

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**

Актуальность темы диссертационного исследования. В последнее десятилетие широкое распространение получили такие наиболее часто встречаемые коморбидные заболевания бронхолегочной и кардиососудистой системы, как ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией, проблемы которых находят отражение в современных научных исследованиях и практических рекомендациях. К настоящему времени определены общие факторы прогрессирования, особенности клиники, обусловленной тесной связью между системами кровообращения и дыхания, синдромы взаимного влияния этих патологических состояний как на вентиляционную способность бронхолегочной системы, так и на состояние периферической и центральной гемодинамики.

В тоже время до сих пор отсутствует общее представление о нарушениях, протекающих в организме одновременно, и ассоциированных с процессами системного воспаления при ХОБЛ, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием сосудов и сердца при сочетании ХОБЛ и АГ. Пришло время обсуждать влияние ХОБЛ и АГ с позиций фенотипирования, формирования различных клеточно-молекулярных биомеханизмов патологии и выявления их эндотипов, что имеет колоссальное значение для определения индивидуальной терапевтической стратегии и улучшения прогноза при этом коморбидном состоянии.

Указанное определяет четко сформулированные автором цель и задачи исследования с использованием многочисленных современных, высокотехнологических методов.

Научная новизна результатов исследования. Автором впервые на основе полученных исследований доказано, что сочетание хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией – это отдельный фенотип заболевания, в частности ХОБЛ, в основе которого лежит гипоксемия, значительные вентиляционные нарушения с гиперинфляцией, высокой вероятностью развития ранней и тяжелой легочной гипертензии с поражением правых отделов сердца, периферических сосудов и микроциркуляции, увеличением риска тяжелых и частых обострений, требующих госпитализации, и резким снижением физической толерантности больных.

Впервые выделены два субфенотипа, различающиеся по выраженности легочной гипертензии и частоте обострений. Для первого фенотипа более характерны признаки ЛГ с высокими значениями среднего давления в легочной артерии и ЛСС, структурными нарушениями правых отделов сердца, диастолической дисфункцией правого желудочка, гипоксемией, тяжелой одышкой, ограничивающей физическую толерантность и редкие обострения. Для второго субфенотипа свойственны значимые вентиляционные нарушения и системные проявления воспаления, частые обострения с преобладанием случаев, требующих госпитализации и терапии системными глюкокортикостероидами.

Автором показано, что ухудшение клинических проявлений АГ и ее осложнений реализуется, преимущественно, у лиц со вторым фенотипом и проявляется более ранним ремоделированием крупных сосудов, нарушением дневной и ночной вариабельности АД, нарастанием скорости утреннего подъема уровней САД и ДАД, что увеличивает риск сосудистых катастроф. Указано, что при этом субфенотипе необходимо обязательной

динамическое изучение структурно - функциональных параметров системной гемодинамики, микроциркуляции, показателей ТИМ/Д, суточного профиля АД, выявления наиболее частого типа АГ - «non-dipper» и базального уровня периферической микроциркуляции.

Доказана, что первый фенотип с тяжелой легочной гипертензией определяется высокими концентрациями 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 . Второй эндотип с частыми обострениями отличается высокими концентрациями провоспалительного цитокина ФНО- α , MCP 1, пентраксина 3, низкими уровнями Cu/ZnSOD и фактора, ингибируемого АПФ.

Определено, что новый фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ характеризуется меньшей пятилетней выживаемостью по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний, общей и сердечно-сосудистой выживаемостью, предикторами которой являются: уровень PaO 2 , тест шестиминутной ходьбы, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, уротензин 2, ангиотензин 1 и 2, фактор, ингибируемый АПФ, MCP-1, MIP-1 β , MMP 9 и 8-изо-PGF 2α ., многие из которых вполне доступны для практического здравоохранения.

