

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
заведующего кафедрой профессиональных болезней и
клинической фармакологии государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего профессионального
образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора
медицинских наук, профессора Бабанова Сергея Анатольевича
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.

Научно-технический прогресс, охвативший народное хозяйство России, комплексная механизация и автоматизация производства, привели, с одной стороны, к улучшению условий труда работающих, с другой же – к появлению новых форм профессиональных заболеваний, часто сочетающихся с общесоматической патологией.

В настоящее время установлена роль производственной вибрации, как хронического стрессора, ведущего к развитию дезадаптации, что снижает надежность оператора, а также - является фактором риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы и в частности, артериальной гипертензии (АГ). Многочисленными исследованиями показано влияние вибрационного фактора на процессы липидной пероксидации с депрессией антиоксидантной системы в лейкоцитах и тромбоцитах, следствием чего является развитие эндотелиальной дисфункции с нарушением выделения и утилизации оксида азота и активацией выработки ватоконстрикторных факторов.

Медико-социальная значимость сочетанных форм патологии-вибрационной болезни (ВБ) и артериальной гипертензии, обусловлена взаимосвязанностью генеза сосудистых поражений от воздействия вибраций и при АГ, включая нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и формирование системных мембранопатий, нарушение микрогемоциркуляции и гипоксия, а также

усиленную выработку маркеров системного воспаления, ведущую к перестройке сосудистой архитектоники, что осложняет и утяжеляет степень клинических проявлений сочетанных заболеваний.

В обеспечении результативности лечебно-реабилитационных комплексов при сочетанных формах патологии, большую роль играют сведения о клинико-функциональных особенностях гемоциркуляторных расстройств и их взаимосвязях с нарушениями функции эндотелия и системного гемостаза, что и определило актуальность проведения исследования З.К.Чачибая, посвященного изучению маркеров эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией для оптимизации подходов к ранней диагностике сосудистых нарушений.

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 определены конкретно, сформулированы четко, отражают основные этапы исследования, отвечают поставленной цели.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость проведенных исследований не вызывают сомнений. Автором на основе комплексного исследования была проведена оценка структурно-функционального состояния периферических сосудов при вибрационной болезни в сочетании с АГ с изучением 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. По результатам исследования эндотелиально-гемостазиологических показателей разработаны дополнительные критерии диагностики микроциркуляторных и сосудистых нарушений при сочетанных формах вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

Согласно полученных данных, в условиях сочетания вибрационной болезни и АГ ранними дополнительными критериями диагностики клинико-функциональных, эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений следует считать частоту выявления спонтанных ангиоспазмов, среднее АД, показатели базальной микроциркуляции и скорости утреннего подъема САД, частоту выявления гемодинамического типа «non-dippers», индекс резистентности в лучевых артериях, уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), sP-селектин, уровень трансформирующего фактора роста β 1(TGF- β), активность плазминогена, тромбоспондина, полиморфизм генов T/T EDN1, 4G/4G PAI 1 и T/T NOS3(e), что позволит дифференцированно определять подходы к медикаментозной терапии.

Новизна исследования заключается в том, что согласно полученных результатов, функциональное состояние эндотелия при вибрационной болезни в сочетании с АГ характеризуется достоверным снижением от контрольных цифр уровня индуцибельной NO- синтазы (iNOS), повышением эндотелина -1, сопровождается экспрессией молекул адгезии, что в сочетании с усиленной выработкой фактора трансформирующего роста (TGF- β) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также увеличением частоты выявления полиморфных вариантов T/T гена эндотелиальной NO-синтазы, T/T- гена эндотелина-1(EDN1), G/G- гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что способствует ремодулированию периферических сосудов. У больных сочетанными формами патологии, в сравнении с изолированными вариантами артериальной гипертензии и вибрационной болезни, определяются

повышенные значения маркеров гемостазиологических нарушений, что свидетельствует о нарушениях эндотелиально-сосудистых взаимодействиях в системе гемостаза, выявляются полиморфизмы генов: плазминогена типа 1 (PAI1), тромбоцитарного гликопротеина 1 β и трансформирующего фактора роста β 1, ассоциированных с риском развития атеротромботических осложнений.

У больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией значимые прямые взаимосвязи индекса ТИМ/Д выявляются с частотой спонтанных ангиоспазмов, показателями скорости утреннего подъема САД, среднего АД и микроциркуляции, вибрационной чувствительностью, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), фактором тромбоцитарного роста BB (PDGF-BB), трансформирующим фактором роста β 1(TGF- β), адгезивными молекулами (sPECAM-1), активностью плазминогена, частотой выявления аллелей T/T EDN1, 4G/4G PAI 1 и обратная связь - с частотой полиморфных аллелей гена NOS3(e)

Практическая значимость проведенных исследований заключается в том, что в условиях сочетания вибрационной болезни и артериальной гипертензии ранними дополнительными критериями диагностики клинико-функциональных, эндотелиально-сосудистых и гемостазиологических нарушений следует считать частоту выявления спонтанных ангиоспазмов, среднее АД, показатели базальной микроциркуляции и скорости утреннего подъема САД, частоту выявления гемодинамического типа «non-dippers», индекс резистентности в лучевых артериях, уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), sP-селектин, уровень трансформирующего фактора роста β 1(TGF- β), активность плазминогена, тромбоспондина, полиморфизм генов T/T EDN1, 4G/4G PAI 1 и T/T NOS3(e), что позволит дифференцированно определять подходы к медикаментозной терапии.

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 I 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 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 имеют важное значение для науки и практики, развития как медицины труда, профпатологии, так медицинской отрасли знаний в целом.

Важен и практический непосредственный выход работы. 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 патологии: клинико-функциональные параметры-вибрационная чувствительность, скорость утреннего подъема систолического артериального давления, соотношение толщины интима медиа к диаметру сосудов 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 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 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.

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.

Основные результаты исследования могут быть внедрены в процесс обучения студентов, интернов, клинических ординаторов медицинских вузов, включены в программу обучения по повышению квалификации врачей-профпатологов, гигиенистов, специалистов по медицине труда. Рекомендовано оформление основных результатов в форме монографии для врачей-кардиологов, профпатологов и терапевтов.

4. Оценка содержания диссертации

Работа написана в традиционном стиле, хорошим научным языком, включает: введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Материалы диссертации изложены на 166 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, 8 рисунков. Список литературы включает 272 источника, из которых 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 производственных факторов на

сердечно-сосудистую систему. Обзор написан достаточно полно, тщательно выверен. Последние литературные источники датированы 2014 годом.

В литературном обзоре автор анализирует современные представления о клинико-функциональных особенностях гемоциркуляции при вибрационной болезни и артериальной гипертензии, патогенетические взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия и системного гемостаза в развитии сосудистых расстройств при сочетанных формах заболеваний.

Следует указать на современный дизайн и методики исследования, отраженные в главе 2 «Материал и методы исследования», где представлена клиническая характеристика обследованных лиц и санитарно - гигиеническая характеристика условий труда рабочих виброопасных профессий.

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

В исследование не включались 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 пациенты были сопоставимы по возрасту и производственному стажу, индексу массы тела. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании и используемые методы обследования.

Автором использованы специальные методы исследования, позволяющие охарактеризовать состояние центральной и периферической гемоциркуляции, функциональные методы использованы при оценке структурно-функционального состояния сосудов верхних конечностей и микроциркуляции. 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). На основе комплексного лабораторного исследования, автором была проведена оценка 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 излагает результаты собственных исследований, хорошо иллюстрируемые таблицами и рисунками, и приводит их краткое 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 представлены результаты изучения системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, показано нарастание тромбогенных факторов в условиях снижения активности плазминогена. Автором показано, что гемостазиологические нарушения ассоциированы с повышенной частотой встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генов гемостаза.

В главе 5 приведено исследование структурно-функциональных, метаболических, эндотелиальных и гемостазиологических взаимосвязей в развитии сосудистого ремоделирования у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией.

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. Проводится анализ клинико-функциональных и эндотелиально-гемостазиологических нарушений на основе комплексного клинического, функционального и лабораторного исследования с этиологических и патогенетических позиций.

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.

Вопросы:

1. Какие Вы предлагаете использовать критерии ранней диагностики микроциркуляторных и сосудистых нарушений при сочетанных формах вибрационной болезни и артериальной гипертензии?

2. Какой инструментарий доказательной медицины использовался Вами в работе?

Следует отметить, что вопросы носят уточняющий характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы З.К.Чачибая.

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 кафедрой профессиональных
болезней и клинической фармакологии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

С.А. Бабанов

Адрес места работы официального оппонента:
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Тел.: 8(927)2653503, e-mail: s.a.babanov@mail.ru

