

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Валеевой Эльвиры Тимерьяновны на диссертационную работу Протасовой Елены Николаевны на тему: «Клинико-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией и способы их коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Протасовой Е.Н. посвящено актуальной проблеме изучения отдаленных последствий воздействия промышленных ядов на здоровье работников. Центральное место в работе занимает анализ влияния профессиональной хронической ртутной интоксикации на архитектуру ночного сна, которая играет ключевую роль в поддержании здоровья. В этой связи представляется важным выявление особенностей нарушений структуры сна у лиц с хронической нейроинтоксикацией для научного обоснования подходов к их своевременной диагностике и эффективной коррекции.

Металлическая ртуть является промышленным ядом с преимущественно нейротоксическим действием. Она вызывает поражение нейронов неспецифических структур среднего мозга, лимбической системы и ретикулярной формации, которые регулируют эмоционально-поведенческие реакции, организацию кратковременной и долговременной памяти, а также цикл «сон–бодрствование». Развитие органических повреждений в центральной и периферической нервной системе при хронической интоксикации приводит к прогрессированию инсомнических расстройств [Ллахман О.Л. и соавт., 2014]. Несмотря на доказанную опасность, ртуть продолжает использоваться в ряде отраслей промышленности [Ильченко И.Н., 2015; Steckling N. et al., 2017], что обуславливает сохраняющуюся медико-социальную значимость проблемы.

В последние десятилетия арсенал диагностики инсомнии существенно расширился: к субъективным жалобам пациентов добавились современные объективные методы оценки сна. Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 12 до 25% лиц без серьезных коморбидных заболеваний отмечают у себя нарушения сна, тогда как среди пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией нарушения сна выявляются более чем в 99% случаев [Андреева О.К., 2007]. В настоящее время установлено, что инсомния наносит значительный экономический ущерб, формирующийся за счет прямых и косвенных затрат, обусловленных ее негативными последствиями. Наряду с этим, патофизиологические

механизмы инсомнии остаются недостаточно изученными, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований.

Именно такие аспекты, как оптимизация научно-методических подходов к анализу и оценке влияния техногенных химических веществ на формирование и прогрессирование нарушений сна у лиц в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации, а также разработка лечебно-профилактических мероприятий для коррекции нарушений сна у данной группы пациентов обосновывают необходимость данного исследования.

Обоснованность и достоверность результатов, выводов и заключения соискателя, сформулированные в диссертации

Достоверность и новизна, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы Протасовой Е. Н. определяется комплексным подходом выполнения, применением современных информативных клинико-диагностических, инструментальных, лабораторных и математико-статистических методов исследований, достаточным объёмом первичного материала, разнообразием научных данных.

Работа основана на анализе комплекса клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов с нарушениями сна токсического и нетоксического генеза. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы отражают логику построения работы, адекватны цели и поставленным задачам исследования, обоснованы статистически доказательным объемом первичного материала. Представленные рекомендации аргументированы и полностью следуют из полученных результатов исследования.

Новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе диссертационного исследования диссертантом выявлены особенности нарушений цикла «сон – бодрствование» у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, проявляющиеся инсомническими расстройствами и нарушением дневного бодрствования. С помощью полисомнографического анализа установлено, что инсомния имела смешанный характер и сопровождалась развитием пресомнических, интрасомнических и постсомнических нарушений.

Доказано, что при хронической ртутной интоксикации вовлеченность в патологический процесс лимбико-ретикулярных, стволово-гипоталамических и экстрапирамидных структур головного мозга

сопровождается более выраженными расстройствами цикла «сон – бодрствование» по сравнению с пациентами, предъявляющими жалобы на нарушения сна и не имеющими контакта с токсическими производственными факторами.

Впервые показано, что эмоционально-волевые расстройства в рамках хронической ртутной интоксикации ассоциированы с выраженной дезорганизацией архитектуры ночного сна в виде нарушения инициации и поддержания сна (продолжительная латентность сна, увеличение бодрствования внутри сна) и снижения его восстановительной функции (дефицит медленноволнового сна).

У пациентов с хронической профессиональной ртутной интоксикацией установлена связь между выраженными диссомническими нарушениями и снижением функциональной активности нейронов головного мозга, объективно подтвержденными полисомнографией и исследованием когнитивных вызванных потенциалов. Научная новизна заключается в определении вклада диссомнии в когнитивный дефицит при данной патологии.

На основе выполненных исследований впервые выявлены критерии диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией: увеличение времени засыпания; повышенный уровень реактивной тревожности, депрессии и астенического состояния.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведённые исследования позволили научно обосновать представление диссомнических проявлений как части синдромального диагноза при хронической ртутной интоксикации и разработать критерии ранней диагностики нарушений сна, связанных с данной патологией.

