

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН
Барбараш О.Л. на диссертацию Шпагина Ильи Семеновича на тему:
«Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с
артериальной гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная,
генетическая характеристика, диагностика и лечение», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:
14.01.04 — внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляют одно из частых коморбидных состояний, что обусловлено тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутрисердечную гемодинамику. По данным зарубежных и отечественных исследователей, взаимоотягочающее влияние АГ и ХОБЛ имеет важное значение с точки зрения фенотипирования коморбидной патологии, главной целью которого - определение индивидуальной диагностической и терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения.

В процессе адаптации реакции отдельных гомеостатических систем и всего организма формируются в связи с особенностями генотипа. Вместе с тем, в развитии предрасположенности человека к многофакторной патологии важную роль играют как генетическая конституция индивидуума, так и влияние факторов внешней среды. Несмотря на современные достижения в клинике внутренних болезней, до сих пор не систематизированы данные по особенностям ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, не уточнены клеточно-молекулярные и генетические механизмы, лежащие в основе сосудистых, метаболических, иммунно-воспалительных нарушений при ХОБЛ в сочетании с АГ.

Все вышеперечисленное дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в исследовании Шпагина И.С., целью которого явилось изучение клинико-функциональной и молекулярно-генетической

характеристик при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ для оптимизации диагностики, лечения и прогноза, является актуальной.

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

На защиту соискателем вынесено 5 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные исходя из основной идеи исследования. Диссертант квалифицированно выявляет и формулирует проблему, определяет цели и задачи исследования, что позволяет охарактеризовать понятийный аппарат, как продуманный. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Рецензируемая диссертационная работа основана на принципах доказательной медицины: объем выборки достаточен для обоснования выводов (360 пациентов), использованные автором методы исследования позволяют говорить о достоверности сформулированных в работе научных положений, выводов, рекомендаций. Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы.

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» МЗ РФ. Основные результаты диссертации опубликованы в 26 статьях, напечатанных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, они неоднократно обсуждались на различных конференциях и получили одобрение ведущих специалистов.

По материалам исследования издано учебное пособие, рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и

медицинские науки», г. Москва в качестве УМО. Получен патент на изобретение.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на основе комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического исследования показано, что сочетание ХОБЛ с АГ возможно рассматривать как отдельный фенотип заболевания, который характеризуется гипоксемией, значительной скоростью снижения ОФВ1 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.

В работе автор рассматривает влияние ХОБЛ на проявления АГ, в условиях коморбидности. Согласно полученным данным, наибольшие изменения касаются, преимущественно, пациентов с частыми обострениями и проявляются в ремоделировании крупных сосудов, нарушении дневной и ночной вариабельности артериального давления (АД), нарастании скорости утреннего подъёма уровней систолического и диастолического АД, что увеличивает 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 отношение толщины интима-медиа к диаметру сосуда (ТИМ/Д), суточный профиль АД «non-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются снижение уровней адипонектина и лептин-связывающего рецептора, при увеличении резистина и свободного лептина, что может свидетельствовать о значимых метаболических нарушениях.

Показано, что формирование фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ взаимосвязано с высоким уровнем системного воспаления, оксидативного

стресса, эндотелиальной дисфункцией и гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышением концентрации провоспалительных цитокинов, при снижении общего антиоксидантного статуса, низким уровнем оксида азота, салусина α , антипротеазы SLPI, MMP 9, 6-кето-простагландина F1 α и Cu/ZnSOD, в результате чего наблюдается стимуляция пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток, усиливающих процессы ремоделирования сердца и сосудов.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ установлены особенности полиморфизма генов: преобладание полиморфных вариантов генов цитокинов, ассоциированных с воспалительными реакциями, развитием оксидативного стресса, способствующих поддержанию персистирующего воспаления, бронхоконстрикции, сосудистому кальцинозу и тромбогенности сосудистой стенки.

Выявлено, что фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ характеризуется меньшей, по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний, общей и связанной с наличием сердечно-сосудистых заболеваний выживаемостью. 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. Определены факторы, дополнительно ухудшающие прогноз больных коморбидной патологией: высокая ночная вариабельность ДАД, суточный профиль АД «non-dipper», ремоделирование левого желудочка и крупных сосудов (ИММЛЖ, ТИМ/Д). При коморбидности ХОБЛ и АГ наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости оказались показатели 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 аклидиниумом и телмисартаном

эффективно снижает систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), уменьшает симптомы ХОБЛ и увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает потребность в бронхолитиках короткого действия. Наиболее перспективной к использованию предложенная схема является при субфенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой легочной гипертензии (ЛГ), что способствует снижению частоты обострений, требующих госпитализации.

