

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает значимое место в структуре хронической респираторной патологии, так как на ее долю приходится до 85% от летальных исходов заболеваний бронхо-легочного аппарата.

Рядом работ показано, что ХОБЛ повышает для больного риск развития кардиоваскулярной патологии в 2–3 раза. 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, ступшевывает клинику артериальной гипертензии, что влечет за собой позднюю диагностику заболевания и, соответственно, несвоевременное лечение. Решением указанной проблемы может явиться определение маркерных показателей и поиск дополнительных диагностических методик у больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией.

Таким образом, новый фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ является предметом междисциплинарного изучения пульмонологами, кардиологами и терапевтами, что позволяет говорить об актуальности работы Шпагина И.С.

Диссертация выполнена с использованием адекватного и современного комплекса клинико-функциональных и молекулярно-генетических исследований, в ней приведен углубленный анализ маркеров значимых исходов у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, включая клинические особенности, показатели качества жизни, структуру и частоту

обострений основного заболевания, параметры вентиляционной способности легких, показатели систолического давления в легочной артерии, морфо-функциональные изменения правых отделов сердца, варианты суточного профиля АД, состояние микроциркуляции и структуру периферических сосудов, маркеры, ассоциированные с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, активацией РАСС, нутритивно-метаболическими нарушениями; полиморфными генами, ассоциированных с высоким сосудистым риском и респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей

Новизна исследования заключается в том, что 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, со специфическими морфо-функциональными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, респираторного аппарата, нутритивными особенностями.

Представляют научный интерес полученные автором данные о влиянии хронической обструктивной болезни легких на проявления артериальной гипертензии, в условиях коморбидности, согласно которым, наибольшие изменения выявляются, большей частью, у больных с частыми обострениями ХОБЛ и реализуются в ремоделировании крупных сосудов, нарушении дневной и ночной вариабельности АД, нарастании скорости утреннего подъема уровней систолического и диастолического АД, что повышает относительный и абсолютный дополнительный риски сосудистых осложнений.

Автором показано, что становление фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциировано со значимым уровнем системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией и гиперактивацией РАСС, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, при снижении общего антиоксидантного статуса, низким уровнем оксида азота, салусина  $\alpha$ ,

антипротеазы SLPI, MMP 9, 6-кето-простагландин F1 $\alpha$  и Cu/ZnSOD, в результате чего наблюдается стимуляция пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток, усиливающих процессы ремоделирования сердца и сосудов.

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.

Полученные результаты диссертационной работы Шпагина Ильи Семеновича имеют несомненную практическую значимость, так как автором изучена клиничко - 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 клиничко-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.

Рецензируемая диссертационная работа основана на принципах доказательной медицины: объем выборки достаточен для обоснования выводов, использованные автором методы исследования позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации. Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, в том числе 26 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

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.

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).

Автореферат построен стандартно, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных клинико-инструментальных результатов, отражая основное содержание диссертации.

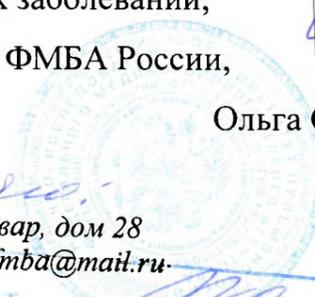
Таким образом, представленный на рецензию автореферат диссертации Шпагина И.С. на тему: «Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная, генетическая характеристика, диагностика и лечение» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 — внутренние болезни позволяет говорить о том, диссертация Шпагина И.С. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – улучшение результатов диагностики и лечения фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией, 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.

Рецензент

Заведующая лабораторией экологозависимых  
и профессиональных легочных заболеваний,  
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,  
д.м.н., профессор

  
Ольга Сергеевна Васильева

*Печень заверена:*  
15682, город Москва, Ореховый бульвар, дом 28  
тел. 8 495 395-63-93, e-mail: pulmo\_fmba@mail.ru

  
Специалист  
по кадрам  
  
Кладовщикова Ж.А.