

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора Гафарова Валерия Васильевича
на диссертационную работу Чачибая Заза Котеевича «Клинико-
гемостазиологическая и эндотелиальная характеристика вибрационной болезни в
сочетании с артериальной гипертензией», на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям: 14.01.04 — внутренние болезни и 14.02.04 —
медицина труда**

1. Актуальность выполненного исследования.

Медико-социальная значимость сочетания вибрационной болезни и артериальной гипертензии обусловлена взаимосвязанностью генеза сосудистых поражений, включая нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и формирование системных мембранопатий, нарушение микрогемодикуляции, ведущую к процессам сосудистого ремоделирования, что осложняет и утяжеляет течение сочетанных заболеваний.

В процессах ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии важная роль принадлежит нарушению структуры и функции эндотелия, ассоциированным с повышением концентрации окисленных атерогенных липидов, дефицитом оксида азота, повышением эндотелина -1, экспрессией васкулоэндотелиального и трансформирующего факторов роста, высокой степенью выраженности процессов воспаления, гормональными и метаболическими нарушениями. Развитие эндотелиальной дисфункции определяет снижение продукции эндотелий релаксирующего фактора с одновременным увеличением продукции вазопрессорных веществ. В дополнение к плазменным факторам в процесс свертывания крови включаются коагуляционные факторы, освобождаемые у места повреждения сосудистой стенки из эндотелиоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Наряду с такого рода посредниками межклеточного взаимодействия, в процессе первичного гемостаза у больных вибрационной болезнью принимают участие и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов. Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса, системным гемостазом, определяют риск развития и прогрессирования сосудистых расстройств при различной патологии.

Вместе с тем, мало изученным остается ряд вопросов, посвященных механизмам формирования и особенностям течения сосудистой патологии и системного гемостаза в ассоциации с полиморфизмом генов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией, что определило цель настоящего исследования.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа З.К.Чачибая выполнена на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (зав. кафедрой, д. м. н., профессор Шпагина Л. А.) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Совместно проведены специальные исследования: в лаборатории молекулярной диагностики (Воронина Е.Н.); клинической лаборатории МКЦ НГМУ (д.м.н., профессор Стуров В. Г.); на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 2»: в отделении профессиональной патологии (к. м. н. Кузнецова Г. В.); лаборатории гемостаза и атеротромбоза (Позднякова С. К.).

Задачи исследования четко сформулированы, отражают основные этапы исследования, отвечают поставленной цели: на основе изучения маркеров эндотелиальной дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного оптимизировать подходы к ранней диагностике сосудистых нарушений у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость проведенных исследований не вызывают сомнений. Автор на основе комплексного исследования выявил, что функциональное состояние эндотелия при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется преимущественным снижением уровня

индуцибельной NO- синтазы, 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 вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией эндотелиальная дисфункция ассоциирована с нарастанием частоты выявления полиморфных вариантов T/T гена эндотелиальной NO-синтазы, T/T- гена эндотелина-1, неблагоприятным вариантом аллелей T/T полиморфизма гена трансформирующего фактора роста и G/G-гена фактора роста эндотелия сосудов.

У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, в сравнении с изолированными вариантами артериальной гипертензии и вибрационной болезни, выявлены наиболее выраженные нарушения системного гемостаза (показателей тромбоцитарного фактора роста, тромбоспондина и α -2-макроглобулина) в условиях нарастания продуктов фибрина (фибрoneктина, 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 вибрационной болезни с артериальной гипертензией выявлены неблагоприятные варианты полиморфизма генов: аллелей 4G/4G плазминогена типа 1, нарастание частоты встречаемости в аллелей A+B/A+B тромбоцитарного гликопротеина 1 β , ассоциированных с риском развития атеротромбогенных осложнений.

