

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Шпагина И.С.
«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 диссертационного исследования обусловлена высокой частотой распространенности среди населения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и повышенным риском развития неблагоприятных исходов заболеваний независимо от наличия факторов риска (курения, дислипидемии и др.). Для оценки характера течения и прогноза ХОБЛ крайне важное значение имеет знание фенотипов заболевания, главной целью которых является определение индивидуальных подходов к лечению и улучшение их исходов. К настоящему времени остаются не уточненными многие клеточно-молекулярные и генетические механизмы системного воспаления при ХОБЛ в сочетании с АГ, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и нарушений в системе ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, а также вопросы оптимизации диагностики, лечения и улучшения прогноза при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ.

Таким образом, актуальность исследования, посвященного разработке фенотипирования ХОБЛ в сочетании с АГ и вопросам оптимизации диагностики и лечения данной коморбидной патологии не вызывает сомнения.

В рецензируемом автореферате четко определена цель исследования, сформулированы конкретные задачи, приведены методология и методы диссертационного исследования.

Научная новизна результатов исследования. Новизна полученных результатов не вызывает сомнения. Автором на основе комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического исследования

показано, что сочетание ХОБЛ с АГ является отдельным фенотипом заболевания, характеризующимся наличием гипоксемии, высокой скорости снижения ОФВ1 и гиперинфляции, тяжелой легочной гипертензии (ЛГ), структурно-функциональных нарушений правых отделов сердца, периферических сосудов и микроциркуляции, выраженного снижения переносимости физической нагрузки, увеличения риска обострений, требующих госпитализации. В зависимости от наличия ЛГ и частоты обострений выделены два субфенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ. Выявлено, что влияние ХОБЛ на проявления АГ в условиях коморбидности преимущественно реализуется у лиц с частыми обострениями и клиникой ремоделирования крупных сосудов, нарушением дневной и ночной вариабельности АД, увеличением скорости утреннего подъема систолического и диастолического АД, увеличением риска сосудистых осложнений. Установлено, что наиболее значимыми структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ являются показатели ТИМ/Д, суточный профиль АД «поп-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции. Обнаружено, что при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдаются нарушения нутритивного статуса больных, свидетельствующие о значимых метаболических нарушениях. Автором выявлены два молекулярных эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ. Первый характеризуется наличием тяжелой ЛГ, высоким содержанием уротензина, ангиотензина 1 и ангиотензина 2, 8-изо-PGF2 α , макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, MCP 1, MIP-1 β , FGF 2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, фибриногена и минимальными концентрациями оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и салусина α . При втором эндотипе имеются частые обострения заболевания, высокие концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α , MCP 1, пентраксина 3, низкие уровни Cu/ZnSOD и фактора, ингибируемого АПФ. Также установлены особенности полиморфизма генов с преобладанием полиморфных вариантов генов цитокинов,

ассоциированных с воспалительными реакциями. Обнаружено преобладание полиморфного варианта TT Ala 16 Val гена MnSOD супероксиддисмутазы, ассоциированного с развитием оксидативного стресса и повышенной тромбогенности сосудистой стенки. Выявлено, что этот фенотип ХОБЛ характеризуется более низкими показателями, по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний, общей и сердечно-сосудистой выживаемости. Определены дополнительные факторы, ухудшающие клинический прогноз больных коморбидной патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведение клиничко-функциональных и молекулярно-генетических исследований при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ автору позволяют разделить пациентов на группы в зависимости от тяжести ЛГ и частоты обострений заболевания, требующих дифференцированных подходов к оптимизации диагностики и лечения. Определены структурно-функциональные параметры системной гемодинамики и микроциркуляции, ассоциированные с коморбидной ХОБЛ и АГ. Исследование показателей нутритивного и адипокинового статуса позволяют оценить степень метаболических нарушений для своевременной их диагностики и коррекции. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наличие аллели ArgArg локуса Arg389Gly гена β -1-адренергического рецептора ассоциировано с показателями ремоделирования периферических сосудов. Выявление аллели TT 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. Автором рекомендовано в качестве диагностических критериев проводить исследование mMRC, теста 6-минутной ходьбы, 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 , что позволяет прогнозировать общую 5-летнюю выживаемость. Исследование

систолического давления в легочной артерии, частоты обострений ХОБЛ, структуры и функции правых отделов сердца, показателей легочной гиперинфляции и базальной микроциркуляции позволяет точнее прогнозировать 5-летнюю выживаемость, обусловленную сосудистыми осложнениями, оптимизировать диагностику и лечение больных с данной коморбидной патологией. Обоснована необходимость включения аклидиния бромида и телмисартана в комбинированную терапию в течение 6 месяцев у этих больных.

Согласно автореферату, исследование грамотно изложено, хорошо иллюстрировано. Работу отличает высокий научно-методический уровень. В ней использованы современные, информативные методы исследования и анализа данных, позволяющие объективно оценить изучаемую проблему. Выводы диссертации аргументированы результатами исследования и соответствуют поставленным цели и задачам.

Результаты исследования активно 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.

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.

Заслуженный врач РФ
Заведующий кафедрой факультетской терапии №2 и
профессиональных болезней с курсом
профпатологии ФДПО ФГБОУ ВО "Пермский
государственный медицинский университет имени
академика Е.А. Вагнера" Минздрава России
Доктор медицинских наук,
профессор  Наталья Николаевна Малютина

614990 г. Пермь, Петропавловская, 26,
rector@psma.ru
8-902-801-7966
dr-malyuti_na@yandex.ru