Выявленные клинико-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией позволяют проводить дифференцированные лечебно-профилактические мероприятия в клинической практике врачей - профпатологов.

По результатам работы подготовлены методические рекомендации «Метод диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией». Получен патент на 1 изобретение. Материалы диссертации используются в учебном процессе образовательного центра ФГБНУ ВСИМЭИ и лечебно-диагностической практике 3 медицинских организаций.

Оценка содержания диссертации и её завершённости

Диссертационная работа написана в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК. Диссертация изложена на 158 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 246 работ: 161 отечественных и 85 зарубежных авторов, приложения. Работа содержит 21 таблицу и 8 рисунков, иллюстрирующих полученные результаты и достоверность их отличия.

Цель представленной научной работы заключается в выявлении клинико-диагностических особенностей нарушений структуры сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией для научного обоснования основных подходов к их эффективной коррекции. Для достижения поставленных целей автором сформулированы и решены 4 задачи. Положения выносимые на защиту обосновывают концептуальную основу диссертации, отражают всю суть исследования и состоят из трех пунктов.

В первой главе представлен литературный обзор, который дает возможность ознакомиться с данными отечественной и мировой литературы, отражающими причины и механизмы развития инсомнии в общей популяции. Проанализированы работы, отражающие влияние ртути на здоровье работников, включая постконтактный период хронической ртутной интоксикации, сопровождающийся развитием органического поражения центральной нервной системы и прогрессированием инсомнических расстройств.

Вторая глава отразила дизайн исследования, состоящего из 4 последовательных этапов с использованием клинических, нейропсихологических, нейрофизиологических, биохимических и ультразвуковых методов обследования. Для выявления особенностей нарушения сна были сформированы 2 группы пациентов с нарушениями сна (при хронической ртутной интоксикации, а также обследуемых, не имевших контакта с токсическими производственными факторами), набрана группа контроля, включавшая лиц сопоставимого пола и возраста, не страдающих инсомнией. Для оценки информативности исследования на каждом этапе выполнялась обработка материала математико-статистическими методами.

Третья глава представила анализ функционального состояния центральной нервной системы у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации и продемонстрировала отсутствие у

них выраженной соматической патологии, способной усугублять течение инсомнии.

Предположения, что пациенты в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации имели более тяжелую форму нарушений сна по сравнению с пациентами, не контактирующими с токсическими производственными факторами, подтвердили с помощью субъективных и объективных методов исследования. Были установлены клинические особенности расстройств цикла «сон-бодрствование» у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, заключающиеся в преобладании пре- и интрасомнических расстройств, а также нарушении дневного бодрствования.

Было установлено статистически значимое преобладание степени выраженности инсомнических расстройств у пациентов с хронической ртутной интоксикацией по данным полисомнографического исследования в виде более выраженного снижения общего времени сна и индекса эффективности сна, увеличения латентного периода 1-й стадии сна, времени бодрствования внутри сна и количества активаций.

Анализ показателей ЭЭГ в обследуемых группах выявил более выраженную дезорганизацию биоэлектрической активности мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией. Доминирующая частота ритмов ЭЭГ у данных лиц соответствовала низкочастотному спектру патологических ритмов Δ - и θ -диапазона, что характеризовало степень выраженности функциональных изменений центральной нервной системы. Исследование когнитивных вызванных потенциалов головного мозга также подтвердило связь выраженности инсомнических нарушений с функциональной активностью коры. Снижение амплитуды и увеличение латентности когнитивных вызванных потенциалов (P300), установленное, у лиц с нарушениями сна, указало на снижение у них объема оперативной памяти и процессов направленного внимания, более выраженное у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь количественных параметров полисомнографического исследования с представленностью ритмов на ЭЭГ и выраженностью когнитивной дисфункции по данным исследования КВП. Показано, что у лиц в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации сочетание повышенной двигательной активности и снижения представленности медленного сна может угнетать синаптическую пластичность префронтальной коры, усугубляя нарушения памяти и внимания. Этот механизм был связан с органическим повреждением медиальных церебральных структур и сбоям таламо-кортикальных связей.

В ходе анализа особенностей психоэмоциональной сферы у лиц в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации выявлены высокие показатели реактивной и личностной тревожности, уровня депрессии и астенического состояния. Установленные корреляционные зависимости между показателями, характеризующими структуру сна и психологическим статусом, подтверждали взаимосвязь степени выраженности полисомнографических характеристик от состояния эмоционально-волевой сферы.

На основании результатов исследования состояния липидного обмена и выраженности атеросклеротических изменений, автор пришёл к заключению, что наличие и выраженность диссомнии у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации патогенетически связаны с токсическим поражением центральной нервной системы.