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования состоит в том, что позволяет разделить пациентов на группы в зависимости от тяжести легочной гипертензии и частоты обострений, которые требуют дифференцированных подходов к оптимизации диагностики и персонализированного лечения. Для пациентов первого фенотипа, для которых характерны высокое значение СДЛА и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца, гипоксемия, тяжелая

одышка, необходимо усиление бронхолитической терапии при низкой потребности в госпитализации, тогда как пациенты с частыми обострениями на фоне вентиляционных нарушений и системных проявлений нуждаются в терапии системными глюкокортикостероидами в условиях стационара.

Указаны методы своевременной диагностики структурно-функциональных показателей системной гемодинамики, микроциркуляции в виде ТИМ/Д, суточного профиля АД «non-dipper» и базального уровня периферической микроциркуляции.

Теоретическая значимость исследования представлена обнаружением аллели ArgArg локуса Arg389Gly гена β -1-адренергического рецептора ассоциировано с показателями ремоделирования периферических сосудов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ. Выявление аллели GT полиморфного локуса C-2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), аллели AA полиморфизма G-308A (rs1800629) гена ФНО- α , аллели CC гена циклооксигеназы взаимосвязано с маркерами воспаления эндотелиальной дисфункции.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в качестве диагностических критериев необходима оценка пMRC и теста шестиминутной ходьбы, исследование параметров АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщины передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, уровни PaO₂, уротензина 2, ангиотензина 1 и 2, фактора, ингибируемого АПФ, MCP-1, MIP-1 β , MMP 9 и 8-изо-PGF2 α , характеризующих степень гипоксемии, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление, что позволяет прогнозировать общую пятилетнюю выживаемость.

Исследование систолического давления в легочной артерии, частоты обострений ХОБЛ, структуры и функции правых отделов сердца, показателей легочной гиперинфляции и базальной микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ позволяет точнее прогнозировать пятилетнюю выживаемость, обусловленную сосудистыми осложнениями,

оптимизировать диагностику и медикаментозное лечение у больных коморбидной патологией.

Обоснована необходимость включения аклидиния бромида и телмисартана в комбинированную терапию в течение 6 месяцев у больных коморбидным фенотипом ХОБЛ и АГ, независимо от субфенотипа, что улучшает клинико-функциональное состояние легких, увеличивает физическую толерантность, снижает СДЛА и потребность в бронхолитиках короткого действия, частоту обострений, требующих госпитализации, а также уровень молекулярных маркеров воспаления.

Работа выполнена с использованием комплекса современных, высокотехнологичных клинико-биохимических, лучевых, функциональных, генетических, иммунологических, морфологических и математико-статистических методов исследования.

Статистические методы адекватны поставленным задачам, для статистической обработки фактического материала использованы: SPSS 23, Statistica 9.0. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Различия между исследуемыми группами по непрерывным (шкалированным) переменным определяли методом ковариационного анализа (ANCOVA) с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. Достоверность различий двух взаимосвязанных выборок оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Материал в автореферате изложен грамотно, доказательно, хорошо иллюстрирован. Выводы диссертации четко аргументированы результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования обсуждались на Международных и Всероссийских конференциях, хорошо представлены в печати, в том числе 18 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых

научных изданий для публикаций результатов диссертаций. Изданы учебные пособия: «Хроническая обструктивная болезнь легких» и «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней». Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких» (№ 2620566, дата 04.10.2016). Издана монография, имеется 1 патент на изобретение. Результаты исследования внедрены в работу НГМУ и многие ЛПУ.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Автореферат диссертации Шпагина Ильи Семеновича «Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная, генетическая характеристика, диагностика и лечение» отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней.

На основании автореферата можно сделать заключение о соответствии представленного диссертационного исследования требованиям пункта 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 присуждение степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Заведующая кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПДО лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный

медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Телефон +7(391)
2283469, e-mail: vb12@krasgmu.ru.

Доктор медицинских наук, профессор  Демко Ирина
Владимировна

«16» сентября 2018 г.




УДОСТОВЕРЯЮ:
Управления кадров.

«16» сентября 2018 г.