

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора

Игнатовой Галины Львовны

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 темы исследования. В настоящее время представляется наиболее значимым изучение коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) с позиций фенотипирования, основной целью которого является оптимизация диагностики, определение индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения.

Доказано, что ХОБЛ утяжеляет течение артериальной гипертензии, ИБС и сердечной недостаточности через гипоксемические процессы и эндотелиальную дисфункцию. Согласно данным С. И. Овчаренко (2006) наличие ХОБЛ повышает для больного риск развития кардиоваскулярной патологии в 2–3 раза. Высокая частота встречаемости и АГ, и ХОБЛ в популяции приводит к увеличению количества коморбидных пациентов.

Коморбидность ХОБЛ и АГ имеет неоднозначную трактовку относительно патогенетической связи между патологиями, определяя либо сочетание двух независимых заболеваний, либо выявление «пульмогенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ.

Наиболее трудную задачу составляет ранняя диагностика АГ у больных ХОБЛ: широкая субъективная и объективная симптоматика ХОБЛ, ступеневывает клинику артериальной гипертензии, что влечет за собой

позднюю диагностику заболевания и, соответственно, несвоевременное лечение. Решением данной проблемы может быть определение соответствующих маркерных показателей и разработка дополнительных диагностических методов исследования больных ХОБЛ, в том числе, в сочетании с артериальной гипертензией.

Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении артериальной гипертензии, остаются малоосвещенными вопросы клинико-функциональных особенностей АГ у пациентов с ХОБЛ, не уточнены клеточно-молекулярные механизмы эндотелиальных, окислительно-метаболических, иммуно-воспалительных нарушений при коморбидных формах ХОБЛ и АГ, не изучен полиморфизм генов, при этой коморбидной.

Таким образом, новый фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ является предметом междисциплинарного изучения пульмонологами, кардиологами и терапевтами, что свидетельствует об актуальности работы Ципагина Ильи Семеновича.

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 цели и задач исследования. На основании полученных данных автор формулирует выводы и практические рекомендации, которые достаточно конструктивны и вопросов не вызывают.

Излагаемые в диссертации теоретические выкладки не противоречат публикациям в ведущих научных изданиях, отражающих вопросы коморбидности ХОБЛ и АГ. Материалы диссертации представлены в журналах, рекомендованных ВАК РФ, общим числом в 26 статей, обсуждены в отечественных и зарубежных конференциях и конгрессах.

Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выносимых на защиту, которые

соответствуют полученным результатам, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается значительной выборкой пациентов (360 чел.); применением современных методов исследования; корректным использованием чувствительных и информативных методов математического анализа. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и опираются на большой объем материала, хорошо обработаны, логично вытекают из полученных результатов работы.

Главные итоги диссертации напечатаны 26 журнальных статьях, в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, обсуждены на ряде представительных форумов и получили одобрение ведущих специалистов.

По материалам исследования получен патент на изобретение «Способ диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях действия токсических промаэрозолей» (№ 2613164 Россия С1 МПК G01N 33/535 (2006.01) заявл. 11.01.2016; опубл. 15.03.2017, Бюл. № 8).

По результатам работы издано учебное пособие, 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.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые на основе комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического

исследования показано, что сочетание хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией 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.

Показано влияние ХОБЛ на проявления артериальной гипертензии, в условиях коморбидности, согласно которому, наибольшие изменения определяются у больных с частыми обострениями ХОБЛ в виде ремоделирования крупных сосудов, нарушении суточной variability АД, что повышает относительный и абсолютный дополнительный риски сосудистых осложнений. Показано, что наиболее значимыми структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ являются показатели ТИМ/Д, суточный профиль АД «non-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции.

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

Автором показано, что формирование фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциировано со значимым уровнем системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией и гиперактивацией 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.

Установлены два молекулярных эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ: 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 АГ выявлено превалирование полиморфных аллелей генов цитокинов, связанных с воспалительными реакциями, процессами липидной пероксидации, способствующих поддержанию системного воспаления, бронхоконстрикции и др.