Полученные данные позволили выявить у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией тесные обратные корреляционные взаимосвязи молекул NOS3(e) с частотой встречаемости варианта аллелей T/T NOS3(e), прямые - между уровнем эндотелина-1и частотой встречаемости полиморфным вариантом T/T EDN1, фактором роста эндотелия сосудов с вариантом аллелей G/G VEGF и трансформирующего фактора роста β 1- с высокой частотой встречаемости типа аллелей T/T TGF-b, 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 вибрационной болезни с артериальной гипертензией выявлены наиболее тесные взаимосвязи индекса толщины интима медиа к диаметру сосудов ТИМ/Д с уровнем базальной микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, частотой спонтанных ангиоспазмов, скоростью утреннего подъема систолического АД, индексом резистентности сосудистого сопротивления, частотой «non-dippers» по суточному профилю артериального давления, с эндотелиальными маркерами (уровнем индуцированного оксида азота, эндотелиальным фактором роста сосудов, трансформирующим фактором роста β 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.

Практическая значимость проведенных исследований заключается в том, что выявленные автором у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией особенности эндотелиально-гемостазиологических показателей позволяют определять ранние маркеры диагностики микроциркуляторных и сосудистых нарушений при сочетанных формах вибрационной болезни и артериальной гипертензии:клинико-функциональные параметры- вибрационная чувствительность, скорость утреннего подъема систолического артериального давления, соотношение толщины интима медиа к

диаметру сосудов и индексу 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 и эффективности лечения больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией поиск методик ранней оценки риска сосудистых 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.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций определяется грамотной статистической обработкой (программа Statistica 6.0). Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. С помощью метода вариационной статистики определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). Достоверными считались результаты при $p < 0.05$. Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0. Статистическое сравнение средних значений между двумя параллельными группами проводилось с помощью двустороннего критерия Стьюдента (для нормального распределения признака). Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли Т-критерий Вилкоксона. Статистическая значимость качественных показателей проверялась с помощью критерия МакНемара для дихотомических переменных. Вероятность ошибки 1 рода (двусторонний уровень значимости) устанавливалась на уровне 5 %. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону. Для анализа взаимосвязи двух и более признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r) и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше табличных при уровне значимости $p < 0.05$. Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при r от 0,3 до 1,0.

Обоснованность и достоверность результатов, научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в диссертационном исследовании З.К.Чачибая, определяется также широким уровнем апробации работы на Всероссийских (в том числе с международным участием) и региональных научно-практических конференциях и научных форумах. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, для публикации диссертационных исследований.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные по результатам исследования не вызывают сомнения.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты диссертационного исследования Чачибая Зазы Котеевича «Клинико-гемостазиологическая и эндотелиальная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04 - внутренние болезни и 14.02.04-медицина труда имеют важное значение для науки и практического здравоохранения, включая клинику внутренних болезней и медицину труда.

Важен и практический непосредственный выход работы. Автор рекомендует у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией 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 Т/Т гена трансформирующего фактора роста и аллелей Т/Т гена индуцибельной синтазы оксида азота.

В условиях сочетания ВБ и АГ дополнительными критериями диагностики клинико-функциональных, эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений автор предлагает считать вибрационную чувствительность, скорость утреннего подъема систолического артериального давления 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 плазминогена и фибринопептида А, полиморфизм генов плазминогена, NOS3(e) и гена трансформирующего фактора Т/Т.

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», ГУЗ «Государственный областной клинический диагностический центр», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора для диагностики и лечения вибрационной болезни. Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации Новосибирского государственного медицинского университета для студентов, клинических интернов и ординаторов.

Проведенное исследование З.К. Чачибая открывает перспективу для ранней диагностики эндотелиально-гемостазиологических нарушений, развивающейся при сочетанных формах патологии. Полученные результаты могут быть использованы медицинским персоналом при обследовании работников, контактирующих с вибрацией, а также в учебном процессе при обучении студентов и врачей циклов дополнительного профессионального образования.

4. Оценка содержания диссертации

Работа написана в традиционном стиле, понятным языком и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации изложены на 166 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, 8 рисунков. Список литературы включает 272 источника, 169 отечественных и 103 зарубежных авторов. Весь материал исследований по основным разделам диссертационной работы собран, обработан и проанализирован лично автором.

Литературный обзор написан хорошим литературным языком и в полном объеме отражает проблему, явившуюся первоосновой для планирования диссертационного исследования, содержит сведения об этиопатогенетических аспектах воздействия профессионально-производственных факторов на параметры центральной и периферической гемодинамики.

