

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Шпагина Ильи Семеновича
«Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с
артериальной гипертонией: клиническая, функциональная,
молекулярно-генетическая характеристика, диагностика и лечение»,
представленной на соискание учёной степени доктора медицинских
наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни**

Проблема коморбидных состояний в клинике внутренних болезней является чрезвычайно актуальной и до сих пор далека от разрешения, особенно в условиях взаимного отягощения заболеваний, в части выявления маркеров и фенотипов коморбидности, персонализированной терапевтической и профилактической тактики для пациента. Высокой актуальностью характеризуется проблема частого сочетания таких широко распространённых заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Несмотря на серьезные теоретические достижения и практические решения многих важных вопросов, до сих пор не сформировано исчерпывающего представления о комплексных нарушениях, механизмах их развития и деталях характеристик (клинических, морфологических, функциональных, биохимических, генетических и т.д.) при сочетании ХОБЛ и АГ. Есть основания полагать, что существуют генетические полиморфизмы, лежащие в основе этого серьезного патологического сочетания с высокой чувствительностью к факторам риска как АГ, так и ХОБЛ. В связи с этим комплексное изучение клинико-функциональных и молекулярно-генетических характеристик ХОБЛ в сочетании с АГ, характеризуется особой актуальностью в отношении возможных перспектив оптимизации диагностики, прогноза, лечения и профилактики риска сердечно-сосудистых осложнений при этом коморбидном состоянии. Указанное определяет цель и задачи исследования, а также использованные автором методы исследования.

В работе использован комплекс современных клинико-биохимических, лучевых, функциональных, генетических, иммунологических, морфологических и математико-статистических методов исследования. Статистические методы адекватны поставленным задачам, анализ выполнен с использованием достаточного фактического материала. Материал в автореферате изложен последовательно, доказательно, хорошо иллюстрирован. Выводы диссертации четко аргументированы результатами исследования и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна результатов исследования состоит в том, что впервые обсуждаемая коморбидная патология рассматривается как самостоятельный фенотип, состоящий из двух его вариантов, с характерными клинико-функциональными нарушениями. Для первого подтипа характерны высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), структурные нарушения правых отделов сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка, гипоксемия, одышка, ограничивающая физическую нагрузку и редкие обострения; а для второго – преимущественно вентиляционные нарушения и системные проявления с частыми обострениями и госпитализациями, что нередко требует включения в схемы лечения системных глюкокортикостероидов. При этом показано, что второй фенотипический вариант ассоциирован с активностью ряда биологически-активных веществ и сопровождается выраженными сердечнососудистыми нарушениями в виде повышенной дневной и ночной вариабельности артериального давления (АД), нарастания скорости утреннего подъема уровней систолического и диастолического АД, ремоделирования крупных сосудов.

Особую значимость полученным с помощью современных методов исследования данным о значении в патогенезе исследуемой коморбидности ряда уникальных факторов (концентрации уротензина, ангиотензина 1 и ангиотензина 2, 8-изо-PGF 2α , макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и PANTES, MCP 1, MIP-1 β , FGF 2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, фибриногена и минимальными концентрациями оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и салусина α), придает доказанная автором возможность ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений с помощью связанных с ними данных традиционных методов, таких как исследование соотношения толщины интима-медиа к диаметру сосуда (ТИМ/Д), суточный профиль АД и базальный уровень периферической микроциркуляции.

Определено, что фенотип ХОБЛ в сочетании с АД характеризуется меньшей пятилетней выживаемостью по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний, меньшей общей и сердечнососудистой выживаемостью, что обусловлено особенностью фенотипирования с ускоренным формированием легочной гипертензии, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции. При этом выделен ряд наиболее значимых предикторов общей пятилетней выживаемости, многие из которых вполне доступны для практического здравоохранения (например PaO $_2$, тест шестиминутной ходьбы, тест mMRC, остаточный объем легких и

его отношение к общей емкости легких, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка и некоторые другие).

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования определяется доказанным автором положением о том, что при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ пациенты не являются однородной группой и должны быть разделены на две в зависимости от тяжести легочной гипертензии, степени ремоделирования сосудов и частоты обострений. Для пациентов с высокими значениями СДЛА и ЛСС, структурными нарушениями правых отделов сердца, гипоксемией, тяжелой одышкой, необходимо усиление бронхолитической терапии при низкой потребности в госпитализации (один фенотип). Для этой группы больных характерны: наличие аллеля ArgArg локуса Arg389Gly гена β -1-адренергического рецептора, ассоциация с показателями ремоделирования периферических сосудов. Для пациентов другого фенотипа характерны аллели TT полиморфного локуса C-2508T гена моноцитарного хемотаксического фактора-1, аллели AA полиморфизма G-308A гена ФНО- α , аллелями CC гена циклооксигеназы, взаимосвязанные с маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции, для них характерны более частые обострения ХОБЛ на фоне вентиляционных нарушений и системных проявлений и чаще нуждаются в терапии системными глюкокортикостероидами в условиях стационара.

Показанные структурно-функциональные параметры системной гемодинамики, микроциркуляции при обсуждаемом коморбидном состоянии могут быть своевременно определены с помощью традиционных методов исследования: ТИМ/Д, суточное мониторирование АД, исследование базального уровня периферической микроциркуляции. Доказана целесообразность изучения нутритивного статуса больных с использованием показателя активно-клеточной массы, преальбумина и адипокинового (лептин-связанный рецептор, адипонектин, резистин), что позволяет в ранние сроки оценить степень значимых как для АГ, так и для ХОБЛ, метаболических нарушений и их коррекции.

Для более точного прогнозирования пятилетней выживаемости и оптимизации терапевтической тактики с целью предупреждения сосудистых осложнений при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ автором предложено динамическое исследование СДЛА, частоты обострений ХОБЛ, структуры и функции правых отделов сердца, показателей легочной гиперинфляции и базальной микроциркуляции. Доказано преимущество использования аклидиния бромида (селективного антагониста мускариновых рецепторов) в сочетании с телмисартаном в течение 6 месяцев у больных ХОБЛ и АГ.

Результаты исследования обсуждались на международных и всероссийских конференциях, широко представлены в публикациях, в том числе 18 статей в журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий для публикаций результатов диссертаций. С использованием материалов исследования изданы 2 учебных пособия, монография, получен патент на изобретение.

На основании автореферата можно судить о том, что диссертационная работа Шпагина Ильи Семеновича «Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная, генетическая характеристика, диагностика и лечение» отвечает требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Бродская Татьяна Александровна,
690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2
8 (423) 245 17 02, brodskaya@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор института терапии и инструментальной диагностики, доктор медицинских наук, доцент

Подпись Т.А. Бродской заверяю, проректор ~~И.В. Гранковская~~

«06» 02 2018 года.

