

УТВЕРЖДАЮ:
Ректор ГБОУ ВПО
«Пермский государственный медицинский
университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ
профессор Корюкина Ирина Петровна



«14» июля 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации
Чачибая Заза Котеевича «Клинико-гемостазиологическая и
эндотелиальная характеристика вибрационной болезни в сочетании с
артериальной гипертензией», представленной на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальностям:
14.01.04 — внутренние болезни, 14.02.04 – медицина труда

1. Актуальность темы выполненной работы

Патология сердечно-сосудистой системы лидирует в общей структуре инвалидизации и смертности населения, которые остаются в России одними из самых высоких в мире. Первое место занимает артериальная гипертензия (АГ), наибольший темп заболеваемости которой наблюдается среди лиц в возрасте до 50 лет. Формирование заболевания у трудоспособного населения происходит под влиянием комплекса факторов, включающих и неблагоприятные условия труда.

Учитывая сложившуюся в РФ неблагоприятную медико-демографическую ситуацию, связанную со снижением численности трудовых резервов и с увеличением их возрастного ценза, проблема сохранения здоровья работающих становится одной из приоритетных.

Решение этой проблемы осуществляется в том числе и путём внедрения здоровье-сберегающих технологий.

Высокая значимость производственной вибрации как дополнительного фактора риска сосудистых поражений при АГ и ИБС у лиц трудоспособного возраста показана многочисленными исследованиями. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее чем у 50% больных вибрационной болезнью (ВБ).

В развитии сосудистых нарушений как при ВБ, так и при АГ, рассматриваются многофакторные изменения: нейрогуморальные и гормональные сдвиги, нарушение микрогемодикуляции и гипоксия, нарушения гемостаза, избыточная липопероксидация и формирование системных мембранопатий и др. Нарушение состояния эндотелия у больных ВБ является фактором, стимулирующим взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными факторами субэндотелия, усиленной выработкой маркеров системного воспаления, экскрецией в просвет сосуда протромбогенных и вазопрессорных веществ. Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса, системным гемостазом, определяют риск развития и прогрессирования сосудистых расстройств при различной патологии.

Вместе с тем, недостаточно изученным остается ряд вопросов, посвященных механизмам формирования и особенностям течения сосудистой патологии и системного гемостаза в ассоциации с полиморфизмов генов при ВБ в сочетании с АГ, что обуславливает необходимость изучения клинико-функциональных, эндотелиальных, гемостазиологических особенностей для оптимизации ранней диагностики сосудистых нарушений при ВБ в сочетании с АГ.

2. Связь с планом научных исследований

Диссертация Чачибая З.К. выполнена в соответствии с планом научных исследований Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 01200952282

3. Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Целью работы явилось изучение маркеров эндотелиальной дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза для оптимизации подходов к ранней диагностике сосудистых нарушений у больных ВБ в сочетании с АГ.

Для выполнения указанной цели автором адекватно поставлены задачи. Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих данную проблематику. Идеи базируются на анализе материалов собственных исследований, проведенных на базе ГБОУ ВПО «Новосибирский медицинский университет» Минздрава РФ.

Гигиеническая характеристика условий труда основана на данных санитарно-гигиенических характеристик условий труда.

Объем проведенного исследования достаточен для обоснования выводов, которые логично вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи. Это подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов, основных научных положений, выводов и рекомендаций.

На основании результатов диссертационного исследования автор выявил, что функциональное состояние эндотелия при ВБ в сочетании с АГ характеризуется преимущественным снижением уровня индуцибельной NO-синтетазы, повышением эндотелина -1, нарастанием уровня молекул адгезии

(sPECAM-1 и sVCAM-1) и sP-селектина в сочетании с усиленной выработкой фактора эндотелина-1, трансформирующего роста и фактора роста эндотелия сосудов, что способствует ремоделированию периферических сосудов.

Проведенное автором изучение полиморфизма генов показало, что у больных ВБ в сочетании с АГ эндотелиальная дисфункция ассоциирована с нарастанием частоты выявления полиморфных вариантов Т/Т гена эндотелиальной NO-синтазы, Т/Т- гена эндотелина-1, неблагоприятным вариантом аллелей Т/Т полиморфизма гена трансформирующего фактора роста и G/G- гена фактора роста эндотелия сосудов.

