

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертационную работу Бараевой Риммы Анатольевны
«Клинико-патогенетические особенности и эндотелиальная дисфункция
при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук, по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Вибрационная болезнь до настоящего времени занимает одно из ведущих мест среди профессиональной патологии у работников предприятий машиностроительной, авиа- и судостроительной промышленности, транспорта, а также у работников сельского хозяйства. Несмотря на многочисленные публикации, освещающие различные аспекты вибрационной болезни, до настоящего времени эта нозологическая форма привлекает внимание исследователей. Данная диссертационная работа посвящена изучению клинико-патогенетических особенностей и эндотелиальной дисфункции при изолированной вибрационной болезни и её сочетании с артериальной гипертензией.

Актуальность настоящего исследования связана с тем, что вибрационная болезнь на современном этапе характеризуется рядом клинических особенностей, заключающихся в полиморфности симптоматики с вовлечением в патологический процесс нервной, сосудистой и нервно-мышечной систем, удлинением сроков формирования, смягчением тяжести клинических проявлений, отсутствием выраженных форм болезни и частым сочетанием с коморбидными заболеваниями, в частности, с артериальной гипертензией.

Эта патология чаще регистрируется у высококвалифицированных, стажированных работников, преимущественно среднего возраста и нередко приводит к стойкому снижению трудоспособности, что свидетельствует о значительной социально-экономической значимости настоящего исследования.

В последние годы особое внимание при изучении патогенеза вибрационной болезни и её осложнений уделяется системным

микроангиопатиям, имеющим полипатогенетический характер. Наряду со значимостью нейрогуморальных, нейрорефлекторных нарушений, активации перикисного окисления липидов, повышением тромбогенного потенциала крови в патогенезе микроангиопатий существенная роль принадлежит дисфункции сосудистого эндотелия. Однако механизмы эндотелиальных нарушений требуют уточнения и углубленного изучения. С этой точки зрения, представляет научный и практический интерес данные, касающиеся иммунных нарушений, показателей гомеостаза, уровней биомаркеров эндотелиальной дисфункции при изолированной вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией.

Существенным представляется также изучение психологического профиля у больных вибрационной болезнью, позволяющего оценить роль профессионального стрессорного фактора, которым является вибрация, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования явились научной основой «Программы ранней диагностики и профилактики иммунных, сосудистых нарушений и психоэмоциональных расстройств при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией», предназначенной для использования в общеврачебной практике. В контексте этого следует подчеркнуть, что основные положения вышеуказанной программы уже используются в работе отделения профпатологии областного центра профпатологии и отделения профилактики ПО №1 ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района».

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывают сомнения, так как автором впервые описан характер нарушений клеточных механизмов и гуморальных факторов иммунитета при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией, выявлен цитокиновый дисбаланс при воздействии промышленной вибрации и коморбидной артериальной гипертензии. Автором установлено, что выявленные иммунные нарушения и

цитокиновый дисбаланс зависят от характера действующей вибрации, степени тяжести заболевания и сочетания с артериальной гипертензией.

В ходе исследования определены ранние биомаркеры эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза: эндотелин-1, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста эндотелия А (VEGF-A), тромбоцитарный фактор роста ВВ(PDGF-BB), фибронектин, фактор Виллебранда и оценена их роль в развитии сосудистых нарушений при воздействии вибрации в сочетании с артериальной гипертензией.

В работе дана также оценка состояния аффективно-тревожной сферы пациентов виброопасных профессий, выявлен высокий уровень как личностной тревожности, так и ситуативной тревоги у контактных лиц, что характеризует вибрацию как фактор, приводящий к хроническому стрессу, способствующему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе производственно-обусловленной артериальной гипертензии.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется грамотным теоретико-методологическим обоснованием исследования; анализом проблемы; четким определением предметной области, целей и задач исследования; репрезентативностью выборки. Задачи исследования определены конкретно, сформулированы четко, отражают основные этапы исследования, полностью отвечают поставленной цели.

Принятый автором дизайн исследования включает большой объем исследуемой выборки с применением современных клинических, лабораторных, инструментальных методик, психологического тестирования, адекватных цели и задачам исследования. Использование методов современной математической статистики подтверждает достоверность полученных результатов, которые легли в основу положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Диссертация Р.А. Бараевой представлена на 147 страницах и имеет традиционное изложение: введение, обзор литературы, главу, посвященную

описанию материала и методов исследования, глав собственных исследований обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Материал иллюстрирована 28 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель содержит в себе 197 источников, из них 146 отечественных и 51 зарубежных авторов.

Введение включает в себя обоснование актуальности выбранной темы, четко сформулированную цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Отражена научная и практическая значимость работы.

В аналитическом обзоре литературы автором проведен довольно подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

Обсуждена необходимость пересмотра действующей классификации; подчеркнута недостаточная изученность патогенеза иммунной системы, цитокинового статуса и роли дисфункции эндотелия и тканевой гипоксии в происхождении сосудистых расстройств при вибрационной болезни, особенно при сочетании её с артериальной гипертензией. Уделено внимание также анализу вибрации, как стрессорного фактора.

Во второй главе представлен дизайн исследования, которое выполнено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района».

Для решения поставленных цели и задач исследования проведено комплексное обследование и психологическое тестирование 145 пациентов основных групп и 30 человек контрольной группы. Все обследуемые были разделены на 7 групп в зависимости от характера воздействующего фактора производственной среды (локальной и общей вибрации), тяжести вибрационной болезни (первой и второй степени), и её возможного сочетания с сопутствующей патологией - артериальной гипертензией.