Ценность полученных автором научных результатов заключается в том, что они позволяют переосмыслить взгляд на коморбидность ХОБЛ в сочетании с АГ, как отдельного фенотипа, требующего глубокой дифференциальной диагностики и оптимизации схем лечения для повышения качества жизни пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

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 гипертензией и частоты обострений, что позволило сформулировать критерии диагностики и оптимизировать лечение. 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 так же 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 кардиоваскулярных и бронхолегочных заболеваний и внедрены в работу лечебно-профилактических

учреждений различного уровня.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на многочисленных российских и зарубежных конгрессах. Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, ФГБУ «НИИТПМ», отделениях Новосибирской областной больницы, ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», кафедр ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В связи с выявленными клинико-функциональными и молекулярно-генетическими характеристиками, автор предлагает для определения особенностей течения фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, а также для оценки прогноза течения коморбидной патологии и эффективности ее лечения ряд дополнительных исследований, включающих результаты опросников, оценивающих тяжесть респираторных нарушений, показатели, характеризующие ремоделирование бронхо-легочной и сердечно-сосудистой системы и биохимические маркеры различных патологических процессов, участвующих в формировании и прогрессировании обсуждаемых заболеваний.

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».

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Шпагина И.С. построена стандартным образом, цель и задачи исследования сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Работа включает в себя обзор литературы, методологию и методы исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы и практические рекомендации. Диссертация изложена на 462 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 рисунками, содержит 99 таблиц. Список литературы представлен 565 источниками, из которых 516 - в зарубежных изданиях.

Обзор литературы детально анализирует проблему формирования коморбидности ХОБЛ и АГ, как основание для фенотипирования. Глава «Материалы и методы исследования» дает полное представление о дизайне исследования, все использованные в исследовании методы диагностики и лечения соответствуют поставленным задачам. Материалы собственных наблюдений представлены полно, изложены четко и понятно.

В главе 3 описаны данные клинического, функционального, молекулярного и генетического исследований, проведен подробный анализ предикторов значимых исходов у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. В главе 4 автор представляет особенности системной гемодинамики структурно-функциональных нарушений левых отделов сердца, состояние системы микроциркуляции при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

В главе 5 соискатель представляет нутритивно-метаболические нарушения у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в том числе, антропометрические параметры, состояние углеводного, белкового и липидного обменов, показатели адипокинового статуса. В главе 6 изложена

характеристика маркеров, взаимосвязанных у пациентов с фенотипом ХОБЛ с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, активацией РААС, а также, особенности полиморфизма генов-кандидатов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными нарушениями.

В главе 7 автором установлены предикторы общей пятилетней выживаемости и дополнительные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, которыми явились тяжесть и частота обострений, отклонения в морфо-функциональных показателях сердца, системной гемодинамике и микроциркуляции, концентрации компонентов РААС, маркерах эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и антиоксидантной системы защиты крови, факторах воспаления.

Глава 8 содержит результаты разработки схем оптимизированного лечения, показавшего перспективность применения аклидиния и телмисартана в лечении больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ для коррекции гипоксемии; уровня молекулярных маркеров системного воспаления и оксидативного стресса, улучшения процессов микроциркуляции. В главе «обсуждение результатов исследования» суммирован материал из предыдущих глав, представлено полное осмысление научных результатов исследования. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Вместе с тем, автору исследования следует задать вопросы:

1. Практические рекомендации исследования содержат многообразие комбинаций клинико-инструментальных и лабораторных маркеров тяжести и прогноза. Дайте информацию о том, на какие этапы ведения

пациента и каким образом должны повлиять выявленные у пациента критерии неблагоприятного прогноза?

2. В представленном исследовании анализируется ограниченный подход к управлению заболеваниями, используя доказательства преимущества терапии аклидином бромидом и телмисартаном. Каков на Ваш взгляд позиция других антагонистов рецепторов АТ₂ в лечении АГ у пациентов с ХОБЛ? Какова роль антагонистов кальция в лечении коморбидной патологии?
3. Ваше исследование анализирует большой спектр биомаркеров различных патологических процессов. Какие из них в перспективе могут быть терапевтическими мишенями в лечении ХОБЛ и АГ?

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена научная проблема — улучшение результатов диагностики и лечения фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией, 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.

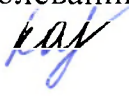
Диссертационное исследование по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции

Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а его автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 14.01.04 — внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН  Барбаращ Ольга Леонидовна

Подпись члена-корреспондента РАН Барбаращ О.Л. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
к.м.н.  Казачек Яна Владимировна

14.02.2018

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
Телефон: +7 (3842) 643308
Факс: +7 (3842) 643410
E-mail: olb61@mail.ru