

ОТЗЫВ

официального оппонента доктор медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора, директора Департамента клинической медицины Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета Гельцера Бориса Израйлевича на диссертационную работу Шелудько Елизаветы Григорьевны на тему: «Клинико-функциональные и генетические особенности сочетания бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна», представленной к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 999. 199. 02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология

Актуальность темы диссертации

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических неспецифических заболеваний легких и представляет серьезную медико-социальную проблему, поскольку снижает качество жизни больных, вызывает временное снижение либо стойкую утрату трудоспособности, а тяжелые формы, резистентные к терапии, вносят свой вклад в увеличение смертности населения. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении заболевания, включая раннее выявление патологии и применение таких эффективных лекарственных препаратов, как длительнодействующие β_2 -адреномиметики и ингаляционные глюкокортикоиды, стойкого и удовлетворительного уровня контроля у большинства больных часто не удается достичь. Причины этого многообразны, частичным решением было выделение фенотипов БА, учитывающих не только клинические и функциональные особенности течения БА, а также влияние коморбидной патологий. Часть патологий, например, БА ассоциированная с ожирением, БА-хроническая обструктивная болезнь лёгких, БА-аллергический ринит, изучены достаточно хорошо, предложены особенности терапии и ведения данной категории пациентов. Другие же, в частно-

сти синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) изучены не достаточно, хотя и БА и СОАС гетерогенны по своей природе, сопровождаются обструкцией дыхательных путей и воспалением. Мало данных о клинических особенностях пациентов, страдающих БА и СОАС, нет рекомендаций по выявлению СОАС среди больных БА, не описаны особенности терапии.

С другой стороны очень интересно оценить наследственный вклад в формировании БА и СОАС, в исследованиях, проведенных ранее, продемонстрирован высокий процент наследуемости для каждой патологии по отдельности, при этом частота встречаемости СОАС среди больных БА достигает 50%, а частота встречаемости БА среди больных СОАС - 30%. Знание конкретных молекулярно-генетических детерминант могло бы способствовать разработке новых средств диагностики, а в дальнейшем и терапии, эффективной у таких пациентов.

Таким образом, работа Шелудько Елизаветы Григорьевны, посвященная изучению клинико-функциональных и генетических особенностей сочетания БА и СОАС, несомненно, актуальна для фундаментальной науки и практической реализации подходов персонализированной медицины в современной терапии.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Нейрогуморальные и клеточно-молекулярные механизмы нарушений функции дыхательных путей при хронических воспалительных болезнях органов дыхания» (№ государственной регистрации 01201465957 от 23.10.2014).

Научная новизна основных выводов и результатов

В представленной работе описаны клинические особенности сочетания БА и СОАС. Впервые оценена распространенность СОАС среди больных БА на примере Амурской области, которая составила 34%, что сопоставимо с результатами исследований в других популяциях. В данном исследовании продемонстрирована неспецифичность ночных симптомов и дневной сонливости, что не позволяет опираться на эти маркеры в группе больных БА, как критерий отбора

для углубленного исследования нарушений дыхания во сне. Кроме того, сочетание БА и СОАС ассоциировано с увеличением числа такой сопутствующей патологии, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. Установлено влияние стажа курения (пачка-лет) на развитие СОАС у больных БА.

Получены новые данные об особенностях изменения функции внешнего дыхания у больных БА и СОАС, характеризующиеся повышением реактивности дыхательных путей вне зависимости от стимула, увеличением инспираторного сопротивления и диффузионной способности лёгких. Впервые установлена важная роль полиморфизмов *GADI* rs3749034 и *GABBR2* rs35400353 в формировании СОАС у больных БА.

Практическая и теоретическая значимость

Практическая значимость работы заключается в разработке методов прогнозирования СОАС с учетом клинических данных, результатов функциональных обследований и молекулярно-генетических особенностей пациентов. Ценность предложенных методов определяется возможностью прогнозирования риска наличия и формирования СОАС среди больных БА. Что с одной стороны позволяет сузить круг пациентов для полисомнографии и кардиореспираторного мониторинга, а с другой проводить профилактическую работу с населением, для предупреждения развития СОАС.

Полученные автором данные также имеют фундаментальное значение. По результатам исследования была предложена гипотеза о наличии общих генетических механизмов БА и СОАС, влияющих на тонус мускулатуры дыхательных путей, выявленные генетические ассоциации могут служить отправной точкой для дальнейших исследований экспрессии рецепторов ГАМК в респираторном тракте.

Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, её завершённости, замечания по оформлению работы

Исследование выполнено на репрезентативном контингенте больных, достаточном для демонстрации клинических и функциональных особенностей сочетания БА и СОАС, оценке клинико-функциональных эффектов выбранных автором полиморфизмов генов. Используемые методы являются достаточно информативными и адекватны поставленным задачам. Статистическая обработка материала проведена с использованием параметрических и непараметрических критериев; все математические вычисления автоматизированы, что практически исключает возможность ошибок. Логический анализ данных статистической обработки выполнен корректно и подкреплен литературными данными. Выводы аргументированы, соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту. Практические рекомендации четко сформулированы и могут использоваться в терапевтической практике. Таким образом, можно сделать заключение о достоверности результатов и выводов, изложенных в диссертационной работе Шелудько Елизаветы Григорьевны.

Диссертация имеет традиционную структуру и представлена введением, литературным обзором, описанием материалов и методов исследования, двумя главами результатов собственных исследований, заключением, выводами, практическими рекомендациями и библиографическим указателем. Работа выполнена на 122 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и 12 рисунков. Список литературы содержит 242 источника.

В отечественных и зарубежных изданиях по теме диссертации автором опубликовано 11 работ, среди которых 3 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых для публикации результатов диссертационного исследования.

Результаты исследования представляют ценность для фундаментальной науки и практической медицины, полученные данные описывают клинические и функциональные особенности пациента страдающего БА и СОАС, а также дополняют теоретические представления о роли наследственности в формировании СОАС у больных БА, формируя базу для применения персонализированного подхода в диагностике СОАС у больных БА. Материалы диссертации рекомендуется использовать в образовательном процессе медицинских учреждений

высшего профессионального образования по направлениям пульмонологии и внутренних болезней.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Принципиальные замечания к диссертации Шелудько Елизаветы Григорьевны отсутствуют. В то же время хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Согласно каким критериям производился отбор полиморфизмов для генетического исследования?
2. Каковы возможные механизмы положительного влияния полиморфизмов *GABBR2* rs35400353 на показатели спирометрии?
3. Проводился ли ассоциативный анализ полиморфизмов *GAD1* rs3749034 и *GABBR2* rs35400353 с холодовой и осмотической реактивностью?

Заключение

В целом, диссертацию Шелудько Елизаветы Григорьевны «Клинико-функциональные и генетические особенности сочетания бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна» следует признать законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи изучения клинико-функциональных и генетических особенностей сочетания бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН, профессор,
директор Департамента клинической медицины
Школы биомедицины Дальневосточного
федерального университета



Б.И. Гельцер