Помимо общепринятых методов для диагностики имеющихся у обследуемых больных заболеваний, в работе были применены современные инструментальные (ультразвуковые), лабораторные (биохимические и иммунологические) и психологические методики, адекватные целям и задачам исследования.

Результаты собственных исследований, изложенные автором диссертации в третьей главе, свидетельствуют о дисбалансе клеточных и гуморальных факторов иммунитета при воздействии общей и локальной вибрации, которые коррелируют с тяжестью вибрационной болезни. Установлено, что при второй степени вибрационной болезни в отличие от начальной стадий патологического процесса имеется угнетение не только хелперной (CD4+) и супрессорной (CD8+) субпопуляции лимфоцитов, но и снижение уровней иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG.

Интерес представляют данные, касающиеся изменений цитокинового профиля при воздействии изучаемого фактора. Выявленные автором изменения свидетельствуют о повышении уровня ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α) параллельно со снижением уровня противовоспалительных (IL-4), причем отмечено нарастание этих изменений с повышением степени тяжести вибрационной болезни и присоединением артериальной гипертензии.

Важно отметить, что при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии указанные изменения приобретают максимально выраженный характер.

Одна из основных задач диссертации - это изучение, биомаркеров эндотелиальной дисфункции. Исследования в этом направлении выявили достоверное повышение при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией содержания в сыворотке крови эндотелина-1, а также факторов роста и показателей гемостаза, что сопровождалось утолщением комплекса «интима-медиа» внутренней сонной артерии, снижением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной

гиперемий, что приводило к вазоспазму, гипоксии тканей, расстройству реологии крови и ремодулированию сосудов.

Автором также подтверждена роль вибрации в качестве производственного стресс - индуцирующего фактора, приводящего при длительном воздействии к нарушениям аффективно-тревожной сферы и развитию синдрома эмоционального «выгорания».

Полученные результаты позволили обозначить факторы риска сосудистых нарушений при воздействии вибрации и рекомендовать конкретные лечебно-профилактические мероприятия для лиц, имеющих вибрационную болезнь в сочетании с артериальной гипертензией.

Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют цели и задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, в том числе 22 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, подготовлены 3 практических руководства для врачей, в том числе руководство «Профессиональные болезни» (под редакцией академика РАН Н.А. Мухина, профессора С.А. Бабанова, Москва, издательская группа «Гэотар-медиа»).

Разработана программа и получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Выбор фармакотерапии у пациентов с профессиональными заболеваниями» (№2015614398, 16.04.2015), а также разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения: «Усовершенствование устройства определения болевой чувствительности при вегетативно-сенсорной полиневропатии» №264 от 25.09.2013г., «Методика выявления нарушений психологического статуса при вибрационной болезни» №277 от 19.12.2013г., и «Методика выявления андрогенного дефицита при вибрационной болезни» №278 от 19.12.2013г.

Положения теоретического и практического характера, сформулированные в диссертационной работе Р.А. Бараевой, внедрены в учебный процесс и используются при проведении занятий со студентами и

врачами, проходящими обучение на кафедре профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации представлены и доложены на Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2013; 2014; 2015; 2016, 2017), на научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2015, 2016), XIII-ом Всероссийском Конгрессе «Профессия и здоровье» (Новосибирск, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гигиены и медицины труда в АПК и смежных отраслях промышленности», посвященной 85-летию образования ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Роспотребнадзора (Саратов, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях» (Шахты, 2016). Также материалы диссертационного исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность», посвященной 125-летию основания Федерального научного центра гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана (Мытищи, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы организации контроля и надзора за физическими факторами», (Мытищи, 2017), Международной научно-практической конференции «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте» (Минск, республика Беларусь, 2017), XIV-ом Российском Национальном Конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Санкт-Петербург, 2017), XII Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей «Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее» (Москва, 2017).

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Вместе с тем, в плане дискуссии хотелось бы выяснить мнение автора диссертации по следующим вопросам?

Вопросы:

1. Имеется ли разница в изучаемых Вами показателях при воздействии общей и локальной вибрации и каков механизм этих различий?

2. Являются ли результаты Вашего исследования доказательством профессионального генеза артериальной гипертензии у лиц с вибрационной болезнью?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертационная работа Риммы Анатольевны Бараевой на тему «Клинико-патогенетические особенности и эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.04 - внутренние болезни является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного автором исследования усовершенствованы подходы к ранней диагностике и профилактике иммунных, сосудистых нарушений и психоэмоциональных расстройств при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией.

Учитывая актуальность выполненных исследований, научную новизну, практическую и теоретическую значимость полученных результатов, степень обоснованности научных положений и выводов, представленная диссертационная работа Р.А. Бараевой соответствует требованиям п. 9, 10, 11, 12, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 –
внутренние болезни.

Официальный оппонент:



заведующий отделением реабилитации
профессиональных и неинфекционных заболеваний
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт медицины труда имени академика
Н.Ф. Измерова», профессор кафедры профпатологии
и производственной медицины федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
105275, г. Москва, пр. Буденного, д. 31,
тел. 8 (495) 365-56-07
e-mail:;
сайт: <http://www.niimt.ru>
доктор медицинских наук,
(14.00.50 - Медицина труда)
Суворов Вадим Германович

Подпись зав. отделением реабилитации профессиональных и неинфекционных
заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» д.м.н.
Суворова Вадима Германовича удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ медицины труда»

кандидат педагогических наук

« 28 » июня 2018г.



Перфилова О. Е.