У больных ВБ в сочетании с АГ, в сравнении с изолированными вариантами АГ и ВБ, выявлены наиболее выраженные нарушения системного гемостаза (показателей тромбоцитарного фактора роста, тромбоспондина и α -2-макроглобулина) в условиях нарастания продуктов фибрина (фибронектина, фибринопептида А) и снижения активности плазминогена, что указывает на нарушения эндотелиально-сосудистых взаимодействий в системе гемостаза, с нарастанием изменений коагуляционного гемостаза и фибринолиза. В условиях сочетания ВБ с АГ выявлены неблагоприятные варианты полиморфизма генов: аллелей 4G/4G плазминогена типа 1, нарастание частоты встречаемости в аллелей А+В/А+В тромбоцитарного гликопротеина 1 β , ассоциированных с риском развития атеротромбогенных осложнений.

Полученные данные позволили выявить у больных ВБ в сочетании с АГ тесные обратные корреляционные взаимосвязи молекул NOS3(e) с частотой встречаемости варианта аллелей Т/Т NOS3(e), прямые - между уровнем эндотелина-1 и частотой встречаемости полиморфным вариантом Т/Т EDN1, фактором роста эндотелия сосудов с вариантом аллелей G/G VEGF и трансформирующего фактора роста β 1- с высокой частотой встречаемости типа аллелей Т/Т TGF- β , обратную связь между уровнем активности плазминогена в крови и полиморфным вариантом аллелей 4G/4G гена плазминогена типа 1.

Использованный автором множественный межсистемный корреляционный анализ позволил установить прямые и обратные связи эндотелиально-гемостазиологических параметров друг с другом и с показателями ремоделирования и микроциркуляции. В условиях сочетания ВБ с АГ выявлены наиболее тесные взаимосвязи индекса ТИМ/Д (толщины интима медиа к диаметру сосудов) с уровнем базальной микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, частотой спонтанных ангиоспазмов, скоростью утреннего подъема систолического АД, индексом резистентности сосудистого сопротивления, частотой «non-dippers» по суточному профилю АД, с эндотелиальными маркерами (уровнем индуцированного оксида азота, эндотелиальным фактором роста сосудов, трансформирующим фактором роста $\beta 1$, адгезивной молекулой (sPECAM-1), маркерами гемостаза (фактором тромбоцитарного роста, показателем тромбоспондина и фибринопептида А, активностью плазминогена) в ассоциации с частотой аллелей полиморфных вариантов аллелей 4G/4G гена плазминогена, частотой полиморфных аллелей T/T гена NOS3(e) и аллелей T/T гена трансформирующего фактора.

4. Практическое значение работы

Выявленные автором у больных ВБ в сочетании с АГ особенности эндотелиально-гемостазиологических показателей позволяют определять ранние маркеры диагностики микроциркуляторных и сосудистых нарушений при сочетанных формах ВБ и АГ: клинико-функциональные параметры - вибрационная чувствительность, скорость утреннего подъема систолического АД, индекса ТИМ/Д и индекс резистентности в лучевых артериях, показатель базальной микроциркуляции, частота выявления неблагоприятных вариантов «non-dippers» и спонтанных ангиоспазмов; в числе эндотелиальных показателей- уровень индуцированного оксида азота, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, адгезивная молекула (sPECAM-1),

уровень тромбоцитарного фактора роста ВВ, активность плазминогена, показатель тромбоспондина и фибринопептида А, что позволяет дополнить диагностический алгоритм сосудистых нарушений и на этой основе разработать критерии риска у больных ВБ в сочетании с АГ.

У больных ВБ в сочетании с АГ поиск методик ранней оценки риска тромбогенных осложнений является основанием проведения генотипирования полиморфных вариантов аллелей 4G/4G гена плазминогена, аллелей T/T гена NOS3(e) и аллелей T/T гена трансформирующего фактора.

