам и формированием нейропатий. Поэтому наличие жалоб и изменения показателя латенции является основанием включения пациентов в группу риска по развитию нейропатий, даже при условии нормальных показателей скорости проведения импульса и амплитуды М-ответа.

В шестой главе представлена комплексная оценка эффективности разработанных лечебных комплексов в восстановительной терапии компрессионных периферических невропатий. В ходе проведенного исследования выявлено достоверное улучшение функций нерва и электронейромиографических показателей преимущественно по чувствительным нервным волокнам. Применение ипидакрина у пациентов первой, второй групп показало достоверную положительную динамику амплитуды сенсорного и моторного ответов, а также СПИ по сенсорным волокнам, что указывает на активацию аксонального транспорта, восстановление функционирования компримированного нерва. Полученные результаты во многом обусловлены влиянием ипидакрина и селективной ЭНМС на основные этапы нервно-мышечной передачи. Данные сдвиги показателей ЭНМГ косвенно свидетельствуют о резервных возможностях нервных волокон и могут быть использованы для определения прогноза консервативного лечения, либо необходимости оперативного вмешательства. Положительную динамику амплитуды и СПИ по срединным нервам можно расценивать как прогностически благоприятный признак для дальнейшего консервативного лечения.

Отдаленные результаты лечения проанализированы у 252 человек. Период наблюдения составил от 9 мес до 6 лет. Показана достоверно более длительная продолжительность ремиссии у пациентов первой группы после курса лечения ипидакрином методом локальной перинеуральной терапией с последующей процедурой ЭНМС до 10,2 месяцев, сохранение положительного клинического эффекта в течение 8,5 месяцев, редкие обострения до 0,3 в год. Отмечено, что повторные курсы терапии каждые полгода приводят к пролонгации лечебного эффекта и дальнейшего периода ремиссии.

Седьмая глава посвящена оценке экономической эффективности снижения риска развития ЗПНС у работающих в металлургической промышленности; при этом выявлено, что ожидаемый предотвращенный экономический ущерб в результате внедрения технологий и методов ранней диагностики и лечения может достигнуть 387,8 млн рублей.

В заключение диссертационного исследования автор на основании изучения факторов риска развития ЗПНС подходит к обоснованному выводу, что воздействие физических статических и динамических перегрузок, локальной вибрации и фторидов достоверно увеличивает распространенность синдрома запястного канала до 56% (в контрольной группе – 17%, $p < 0,05$); также как увеличение стажа после 10 лет с 5% до 33,9% и возраста – с 3,1% до 26,9% ($p < 0,05$). При этом физические динамические и статические перегрузки увеличивают риск развития ЗПНС в 2,6 раза, локальная вибрация, превышающая ПДУ, – в 2,2 раза, фториды – в 1,7 раза.

Полученные результаты представлены в работе последовательно, диссертация характеризуется внутренней логикой. Достоверность результатов диссертационной научной работы обеспечена достаточной численностью участников исследования, подробным клиническим осмотром пациентов, высокой информативностью использованных методик. Все полученные данные квалифицированно обсуждены в контексте последних достижений смежных отечественных и зарубежных исследований. Аналитическая обработка и обобщение полученных данных проведены строго в соответствии с

установленными статистическими закономерностями и законами формальной логики и, при этом, отличаются высоким уровнем креативности. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии со стандартами, содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертации и автореферата Бахтеревой Е. В. оформлены в соответствии с принятыми стандартами (ГОСТ), изложены последовательно и логично, грамотным литературным языком. В работе встречаются отдельные орфографические и стилистические неточности. Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Насколько уместно считать цервикальную радикулопатию или плечевую плексопатию синдромами в структуре невропатий верхних конечностей?
2. Почему в Вашей работе все клинические формы ЗПНС рассматриваются как компрессионные в то время как синдром карпального канала считается одним из ярчайших примеров компрессионно-ишемических невропатий?
3. Каким образом Вы осуществляли дифференциальную диагностику цервикальных радикулопатий и плечевых плексопатий?
4. Что означает фраза «Для создания математической модели прогнозирования ранней диагностики компрессионных повреждений нервов», представленная на 11 стр. автореферата?

Представленные вопросы не умаляют ценности диссертации, а подчеркивают интерес к ней.

Заключение

Диссертационное исследование Бахтеревой Елены Владимировны «Компрессионные периферические невропатии верхних конечностей: роль производственных факторов, ранняя диагностика и лечение», представленное на со-

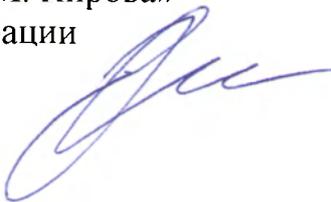
искание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, характеризующие патогенез, диагностику и лечение профессиональных заболеваний периферической нервной системы, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение.

Диссертация Бахтеревой Е. В. имеет существенное теоретическое и практическое значение и в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

«29» июня 2017г

 С.А. Живолупов

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
E-mail: peroslava@vandex.ru
Телефон: 89219394983

Подпись С.А. Живолупова заверяю.