Установлено, что при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выявляется меньшая, по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний, общая и связанная с наличием сердечно-сосудистых заболеваний выживаемость. Показано, что пятилетняя выживаемость, связанная с развитием сердечно-сосудистых осложнений, при фенотипе хронической обструктивной болезни легких 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 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.

Выявлено, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ длительная комбинированная терапия аклидинием и телмисартаном эффективно снижает СДЛА, уменьшает симптомы ХОБЛ и увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает потребность в бронхолитиках короткого действия. Наиболее перспективной к использованию схема является при субфенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой ЛГ, что способствует снижению частоты обострений, требующих госпитализации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Результаты диссертационной работы Шпагина И.С. имеют несомненную практическую значимость, так как автором изучена клиническо-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 клиническо-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: 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); 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); ERS Международном Конгрессе “Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Attributed to Chemical Exposure: Clinical Characteristics and Inflammatory Serum Profile“(Лондон, Англия, 03–07 сентября 2016).

Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе ФГБУ «СФЕМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, ФГБУ «НИИТПМ», пульмонологического и кардиологического отделений Новосибирской областной больницы, в кардиологическом и терапевтическом отделении ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», кафедры ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (терапии, гематологии и трансфузиологии, госпитальной терапии и медицинской реабилитации п/ф, неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. На основании обнаруженных клинико-функциональных и молекулярно-генетических характеристик, автор предлагает для определения особенностей течения фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ дополнительные исследования: SGRQ, OOL/OEL, ЛСС, СДЛА, РаО₂, АКМ, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei,

ИММЛЖ, СПАД, ТИМ/Д в общей сонной артерии, базальный уровень ПМ, уровни ангиотензина 1 и 2, оксида азота, 6-кето-простогландина F1 α , салусина α , антипротеазы SLPI, 8-изо-PGF2 α , 8 OHdG, Cu/ZnSOD, ФНО α , MCP 1 и RANTES, пентраксина 3 и фибриногена, FGF 2, кардиотрофина 1, MMP 1,2 и 9, нейтрофильной эластазы.

Для определения особенностей течения субфенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ при наличии тяжелой легочной гипертензии, необходимо исследовать СДЛА, PaO₂, ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, 8-изо-PGF2 α , MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β , фибриногена, оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и салусина α . Для определения особенностей течения субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ необходимо исследовать SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, снижение ОФВ1 % в течение года, ИММЛЖ,ТИМ/Д, 8-изо-PGF2 α , тромбксана B2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, NO, салусина α , фибриногена, sVCAM, ФНО α , MCP 1, MIP-1 β , FGF 2.

Для прогноза общей выживаемости у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать PaO₂, ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT 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 1и 2 и фактора, ингибируемого АПФ, MCP-1, MIP-1 β , MMP 9 и 8-изо-PGF2 α .

Автор предлагает считать критериями эффективности лечения больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, показатели: mMRC, ТШХ, SGRQ, ОФВ1 до ингаляции пролонгированного бронхолитика, ОФВ1 после ингаляции пролонгированного бронхолитика, СДЛА, инспираторную емкость легких, частоту всех обострений, суточный профиль АД, параметры variability САД и ДАД, базальный уровень ПМ, изменения уровня

уротензина 2, 8-изо-PGF₂ α и MCP.

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

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Диссертационное исследование Шпагина И.С. выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, область диссертации затрагивает 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. Работа Шпагина И.С. написана в классическом стиле, цель и задачи исследования сформулированы четко и соответствуют главной мысли диссертации. Работа включает в себя обзор литературы, методологию и методы исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы и практические рекомендации. Работа представлена на 462 страницах машинописного текста, содержит 99 таблиц и 39 рисунков.

Перечень использованных литературных источников составляют 565 публикаций, из которых 516 - в зарубежных изданиях.