В литературном обзоре автор анализирует современные представления о клинико-функциональных особенностях гемодинамики при вибрационной болезни и артериальной гипертензии, влияние эндотелиальных и гемостазиологических показателей в развитии кардиоваскулярных нарушений при сочетанных формах патологии.

В главе 2 «Материал и методы исследования», достаточно полно представлена клиническая характеристика обследованных пациентов и санитарно-гигиеническая характеристика условий труда рабочих виброопасных профессий.

В условиях специализированного отделения профессиональной патологии на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска осмотрено 253 рабочих-мужчины, включая больных вибрационной болезнью (в том числе-в сочетании с артериальной гипертензией), больных артериальной гипертензией и пациентов контрольной группы.

Критериями исключения из исследования явились пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа, нарушения мозгового кровообращения и их последствиями, нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью ФК II стадии и выше по NYHA (1964), дыхательной недостаточностью II–III ст., нарушениями ритма сердца по типу фибрилляции. Все обследованные были рандомизированы по возрасту и производственному стажу, основным клиничко-функциональным параметрам. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета. Всеми пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании и используемые методы обследования в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ.

Автором использован комплекс современных методик, позволяющих получить сведения о состоянии центральной и периферической гемодинамики, в первую очередь-структурно-функциональном состоянии артерий конечностей. Ультразвуковую доплерографию (УЗГД) периферических артерий проводили на аппарате LOGIC 400 (США) линейным датчиком 7,5 МГц. Лазерная доплеровская флоуметрия применялась для оценки состояния микроциркуляции, выполнена на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01). Блок лабораторных исследований позволил автору провести оценку функционального состояния эндотелия и системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с АГ с исследованием ведущих маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостазиологических нарушений, частоты выявления полиморфных вариантов гена эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1(EDN1), G/G- гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), плазминогена типа 1 (PAI1), тромбоцитарного гликопротеина 1 β и трансформирующего фактора роста β 1, с расчетом прямых и обратных корреляционных связей между маркерами и полиморфными аллелями изучаемых генов.

В 3,4,5 главах автор представил результаты собственных исследований, иллюстрируемые таблицами и рисунками. Каждая глава заканчивается емким и понятно изложенным резюме.

В главе 3 представлен анализ показателей эндотелиальной дисфункции и полиморфизма соответствующих генов у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, а также ассоциированные взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции при сочетанных формах патологии.

В главе 4 изложены данные исследования системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, показано нарастание факторов, способствующих развитию сосудистых осложнений в условиях снижения активности плазминогена. Итогом главы является тот факт, что гемостазиологические нарушения при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией ассоциированы с повышенной частотой встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генов гемостаза.

В главе 5 приведен анализ клиничко-функциональных, структурных, эндотелиальных и гемостазиологических взаимосвязей в развитии сосудистого ремоделирования у больных вибрационной болезнью в сочетании с АГ.

По результатам исследования эндотелиально-гемостазиологических показателей автор представляет ранние дополнительные критерии диагностики микроциркуляторных и сосудистых нарушений при сочетанных формах вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

В главе «Обсуждение» анализируются полученные результаты с привлечением современных литературных данных, в разделе «Заключение» кратко резюмируются основные результаты, полученные в ходе выполнения работы

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Логическим завершением проведенного исследования являются выводы и практические рекомендации, которые полностью отвечают поставленным задачам исследования. Выводы и практические рекомендации достаточны, обоснованы, отражают научную новизну работы и имеют явную практическую направленность. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение.

Диссертационная работа Чачибая Заза Котеевича «Клинико-гемостазиологическая и эндотелиальная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией», выполненная при научном руководстве д.м.н., профессора Л.А. Шпагиной, д.м.н. О.Н.Герасименко является самостоятельно выполненным исследованием, вносящим существенный вклад в решение задачи ранней диагностики сосудистых нарушений у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. Диссертационная работа З.К.Чачибая соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения Ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 — внутренние болезни и 14.02.04 - медицина труда.

Заведующий лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины; Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, доктор медицинских наук, профессор

Гафаров В.В.

«04» сентября 2015

Адрес места работы официального оппонента: 630089, г.Новосибирск, ул.Б.Богаткова 175/1

Тел.: 8 (383) 264 25 16, E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Подпись Гафарова В.В. заверяю

