

Отзыв официального оппонента

Будневского Андрея Валериевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Пахомя Надежды Сергеевны на тему «Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой при сопутствующей гипертонической болезни», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность диссертационной работы

Полиморбидный больной сегодня — это обычное явление в ежедневной практике. В России по неофициальным данным ~80% пациентов имеют ≥ 4 хронических заболеваний. Такие ситуации обусловлены широкой распространенностью основных хронических неинфекционных заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. В настоящей работе рассмотрена полиморбидность на примере сочетанного течения бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Широкая распространенность бронхиальной астмы, значительный ежегодный прирост числа больной и недостаточная эффективность существующих методов диагностики и лечения обуславливают ее высокую медицинскую значимость. По оценкам ВОЗ, в настоящее время от астмы страдает 235 миллионов человек. Артериальная гипертензия также является остается одним из самых распространенных (около одной трети населения земного шара и более 1 миллиарда пациентов) неинфекционных заболеваний. Неутешительные прогнозы ученых, указывающих, что к 2025 г. артериальная гипертензия станет ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире, а не только в развитых странах. Это определяет пристальное внимание к артериальной гипертензии как к заболеванию, значимому с точки зрения общественного здоровья. Распространенность артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой составляет около 35%, увеличиваясь с возрастом.

Артериальная гипертензия – многофакторное заболевание, в патогенезе которого прослеживается наследственный компонент. В настоящее время изучение генетических детерминант, ассоциированных с артериальной гипертензией, позволяет стратегически подходить к ранней стратификации риска и определению прогноза у ряда пациентов – именно этот подход лежит в основе развивающейся персонализированной медицины. В связи с этим возрастает значение изучения генетической предрасположенности в гипертонической болезни в нашей стране. Однако, несмотря на длительную историю изучения артериальной гипертензии и огромное количество публикаций, мы еще далеки от понимания того, каким образом наследственность интегрируется с факторами внешней среды и реализуется повышением артериального давления. И если в отношении генетических основ артериальной гипертензии при изолированном ее течении мы имеем общее представление, изучение молекулярно-генетических основ наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии у пациентов с бронхиальной астмой в России практически не проводилось. В связи с чем особую значимость приобретает проведение подобного рода исследований, на основании результатов которых станет возможной разработка комплекса профилактических и лечебных мероприятий, персонализированных для каждого пациента.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на достаточном количестве обследованных, корректных критериях отбора пациентов, глубоком анализе литературы по теме диссертации, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных.

Новизна исследований и полученных результатов

Анализируя научную новизну исследования, необходимо отметить, что диссертантом впервые в Рязанском регионе проведено исследование

распространённости полиморфизмов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний (Lys198Asn EDN1, Thr174Met AGT, Met235Thr AGT, C786T eNOS, Leu28Pro APOE, S447X LPL, Thr145Met GPIIb α , Asn363Ser GCCR) у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезни, выявлены ассоциации полиморфизмов Asn363Ser GCCR, C786T eNOS с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и полиморфизмов T174M AGT, Lys198Asn EDN1 с ранним дебютом гипертонической болезни, изучены ассоциации полиморфизмов изучаемых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний со структурными изменениями камер сердца по данным эхокардиографии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты дополняют существующее представление о роли генетических факторов в развитии сочетания бронхиальной астмы и гипертонической болезни и особенностях их клинического течения. Определение полиморфизмов Asn363Ser GCCR, C786T eNOS может быть использовано для выявления группы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. Оценку полиморфизмов T174M AGT, Lys198Asn EDN1 можно рекомендовать для выявления больных бронхиальной астмой с повышенным риском развития гипертонической болезни, что в свою очередь позволяет оптимизировать существующие меры первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ материалов, методов исследования и содержания работы

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, включающих описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 197 источников (69 отечественных и 128 зарубежных). Работа иллюстрирована 15 таблицами и 12 рисунками.

Во введении автором полно освещена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы автором отражены современные представления о персонифицированной медицине, генетических основах сердечно-сосудистых заболеваний, отражена противоречивость результатов, представленных в мировой литературе, что, вероятно, обусловлено неоднородностью обследованных групп по клиническим и популяционным характеристикам, обоснована важность проведения настоящего исследования.

Материалы и методы подробно изложены в соответствующей главе. Достоверность исследования обеспечивается достаточной выборкой пациентов и грамотным применением современных методов статистической обработки материала.

В третьей главе автор приводит клинико-демографическую характеристику пациентов, включая особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Автором установлено, что сопутствующая гипертоническая болезнь у больных бронхиальной астмой утяжеляет течение бронхиальной астмы, тем самым сопутствующая артериальная гипертензия расценена как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. Основываясь на литературных данных, автор высказывает предположение о возможном существовании единых патогенетических механизмов, в том числе и на молекулярно-генетическом уровне, в развитии бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Четвертая глава диссертации представляет оценку ассоциаций генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с клиническими характеристиками у больных с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Выявлена ассоциация полиморфизмов Asn363Ser гена рецептора к глюкагону (GCCR), C786T гена eNOS с неконтролируемым течением бронхиальной астмы при кардиореспираторной патологии; ассоциация полиморфизмов T174M гена ангиотензиногена (AGT), Lys198Asn гена эндотелина-1 (EDN1), Asn363Ser гена рецептора к глюкагону (GCCR) с «ранним» дебютом гипертонической болезни у больных бронхиальной

астмой. Также автором разработан персонализированный алгоритм оценки риска развития гипертонической болезни у пациентов с бронхиальной астмой на основе клинических и генетических факторов риска.

Выводы сформулированы диссертантом соответственно поставленным целям и задачам. Практические рекомендации отражают результаты исследования.

Внедрение результатов в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс в лечебно-диагностический процесс пульмонологического отделения филиала №3 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», в учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 - в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. В тексте диссертации имеются стилистические неточности, которые не влияют на её общую положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Пахомя Надежды Сергеевны на тему «Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой при сопутствующей гипертонической болезни», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата

