

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
член-корр. РАН, д.м.н., профессор


В.В. Фомин
« 13 » *декабря* 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Шпагина Ильи Семеновича
«Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с
артериальной гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная,
генетическая характеристика, диагностика и лечение», представленной на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.04 — внутренние болезни

Актуальность темы исследования.

Диссертация Шпагина Ильи Семеновича посвящена актуальной проблеме современной медицинской науки - диагностике, лечению и прогнозу выживаемости при фенотипе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Тема имеет особое значение, так как до настоящего времени не систематизированы данные по особенностям ремоделирования сердечно-сосудистой системы, не уточнены клеточно-молекулярные и генетические механизмы, лежащие в основе сосудистых, дыхательных и иммуновоспалительных нарушений у больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией [Мухин А.Н., 2014; Петрова М.М., 2015; Волкова Л.Н.,

2016; Поспелова Т.И., Герасименко О.Н., 2017]. Хроническая обструктивная болезнь легких и АГ представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней в связи с общностью механизмов развития (эндотелиальная дисфункция, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, системное воспаление, ремоделирование, нарушение легочной и сердечной гемодинамики, гипоксия и гипоксемия, легочная гипертензия), что и определяет их взаимное отягощение и прогрессирование [Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабарин Е.Г., 2015; Han M.K. et al., 2010; Agusti A. Et al., 2016]. По данным С.И. Овчаренко, В.А. Капустина (2013), наличие ХОБЛ у больного повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2–3 раза.

Вопросы фенотипирования ХОБЛ в сочетании с АГ представляют актуальность, так как рецидивирующее течение ХОБЛ может приводить к стойкой утрате трудоспособности, при этом ведущей причиной летальности больных ХОБЛ часто является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые исходы [Кокосов А. Н., 2007; Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., 2014; GOLD, NHBI/WHO 2015].

В связи с этим необходимы поиск дополнительных маркеров диагностики, определение прогноза выживаемости, разработка персонализированной терапевтической стратегии, критериев эффективности проводимого лечения данной группы больных.

Полиморфизмы генов, ассоциированные с регуляцией сосудистого тонуса, системным гемостазом и воспалением, ремоделированием, повышают риск развития и прогрессирования сосудистых, дыхательных и метаболических расстройств при сочетании ХОБЛ и АГ [Воевода М.И., Логвиненко И.И., 2016; Han M.K. et al., 2010].

Таким образом, диссертационная работа Шпагина И.С., целью которой явилась оптимизация диагностики, прогноза и разработка научно-обоснованных подходов к эффективному лечению при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией, на основе его клинико-функциональной и молекулярно-генетической характеристики, представляет

несомненную актуальность.

Связь работы с планами научных работ Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ

Работа Шпагина Ильи Семеновича выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Впервые на основе комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического исследования показано, что сочетание хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией можно рассматривать как отдельный фенотип, который характеризуется выраженной гипоксемией с быстрым снижением $ОФВ_1$ и гиперинфляцией, высокой вероятностью развития тяжелой легочной гипертензии, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, периферических сосудов и микроциркуляции, выраженным снижением переносимости физической нагрузки, увеличением риска обострений, требующих госпитализации.

Представляют научный интерес полученные автором данные о влиянии хронической обструктивной болезни легких на проявления артериальной гипертензии, согласно которым наибольшие изменения выявляются у больных с частыми обострениями ХОБЛ и реализуются в ремоделировании крупных сосудов, нарушении дневной и ночной вариабельности АД, нарастании скорости утреннего подъема уровней систолического и диастолического АД, что повышает относительный и абсолютный дополнительный риски сосудистых осложнений. Установлено, что наиболее значимыми структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ являются показатели соотношения толщины интима-медиа к

диаметру сосуда, суточный профиль АД «non-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции.

Впервые показано, что становление фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией ассоциировано со значимым уровнем системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, при снижении общего антиоксидантного статуса: низким уровнем оксида азота, салусина α , антипротеазы адаптерного белка, матричными металлопротеиназами, β -кето-просагландина F 1α и супероксиддисмутазы, в результате чего наблюдается стимуляция пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток, усиливающих процессы ремоделирования сердца и сосудов.

