



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001



16.09.2019 № 2768

На № _____ от _____ 20__

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Шелудько Елизаветы Григорьевны на тему «Клинико-функциональные и генетические особенности сочетания бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.25- пульмонология.

Актуальность избранной темы

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины в связи с высоким уровнем распространенности в разных возрастных группах, а также ассоциированной с заболеванием стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни больных и смертностью. Количество больных БА в мире достигает 300 млн. человек, колеблясь в разных регионах от 1 до 50%.

Несмотря на успехи в терапии БА, проблема частых обострений и плохого контроля сохраняется. В России на каждые 100 тыс. вызовов бригад скорой медицинской помощи 5% приходится на не купируемые приступы удушья у больных БА. При этом именно достижение контроля заболевания является главной целью терапии БА и одновременно важнейшим маркером качества

оказания медицинской помощи. К причинам плохого контроля БА относят неадекватную терапию, курение, плохой комплайнс с пациентом, а также наличие коморбидной патологии.

За последние 5 лет пристальное внимание уделяется сочетанию БА и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), как одной из часто встречающихся коморбидностей (распространенность в общей популяции достигает 9-38%, а среди больных БА до 50%), со сложными механизмами патогенеза. Имеющиеся данные говорят о «двунаправленном взаимодействии» между БА и СОАС, однако нет описания клинико-функционального профиля таких пациентов, что важно для практикующих врачей.

Интересным фактом является высокая наследуемость обоих состояний, которая составляет для БА 40-60%, а для СОАС 25-40%. В то время как для БА генетические предпосылки относительно известны, при СОАС они остаются относительно мало изученными, а учитывая общие патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболеваний (обструкция дыхательных путей, системное и местное воспаление), эта область является перспективным научным направлением, разработка которого может способствовать формированию персонализированного подхода в терапии каждого пациента.

Диссертантом поставлена цель изучить частоту, клинико-функциональные особенности и эффекты полиморфизмов генов *GAD1*, *GAD2*, *GABBR1* и *GABBR2* при СОАС у больных БА, для оптимизации прогнозирования риска его развития. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности работы Шелудько Е.Г., посвященной изучению сочетания БА и СОАС.

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).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования описаны клинические особенности сочетания БА и СОАС. Показано, что у пациентов с БА, СОАС встречается в 34% случаев, с преобладанием лёгких и среднетяжелых нарушений дыхания во сне; характеризуется неспецифичностью ночных симптомов и дневной сонливости; ассоциирован с увеличением числа сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД)).

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.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Выполненная работа имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Результаты диссертационного исследования расширяют и дополняют представления о патофизиологии БА и СОАС. Полученные данные демонстрируют пролонгирование эффектов эпизодов апноэ во время сна на функциональное состояние лёгких пациентов с БА во время бодрствования. Кроме того выявлено негативное влияние полиморфизмов генов *GADI* и *GABBR2* на риск развития СОАС, также была сформулирована гипотеза о патогенном вкладе метаботропных рецепторов ГАМК_B на бронхиальную реактивность у лиц, страдающих БА.

Практическая значимость работы, также не вызывает сомнений. Впервые

была изучена распространенность СОАС среди больных БА в Амурской области. Описаны клинические и функциональные особенности пациентов с сочетанием патологий. Показана низкая эффективность использования шкала Эпворта в качестве инструмента скрининга СОАС у больных БА. Разработаны методы прогнозирования СОАС с учетом клинических данных, результатов функциональных обследований и молекулярно-генетических особенностей пациентов.

Результаты диссертационного исследования Шелудько Е.Г. могут быть внедрены в практическую работу врачей-пульмонологов амбулаторного звена. Научные выводы могут быть использованы в подготовке врачей-ординаторов и аспирантов по специальности «Пульмонология». Выбранное направление заслуживает дальнейшего развития научными коллективами занимающиеся данной проблемой в частности ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Обоснованность, достоверность научных положений, выводов и заключений подтверждается достаточной большой выборкой (190 человек), четкостью критериев включения в исследование и исключения из него, использованием комплекса современных методов обследования пациентов пульмонологического профиля. Полученные данные обработаны с использованием актуальных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, отражают основную гипотезу научного исследования. Обоснованность вынесенных на защиту основных положений базируется на критической оценке результатов собственного исследования.

Цель работы и её задачи сформулированы чётко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде обоснованных выводов и практических рекомендаций.

Сопоставление результатов исследования с работами других авторов дают основания считать, что полученные автором данные являются новыми и достоверными.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, 12 рисунков и 9 формул. Включает в себя введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 242 наименования работ, из которых 17 – отечественных и 225 – иностранных.

Во введении описана актуальность темы, сформулирована цель исследования, задачи и научная новизна. Также приведены сведения о личном вкладе автора, апробации основных результатов и их внедрении.

Первая глава посвящена описанию распространенности БА и СОАС, возможных механизмов патогенетического влияния заболеваний друг на друга, факторам риска и генетическим особенностям. Обзор литературы основан на анализе современных литературных источников.

Вторая глава включает в себя детальное описание материалов и методов исследования, в том числе тщательное описание статистических методов, а также содержит клиническую характеристику исследуемых групп.

Третья глава содержит результаты собственных исследований автора. В начале главы описаны результаты функциональных, далее лабораторных и генетических методов исследования. После каждого раздела сделаны выводы, обобщающие полученные результаты, и обосновывающие их практическую значимость.

В заключении автором сформулировано мнение о перспективах изучения особенностей сочетания БА и СОАС, для разработки новых методов и подходов в диагностике СОАС у больных БА, а также описал задел для дальнейших научных изысканий в изучаемой области. Выводы соответствуют поставленной

цели и задачам диссертационного исследования, аргументированы и четко сформулированы.

Таким образом, работа выполнена на достойном методическом уровне, полученные результаты объективны и достоверны, изложены ясно, в логической последовательности. Даны конкретные практические рекомендации. Принципиальных замечаний к работе нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате четко отражено содержание работы. Иллюстративный материал отражает существо проведенных исследований, автореферат написан хорошим литературным языком, легко читается, в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 11 опубликованных работах, в том числе 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Шелудько Елизаветы Григорьевны на тему: «Клинико-функциональные и генетические особенности сочетания бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи описания клинико-функциональных и генетических особенностей сочетания бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна, имеющей значение для медицины, а именно для пульмонологии, и соответствует

критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018г. № 1168), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол №1 от 02.09.2019 года).

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий кафедрой терапии
института дополнительного
профессионального образования
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
Адрес:454092, Челябинская область, г. Челябинск
Ул. Воровского, д.64
Тел.:8(351)742-82-57,е-mail:iglign@mail.ru

74 [Redacted Signature]

Галина Львовна Игнатова

Подпись д.м.н., профессора Игнатовой Г.Л.
«ЗАВЕРЯЮ»



«16» 09 2019 г.