

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Шумилова Алексея Александровича на тему: «Молекулярно-клеточные основы регуляции эндотелий-зависимых механизмов у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25. – пульмонология.

Актуальность диссертационной работы

В последние десятилетия объем сведений об особенностях хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) с позиций доказательной медицины непрерывно расширяется, находя отражение, как в зарубежных, так и отечественных рекомендательных документах. Несмотря на это высокая заболеваемость, возрастающая смертность от ХОБЛ продолжают наносить значительный экономический и социальный ущерб обществу, требуя тем самым более глубокого изучения природы заболевания и совершенствования лечебных программ. Известно, что ХОБЛ манифестирует, как правило, во второй половине жизни человека, у пациентов с этим заболеванием высока вероятность развития внелегочных коморбидных заболеваний. Среди них наиболее частой является сердечно – сосудистая патология, которая почти у трети больных ХОБЛ остаётся основной причиной смерти. Общность факторов риска ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни (ГБ), а также системный характер воспаления при ХОБЛ, несомненно, создают условия для развития сопутствующей патологии. Однако остаётся много нерешенных вопросов о взаимосвязи между системными проявлениями ХОБЛ и коморбидной сердечнососудистой патологией.

Одним из перспективных направлений, имеющих отношение к решению этой проблемы, являются исследования по оценке роли эндотелия легочных сосудов в прогрессировании хронических воспалительных изменений в легочной ткани и активный поиск маркеров его дисфункции у пациентов с ХОБЛ с кардиоваскулярной патологией, являющихся ориентиром для выбора патогенетической целевой терапии. Это представляется необходимым в свете

оптимизации персонализированного подхода, как к диагностике, так и лечению хронической обструктивной болезни легких.

В связи с этим работа А.А. Шумилова, направленная на изучение роли нарушений эндотелия легочных сосудов в развитии и прогрессировании ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью, а также возможности медикаментозной коррекции этих нарушений, актуальна и своевременна. Она существенно расширяет диагностические возможности, частности фенотипизации болезни, тем самым способствуя патогенетически обоснованному лечению больных с хронической обструктивной болезнью лёгких, имеющей в настоящее время высокую медико-социальную значимость.

Научная новизна основных выводов и результатов диссертационной работы,

В рамках данной работы Шумиловым А.А. проведен комплексный динамический (фаза обострения и стабильного течения) анализ результатов исследования: функционального состояния эндотелия сосудов легких, системного и локального воспаления, легочной микроциркуляции, функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, вентиляционных показателей, клинических показателей в двух группах пациентов с хронической обструктивной болезнью в сочетании с ГБ. Группы отличал медикаментозный комплекс: первая группа пациентов получала базисную ингаляционную терапию, вторая – базисную ингаляционную и ангиопротекторную (сулодексид) терапию. Необходимо отметить, что подобное комплексное исследование ХОБЛ в сочетании с ГБ проводилось впервые.

Автором доказано влияние нарушений функции эндотелия на течение ХОБЛ как в фазу обострения, так и в период стабильного течения. Им установлено отрицательное влияние дисфункции эндотелия на легочную циркуляцию, гемодинамику малого круга кровообращения, вентиляционную и газообменную функцию легких.

Алексей Александровичем показана возможность использования показателей концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), пробы Келлермайера, – как марке-

ров дисфункции эндотелия, в результате исследования выявлена высокая прогностическая значимость концентрации ЭТ-1 и НЭ, для прогнозирования возможных осложнений заболевания.

Особого внимания заслуживает обнаруженное Шумиловым А.А. впервые положительное воздействие ангиопротекторов (сулодексида) на течение ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью, способствующее замедлению прогрессирования патологического процесса в легких.

Полученные диссертантом новые данные представляют несомненный интерес для дальнейших научных исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций и достоверность результатов исследования.

Выводы, сформулированные автором, отличаются новизной, полностью соответствуют целям и задачам исследования. Достоверность и обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, содержащихся в диссертации, определяется достаточным фактическим материалом и репрезентативностью выборок обследуемых пациентов. Методы исследования, использованные автором, адекватны поставленным задачам, высокотехнологичны, информативны и современны. Динамические исследования проведены методически грамотно и тщательно: в динамике обследовались одни и те же пациенты. Обработка полученных результатов проведена с использованием соответствующих методов вариационной статистики и математического анализа.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования очевидна, поскольку новые данные, позволяют персонифицировать диагностику ХОБЛ, выделяя клинический фенотип с выраженной дисфункцией эндотелия, нарушением легочной микроциркуляции в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Кроме того, полученные автором результаты аргументированно обосновывают возможность персонализировать патогенетическую терапию пациентов ХОБЛ в со-

четании с гипертонической болезнью с помощью препаратов с ангиопротективной активностью. Полученные данные имеют большое клиническое значение для практикующих врачей, ориентируя их на своевременную оценку и предотвращение возможных обострений и развития осложнений заболевания

Реализация и апробация результатов исследования.

Ключевые положения диссертации нашли свое отражение в пяти опубликованных работах, из которых три статьи в журналах перечня Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) и неоднократно докладывались автором на авторитетных научных форумах, в числе которых 23-й Национальный конгресс Болезней органов дыхания, (Казань 2013 г.), 8-й национальный конгресс по фармакотерапии (Санкт-Петербург 2013г.), Булатовские чтения (Санкт-Петербург, ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2013, 2014, 2015, 2016 гг.) на 5-й и 6-й Городской научно-практической конференции с международным участием по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2015, 2016 гг.), Европейский респираторный конгресс (Лондон, 2016г.).

Результаты исследования внедрены в практическую работу пульмонологических отделений СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» и НИИ Пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений, списка литературы. Библиографический указатель включает 237 источников, из них 109 отечественных и 128 иностранных авторов. Работа хорошо оформлена, содержит 7 таблиц, 15 рисунков и отвечает действующими правилами ВАК.

В литературном обзоре автор даёт развёрнутую картину современного состояния изучаемой проблемы. Алексей Александрович акцентирует внимание на том, что современная медикаментозная терапия ХОБЛ, представленная бронходилататорами и противовоспалительными средствами, не позволяет достаточно эффективно влиять на прогрессирование заболевания, лишь единичные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены изучению эффективности фармакологических воздействий на сосудистый компонент в качестве терапевтической мишени при ХОБЛ. При этом автор справедливо отмечает отсутствие в научной литературе данных о возможной коррекции дисфункции эндотелия при ХОБЛ в сочетании с ГБ. Представленный литературный обзор, обосновывает актуальность выполнения исследования, написан хорошим литературным языком, легко читается.

Главы 2–4 являются основными в диссертации, так как содержат сущность работы.

В целом, клиническая часть работы базировалась на обследовании 70 мужчин с диагнозом ХОБЛ III-IV стадии в сочетании с гипертонической болезнью ГБ и наличием дисциркуляторной энцефалопатии, смешанным фенотипом болезни, поступавших в пульмонологические отделения с обострением ХОБЛ тяжелой степени.

Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы, которые были сопоставимы по клинико-функциональным характеристикам, возрасту, средний возраст $62,7 \pm 0,9$ лет, длительности заболевания, стажу курения, частоте обострений. Пациенты первой группе получали базисную терапию в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2016г.», а пациентам второй группы к аналогичной базисной терапии был добавлен лекарственный препарат, обладающий эндотелиопротекторным действием (сулодексид). В фазе обострения пациенты получали сулодексид внутривен-

но 1 раз в день, в дальнейшем в период стабильного течения курсами: по 1 капсуле 2 раза в день два месяца, дважды в год.

Программа обследования была обширной. Она включала в себя динамические (исходно, через 14 дней и через год) клинические исследования с определением тяжести одышки (шкала mMRC), толерантности к физической нагрузке – 6-ти минутный шаговый тест, оценкой качества жизни (опросник САТ), инструментальные исследования (ЭКГ, пульсоксиметрия, мультиспиральная КТ, однофотонная эмиссионная КТ, комплексное функциональное исследование дыхательной системы, эхокардиография). Состояние функции эндотелия определялось по содержанию в сыворотке крови: концентрации эндотелина-1 и фактора роста эндотелия (VEGF-A), p-селектина, растворимой формы молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), а также с помощью пробы на реактивную гиперемия плечевой артерии (проба Келлермайера). Выраженность системного воспаления определяли по концентрации в крови интерлейкина 8 (ИЛ-8), СРБ и фибриногена, очагового – по уровню нейтрофильной эластазы (НЭ). В качестве контроля использовались общепринятые нормативы.

Столь широкий круг исследований позволил Алексей Александровичу убедительно продемонстрировать, что у всех обследуемых пациентов имеются нарушения функции эндотелия, отражающие его повреждение, которые более выраженные в период обострения, о чем свидетельствовали максимальные значения маркеров эндотелиальной активности. На фоне лечения наблюдалось их снижение у пациентов обеих групп на всех этапах. При этом у пациентов, получающих дополнительно сулодексид (2 группа), концентрация молекул изменялась быстрее и значительнее, чем на фоне стандартной терапии. Через год наблюдения (стабильное течение заболевания) у пациентов этой группы установлены достоверно более низкие показатели по значениям концентрации ЭТ-1 и VEGF-A. Это позволило автору предположить, что торможение синтеза ЭТ-1, свидетельствующее о восстановлении

структурно-функциональной целостности эндотелия, и снижение уровня VEGF-A, влияющего на интенсивность процессов ангиогенеза и ремоделирования сосудистой стенки, связано с применением в лечебном комплексе пациентов ангиопротектора.

Алексей Александрович показал, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании ГБ выраженность локального и системного воспаления зависит от фазы заболевания, достигает максимальных значений при обострении. Несомненный интерес вызывают полученные им данные о том, что персистенция хронического воспалительного процесса в период стабильного течения болезни связана с имеющей место дисфункцией эндотелия. Это подтверждается сильными корреляционными связями между показателями, отражающими дисфункцию эндотелия (ЭТ-1, VEGF-A) и хроническое воспаление (НЭ, СРБ, ИЛ-8), а так же тем, что **только** в группе пациентов, получающих наряду с базисной терапией сулодексид, отмечалось достоверное снижение показателей как системного (СРБ, ИЛ-8, $p < 0,05$), так и локального воспаления (НЭ, $p < 0,05$) через две недели и через год наблюдения.

В ходе исследования автором установлено, что нарушение легочной микроциркуляции может быть опосредовано процессами, связанными с ДЭ, такими как ремоделирование сосудистой стенки легочной артерии (ЭТ-1, VEGF-A), нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, дисфункцией регуляции сосудистого тонуса, дисбалансом факторов, ответственных за миграцию клеток крови в сосудистую стенку (VCAM-1, Р-селектин), значения которых оставались повышенными у больных обеих групп в течение всего периода наблюдения. Алексей Александрович показал, что улучшение функции сосудистого эндотелия в результате применения сулодексида способствовало достоверному уменьшению диффузных и очаговых нарушений микроциркуляции у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ за счет улучшения регуляции сосудистого тонуса и включения в кровоток резервных зон.

Проведенный автором корреляционный анализ обнаружил, что дисфункция эндотелия способствует ухудшению легочно-сердечной гемодинамики и вентиляционной функции легких.

Обращает на себя внимание динамика клинических показателей в группах пациентов. Автором показано, что исходно средний показатель САТ-теста был высоким у всех пациентов, свидетельствуя о чрезвычайно сильном влиянии ХОБЛ на жизнь пациента. В ходе лечения обострения наблюдалось существенное снижение показателя у респондентов обеих групп. Однако, межгрупповые различия, свидетельствующие о лучшем качестве жизни пациентов, получающих сулодексид, установлены диссертантом уже на 14 день, а затем через год наблюдения.

Особенная ценность исследования Шумилова А.А. состоит в изучении влияния препарата сулодексид на течение ХОБЛ в сочетании с ГБ. Сравнительный динамический анализ данных многоаспектного исследования позволил автору убедительно доказать, что у пациентов, получавших препарат, направленный на коррекцию функции эндотелия, отмечалось более существенное уменьшение расстройств микроциркуляции, вентиляционных нарушений, функции газообмена и улучшение гемодинамики в малом круге кровообращения, уменьшалось количество обострений и выраженность клинических симптомов, чем у пациентов, получающих только современную базисную терапию. Полученные Шумиловым А.А. данные, несомненно, обосновывают целесообразность включения в качестве патогенетической терапии препараты с эндотелиопротективным действием пациентам с хронической обструктивной болезнью легких.

Результаты анализа собственных данных представляются достаточно обоснованными для получения соответствующих выводов и отвечают на поставленные задачи. Все выводы подтверждены фактическим материалом. Представленные таблицы и рисунки хорошо систематизируют полученный автором материал.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, изложен на 24 страницах и полностью отражает её содержание, оформлен в соответствии с действующими требованиями.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертации нет. Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Развитие артериальной гипертонии, у обследованных Вами пациентов наблюдалось до манифестации ХОБЛ или после?

2. Наблюдались ли у Ваших пациентов побочные эффекты от долгосрочной терапии сулодексидом?

3. В Вашем исследовании все пациенты с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с АГ, имели смешанный фенотип заболевания, Какие триггеры по данным анамнеза наиболее часто вызывали у них обострение ХОБЛ?

Заключение.

Диссертационная работа Шумилова Алексей Александровича на тему: «Молекулярно-клеточные основы регуляции эндотелий-зависимых механизмов у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Ольги Николаевны Титовой, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная задача – определена роль нарушения функции эндотелия в прогрессировании ХОБЛ и целесообразность медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при ХОБЛ в сочетании с ГБ в различные фазы заболевания, имеющая важное значение для пульмонологии.

По актуальности темы, объёму проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности выводов и положений диссертационная работа Шумилова Алексей Александровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о по-

рядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25. – пульмонология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры пульмонологии

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор *Собченко* Собченко С.А.
(Светлана Александровна)

«29» ноября 2018 г.

Тел. 8-921-916-98-07; E-mail: ssobchenko@yandex.ru

Адрес организации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Тел: 8 (812) 303-50-00; Факс: 8 (812) 303-50-35

Интернет-сайт: www.szgmu.ru; E-mail: rectorat@szgmu.ru

Подпись Собченко С.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

«29» ноября 2018 г.

Бакулина Н.В.