Впервые определены два молекулярных эндотипа ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией: с тяжелой легочной гипертензией и с частыми обострениями ХОБЛ, различающихся по концентрации провоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений РААС и системного воспаления. У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией впервые определены полиморфные аллели генов, взаимосвязанных с воспалительными реакциями, процессами липидной пероксидации, бронхоконстрикцией, сосудистым ремоделированием.

Установлено, что у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией отмечается ухудшение общей выживаемости. Показано, что пятилетняя выживаемость, связанная с развитием сердечно-сосудистых осложнений, при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциирована с легочной гипертензией, редкими обострениями, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции. Обнаружены факторы, дополнительно ухудшающие прогноз больных с коморбидной патологией: высокая ночная вариабельность ДАД, суточный профиль АД «non-dipper», ремоделирование периферических сосудов (ТИМ/Д). При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ наиболее значимыми предикторами

общей пятилетней выживаемости являются параметры гипоксемии, толерантности к физической нагрузке, вентиляционной способности легких, легочной гипертензии, провоспалительных цитокинов и прооксидантов.

Установлено, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ длительная комбинированная терапия аклидинием и телмисартаном эффективно снижает систолическое давление в легочной артерии, уменьшает симптомы ХОБЛ и увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает потребность в бронхолитиках короткого действия. Указанная схема лечения является наиболее перспективной при субфенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой легочной артерии, что способствует снижению частоты обострений, требующих госпитализации.

Полученные результаты являются новыми, обоснованными и имеют большое научное и практическое значение.

Объем выборки в рецензируемой диссертационной работе достаточен для обоснования выводов, примененные автором методы исследования позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации. Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

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 в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ценность полученных автором научных результатов заключается в том, что они позволяют рассматривать коморбидное течение ХОБЛ и АГ как самостоятельный фенотип, что позволяет оптимизировать диагностику и лечение.

повысить качество жизни пациентов.

Обоснованность научных положений и выводов

На защиту соискателем вынесено 5 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные, исходя из цели и задач исследования.

На основании полученных данных автор формулирует выводы и практические рекомендации, которые конкретны и логично вытекают из материалов исследования, объективно отражая поставленные цель и задачи.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертация выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Новосибирского государственного медицинского университета, область диссертационного исследования включает оптимизацию диагностики, прогноза и лечения при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), а именно: пункту 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункту 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Результаты диссертационной работы Шпагина И.С. имеют несомненную практическую значимость, так как автором изучена клинико-функциональная и молекулярно-генетическая характеристика фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, с выделением субфенотипов в зависимости от тяжести легочной гипертензии и частоты обострений, что позволило сформулировать критерии диагностики и оптимизировать терапию. Включение в схемы лечения пациентов ХОБЛ в

сочетании с АГ аклидиния и телмисартана, в большей степени, чем сочетание тиотропия и телмисартана, улучшает клинико-функциональное состояние легких, увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает СДЛА и потребность в бронхолитиках короткого действия, частоту обострений, требующих госпитализации, а также уровень молекулярных маркеров воспаления, что обосновывает эффективность комбинированной терапии у больных субфенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой легочной гипертензии.

Полученные в диссертационной работе данные могут быть использованы в лечении коморбидных форм сердечно-сосудистых и бронхо-легочных заболеваний и внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений различного уровня.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: IV Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока, (18 сентября 2014); V Сибирском пульмонологическом форуме (3 апреля 2015); Областной научно-практической конференции «Кардиологические аспекты заболеваний внутренних органов. Мультидисциплинарные подходы» (21 апреля 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения — инновации и перспективы» (30 мая 2017); «Features of endothelial dysfunction in patients with COPD in combination with arterial hypertension» (Stockholm, Sweden, 2007); ERS Международном Конгрессе «Genetic Variability and Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors» (Мюнхен, Германия, 6–10 сентября 2014); ERS Международном Конгрессе «Molecular and Cytological Features of Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors» (Амстердам, Нидерланды, 26–30 сентября 2015).