Основные результаты исследования могут быть использованы в работе отделений профессиональной патологии, профцентров и медико-санитарных частей. Рекомендовано оформление основных результатов в форме монографии для врачей-кардиологов, профпатологов и терапевтов.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертации отражены в 12 печатных работах, из них 8 статей в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ. Результаты проведенного исследования, изложенные в выводах и рекомендациях, раскрывают новый подход к проведению клинико-диагностических мероприятий при формировании сердечно-сосудистой патологии у больных ВБ. Автор рекомендует у больных ВБ в сочетании с АГ оценивать состояние эндотелиально-сосудистого гемостаза по следующим маркерам: уровням тромбоспондина и тромбоцитарного фактора роста, концентрации фибринопептида А и активности плазминогена; для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции изучать уровень индуцибельной синтазы оксида азота и трансформирующего фактора роста; для оценки риска гемостазиологических осложнений проводить генотипирование полиморфных аллелей 4G/4G плазминогена и аллелей T/T гена трансформирующего фактора роста и аллелей T/T гена индуцибельной синтазы оксида азота.

Для оптимизации ранней диагностики эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений у больных ВБ в сочетании с АГ автор предлагает исследовать: вибрационную чувствительность, скорость утреннего подъема систолического АД и частоту выявления «non-dippers» показатель базальной микроциркуляции, индекс резистентности в лучевых артериях; в числе эндотелиальных параметров - уровень индуцированного оксида азота, трансформирующий фактор роста, молекулу адгезии (sPECAM-1), среди показателей гемостаза - уровень тромбоцитарного фактора роста ВВ, активность пламиногена и фибринопептида А, полиморфизм генов пламиногена, NOS3(e) и гена трансформирующего фактора Т/Т.

Проведенное исследование З.К.Чачибая открывает перспективу для ранней диагностики эндотелиально-гемостазиологических нарушений, развивающейся при сочетании ВБ и АГ. Полученные результаты могут быть использованы при обследовании работников, контактирующих с вибрацией, а также в учебном процессе при обучении студентов и врачей циклов ДПО.

Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации Чачибая З.К. изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

При анализе работы возник ряд вопросов:

1. Проводился ли анализ изучаемых показателей в зависимости от степени вибрационной болезни и стадии гипертонической болезни?
2. Как Вы объясните равно выраженное снижение протеина С во всех трёх группах – с АГ, с ВБ и АГ+ВБ, отсутствие его более глубокого снижения в последней группе?
3. Какую терапию артериальной гипертензии и других заболеваний получали пациенты до исследования, что могло повлиять на изучаемые показатели?

Данные замечания и вопросы не умаляют достоинства работы и не носят принципиального характера.

Автореферат и рукопись диссертации полностью отражают содержание проведенного исследования.

6. Заключение

Диссертация Чачибая Заза Котеевича «Клинико-гемостазиологические и эндотелиальные маркеры при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу внутренних болезней и медицины труда, касающуюся диагностики сосудистых нарушений у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

Показано, что при сочетании ВБ с АГ в сыворотке крови больных достоверно возрастает содержание ряда клеточно-эндотелиальных маркеров и молекул адгезии, что указывает на усиление мембранной активации тромбоцитов и внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов и тромбогенеза.

Представлена характеристика полиморфизма ряда генов, как ранних предикторов поражения эндотелия и нарушений системного гемостаза при сочетании ВБ и АГ. Показано, что у больных сочетанными формами патологии с высокой частотой выявляются патологические полиморфные варианты генов, отвечающих за состояние эндотелиальных и гемостазиологических процессов.

Представленная работа по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор Чачибая Заза Котеевич заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 — внутренние болезни, 14.02.04 — медицина труда.

Отзыв заслушан и обсужден на совместном заседании кафедр: факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии с курсом ФДПО, факультетской терапии №2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО, клинической лабораторной диагностики ФДПО, общей гигиены. Протокол № 10 от «13» июля 2015г.

Заведующий кафедрой
факультетской терапии №1
с курсом физиотерапии
факультета дополнительного
профессионального образования
д.м.н., профессор

 Евгений Владимирович Владимирский

Заведующая кафедрой
факультетской терапии №2
и профессиональных болезней
с курсом профболезней
факультета дополнительного
профессионального образования
д.м.н., профессор,
главный профпатолог МЗ Пермского края,
Заслуженный врач РФ

 Наталья Николаевна Малютина



Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Электронная почта: dr-malyutina@yandex.ru, vladimirskie@mail.ru

Контактный телефон: 89028017966, 89638801708, 89197057103