Обобщив клинико-нейрофизиологические и нейропсихологические исследования, установлено, что сочетание высокого уровня реактивной тревожности с увеличением времени засыпания и снижением представленности глубоких стадий медленного сна, является причиной ухудшения качества сна и дневной сонливости в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

В четвёртой главе автором определена совокупность специфичных нейрофизиологических и психологических показателей, позволившая с высокой степенью точности проводить диагностику и отбор работников в группу риска развития хронической ртутной интоксикации за счёт дифференцирования нарушений сна. В результате дискриминантного анализа было получено четыре информативных диагностических критерия, при которых точность диагностики была очень высокой (98,5%): увеличение латентного периода сна, высокие уровни тревожности, депрессии и астенического состояния.

Пятая глава посвящена изложению результатов применения схем терапии нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Доказано, что применение терапевтической схемы, включающей мелаксен и тразодон, у пациентов с хронической ртутной интоксикацией приводит к положительной динамике как субъективных, так и объективных параметров и является наиболее эффективной для коррекции нарушений сна с учетом этиологического фактора и механизма их развития. К субъективным улучшениям относится редукция жалоб, повышение интегральной оценки качества сна по данным опросников и оптимизация показателей психологического

тестирования. Объективная регистрация положительных сдвигов осуществлялась с помощью полисомнографии (ПСГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ) и анализа когнитивных вызванных потенциалов Р300.

Полученные полисомнографические данные убедительно свидетельствуют, что после применения первой схемы терапии наблюдалось увеличение глубины и продолжительности сна, улучшение его физиологической структуры и качества. Одним из важнейших результатов исследования явилось доказательство того, что на фоне лечения нарушений сна у пациентов с ХРИ положительная динамика показателей ЭЭГ и КВП Р300 свидетельствовала в пользу более качественного распознавания стимулов, запоминания и облегчения мыслительных процессов, связанных с принятием решения.

Заключение посвящено обсуждению и обобщению полученных результатов. Проведённые комплексные исследования позволили расширить представление об особенностях развития и клинического течения диссомнического синдрома, и его влияния на когнитивную функцию у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Выводы, сформулированные автором, адекватны поставленной цели и задачам исследования, полностью следуют из полученных результатов.

Практические рекомендации, представленные в заключительной части диссертационной работы, являются конкретными, направленными на профилактику профессионального риска здоровью и совершенствование нормативной документации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

Основные результаты выполненных исследований диссертационной работы отражены в научных публикациях. Опубликовано 11 работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научно-практических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для защиты по специальности 3.2.4. Медицина труда, 8 работ в журналах, индексируемых в базах данных «Scopus», 1 патент, 1 методические рекомендации. Результаты работы неоднократно доложены и обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат по своему содержанию полностью отражает основные положения диссертации с сохранением структуры и последовательности изложения материала, оформлен в соответствии с требованиями п.25 «Положения о порядке присуждения учёных степеней».

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.4. Медицина труда; конкретные пункты – 6,7.

Замечания. Принципиальных замечаний нет. При общей положительной оценке работы при изучении возникли вопросы уточняющего характера, которые в порядке дискуссии целесообразно обсудить.

Вопросы, возникшие в процессе оппонирования.

1. Автором убедительно показана связь между хронической ртутной интоксикацией и изменениями архитектуры сна. Однако возникает вопрос: насколько выявленные изменения можно считать характерными для хронической ртутной интоксикации, а не следствием более распространенной соматической патологии (например, метаболических нарушений)? Каковы были критерии исключения сопутствующих заболеваний, способных влиять на сон, и как они применялись на практике?
2. Вы утверждаете, что полученные четыре информативных критерия диссомнии связанной с хронической ртутной интоксикацией – увеличение латентного периода сна, высокие уровни реактивной тревожности, депрессии и астенического состояния – являются специфичными для воздействия ртути. Могут ли эти же показатели встречаться и при других интоксикациях, при заболеваниях центральной нервной системы и других состояниях?

Заключение

Диссертационная работа Елены Николаевны Протасовой на тему: «Клинико-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией и способы их коррекции», является законченной научно-квалификационной работой. Решены основные задачи, которые имеют существенное значение для медицины труда и профилактической медицины.

По актуальности темы, новизне исследования и полученных результатов, обоснованности и достоверности научных положений и выводов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Протасовой Е.Н., соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями от 16.10.2024 № 1382, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник отдела медицины труда
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Уфимский научно-исследовательский институт
медицины труда и экологии человека»
доктор медицинских наук, доцент

Валеева Эльвира Тимерьяновна

Подпись д.м.н., доцента Э.Т. Валеевой заверяю

Ученый секретарь

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Уфимский научно-исследовательский
институт медицины труда и экологии человека»
к.б.н.

Бактыбаева Зульфия Булатовна

«29» декабря 2025 г.

450106, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, дом 94,
Тел.: +7(347)255-30-57; e-mail: oozr@mail.ru