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе ФГБУ «НИИТПМ», пульмонологического, кардиологического, регионального сосудистого отделения ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», кардиологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», кафедры ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (терапии, гематологии и

трансфузиологии, кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании обнаруженных клиничко-функциональных и молекулярно-генетических характеристик, автор предлагает для определения особенностей чувствительности и специфичности для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ изучение следующих дополнительных диагностических маркеров: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, повышенные значения показателей оценочного теста хронической обструктивной болезни, опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия, остаточный объем легких, общую емкость легких, систолическое давление в легочной артерии, пониженные значения активно-клеточной массы, парциальное давление кислорода, высокие концентрации фактора некроза опухоли альфа, фактора хемотаксиса моноцитов 1 и хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, пентраксина 3, фибриногена FGF 2, кардиотрофина 1, матричные металлопротеиназы 1,2 и 9, ангиотензина 1 и 2, сниженные показатели оксида азота, 6-кето-простагландина F1 α , салусина α , антипротеазы SLPI, 8-изо-простагландин F2 α , 8 OHdG, супероксиддисмутаза.

Для субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ выявлена высокая значимость следующих маркеров: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, повышенные значения показателей опросника для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия, теста шестиминутной ходьбы, остаточный объем легких, общая емкость легких, систолическое давление в легочной артерии, пониженные значения показателей парциального давления кислорода, высокие концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, 8-изо-простагландин F2 α , фактор хемотаксиса моноцитов 1 и хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, макрофагальный воспалительный пептид -1 β , фибриногена, сниженные уровни оксида азота, фактора, ингибируемого ангиотензинпревращающего фермента и

салусина α .

Для прогноза общей выживаемости у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать парциальное давление кислорода, тест шестиминутной ходьбы, вопросник Британского медицинского совета, активно-клеточную массу, остаточный объем легких, общую емкость легких, систолическое давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, толщину передней стенки правого желудочка, период изоволюмической релаксации правого желудочка. Для прогноза выживаемости, в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий, больным с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать уровни уротензина 2, ангиотензина 1 и 2 и фактора, ингибируемый ангиотензинпревращающий фермент, моноцитарный хемотаксический фактор -1, макрофагальный воспалительный пептид -1 β , матричные металлопротеиназы 9 и 8-изо-простагландин F2 α .

Автор предлагает считать критериями эффективности лечения больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ показатели вопросника Британского медицинского совета, теста шестиминутной ходьбы, опросника для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду до ингаляции пролонгированного бронхолитика, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду после ингаляции пролонгированного бронхолитика, систолическое давление в легочной артерии, инспираторная емкость легких, частота всех обострений, суточный профиль артериального давления, параметры variability систолического артериального давления и диастолического артериального давления, базальный уровень показателя микроциркуляции, изменения уровня уротензина 2, 8-изо-простагландин F2 α и моноцитарный хемотаксический фактор.

Результаты исследования могут быть использованы как лечебно-профилактическими подразделениями соответствующего профиля, так и медицинскими образовательными учреждениями для включения в учебно-методический процесс при подготовке терапевтов, пульмонологов и кардиологов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, в том числе 26 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Издано учебное пособие, которое рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», г. Москва в качестве УМО: «Хроническая обструктивная болезнь легких»: учеб. пособие / соавт. Л.А. Шпагина, С.Н. Авдеев, О.С. Васильева, О.С. Котова, Л.А. Паначева. — Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2015. — 82 с. Издано учебное пособие, которое рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», г. Москва в качестве УМО: «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней»: учеб. пособие / соавт. Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, В.А. Дробышев, Л.А. Паначева, С.В. Третьяков. — Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2016. — 76 с.

Получен патент на изобретение «Изучение способа прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии хронической обструктивной болезни легких» (№ 2016139063, дата 04.10.2016).

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

Заключение

Диссертация Шпагина Ильи Семеновича на тему: «Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. клиническая, функциональная, молекулярная, генетическая характеристика, диагностика и лечение» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 - внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором, в соответствии с выполненными автором исследованиями, решена научная проблема - на основе изучения клинико-функциональных, молекулярно-генетических особенностей фенотипа, оптимизирована диагностика, лечение и прогнозирование выживаемости, что имеет важное социально-экономическое значение для развития медицины. в частности, для терапии, пульмонологии и кардиологии. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику.

Диссертационное исследование по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 - внутренние болезни.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании Кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 07 февраля 2018 года, протокол №7.

Отзыв составил: Моисеев Сергей Валентинович, доктор мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: Москва, Россолимо, 11/5. Тел. 8 495 248 25 44. clinpharm@mtu-net.ru