В обзоре литературы с использованием современных источников обоснована идея фенотипирования коморбидного варианта хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. Автор подробно анализирует опубликованные на настоящее время сведения о клинико-функциональных и молекулярных предикторах значимых исходов хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, а также с этиопатогенетических позиций разбирает и анализирует известные данные, касающиеся вопросов лечения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Вторая глава, посвященная описанию материалов и методов исследования, подробно представляет все разделы дизайна, характеристику групп больных, этапность проведения диссертационной работы. Выбранные автором методы исследования соответствуют целям и задачам работы, являются современными и достаточными для получения ожидаемых результатов. Методы статистической обработки описаны полно и понятно, адекватны существующим требованиям и не вызывают вопросов.

Результаты собственных наблюдений изложены подробно, хорошо структурированы и изложены понятным языком. В главе 3 подробно представлены данные клинического и функционального исследований, включая симптоматику, качество жизни, частоту обострений, состояние функции легких, параметры легочной гипертензии, структурно-функциональные нарушения правых отделов сердца и периферических сосудов.

Глава 4 автор посвящена изучению особенностей параметров системной и периферической гемодинамики, морфо-функциональных изменений левого желудочка, тканевой перфузии на уровне микрососудистого русла, при артериальной гипертензии в сочетании с ХОБЛ.

В главе 5 автор представляет результаты исследования нутритивно-метаболических расстройств у пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с АГ, с позиций изучения структурного состава тела по данным биоимпедансометрии, а также, основных показателей углеводного, белкового и липидного обменов, особенностей адипокинового статуса.

В главе 6 Шпагин И.С. дает подробную характеристику связанных с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, маркеров, а также, изучает особенности полиморфизма генов-кандидатов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными нарушениями у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ.

В главе 7 автор определяет дополнительные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, в числе которых были установлены показатели, отражающие тяжесть обострений и симптомов, низкое качество жизни, высокую статическую гиперинфляцию легких, значительные уровни систолического давления в легочной артерии, гипоксемию, структурно-функциональные изменения отделов сердца, системной гемодинамики и микроциркуляции, концентраций компонентов РААС, показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и антиоксидантной системы защиты, факторов воспаления. В данной же главе Шпагин И.С. изучает прогностические аспекты фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и обнаруживает, что наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости являются параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление.

Одним из важных разделов исследования являются представленные в главе 8 разработка и внедрение схем лечения больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, дополненных аклидинином и телмисартаном, которые

повысили результативность терапевтической схемы, за счет снижения гипоксемии, улучшения микроциркуляции с трофико-регенераторными изменениями в тканях, уменьшением концентрации молекулярных маркеров системного воспаления и оксидативного стресса.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор дает в сравнительном, с литературными данными, аспекте свое видение полученных данных. Итогом анализа материалов является научно обоснованное положение о том, что сочетание хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии представляет отдельный фенотип заболевания, который характеризуется гипоксемией, высокой скоростью снижения ОФВ1 и гиперинфляции, преобладанием одышки, значимой вероятностью развития тяжелой легочной гипертензии, нарушениями структуры и функции как правых отделов сердца, так и периферических сосудов, а также - микроциркуляторного русла, суточного профиля АД, снижение переносимости физической нагрузки, увеличение риска обострений, требующих госпитализации.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Автореферат полно отражает основные результаты исследования, их обсуждение и другие положения, сформулированные в диссертации, а также выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Представляется целесообразным задать автору следующие вопросы:

1. Какова роль маркера кардиотрофина в формировании фенотипических особенностей при ХОБЛ в сочетании с АГ?

2. Какие самые частые и важные предикторы выживаемости при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ?

Заданные вопросы и замечания, ни в коей мере не снижают высокое мнение о диссертационной работе.

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.

Заведующая кафедрой терапии ИДПО
ФГБОУ ВО « Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская
область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
тел. +7 (351) 232-73-71
e-mail: igligh@mail.ru
Доктор медицинских наук, профессор
Игнатова Галина Львовна

Дата «21» февраля 2018

Подпись д.м.н., профессора Игнатовой Г.Л.
«ЗАВЕРЯЮ»

