

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета Д 14.24.694 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова МЗ КР и Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева д.м.н., профессора **Молдобаевой Марины Сатаровны** по диссертации **Марипова Абдирашита Маматисаковича** на тему: «Легочная гемодинамика, паттерны дыхания во время сна и структурно-функциональное ремоделирование правого желудочка сердца у горцев – здоровых и больных с высокогорной легочной гипертонией», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «внутренние болезни» – 14.01.04. Рассмотрев представленную соискателем А.М. Мариповым диссертацию, эксперт пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертацию к защите. Представленная докторская диссертация соответствует профилю диссертационного совета. В работе приводятся результаты исследования клинико-патогенетической характеристики нарушений дыхания во время сна, легочного кровообращения и структурно-функционального состояния правых отделов сердца у пациентов с высокогорной легочной гипертонией, что в полной мере отвечает паспорту специальности «внутренние болезни» – 14.01.04.

2. Целью диссертации является: изучить параметры легочной гемодинамики, структурно-функционального состояния правых отделов сердца у кыргызов с легочной гипертонией, постоянных проживающих на высокогорье, и влияние на них нарушений дыхания во время сна для улучшения диагностики, профилактики и лечения заболевания.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Провести комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы у горцев, изучить уровни давления в легочной артерии, оценить распространенность высокогорной легочной гипертензии и других клинических форм легочной гипертензии в популяции горцев и исследовать структурно-функциональное состояние правого желудочка у горцев с высокогорной легочной гипертензией;

2. Определить содержание перспективных биохимических маркеров высокогорной легочной гипертензии у горцев;

3. Изучить паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев и исследовать вероятность нарушений дыхания во время сна у них;

4. Исследовать влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна.

5. Изучить влияние краткосрочной терапии непрерывным положительным давлением в дыхательных путях (СИПАП-терапия) на паттерны дыхания во время сна у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна.

При СИПАП-терапии обеспечивается создание давления в верхних дыхательных путях, достаточного для поддержания дыхательных путей открытыми и предупреждения их коллабирования во время сна. При этом устанавливается определенное давление для предотвращения гипопноэ, апноэ, храпа, ограничения воздушного потока и пробуждений. СИПАП-терапия проводилась с использованием лицевой маски и СИПАП-устройства, работающего в режиме автонастройки (модель Airsense S10, ResMed®, Австралия), у 30 пациентов каждую ночь в течение 1 недели в среднем по 6-7 часов. Эти устройства автоматически определяют и устанавливают необходимый уровень давления воздуха в зависимости от фазы сна, дыхания и положения тела. Диапазон давления в маске был установлен на уровне от 4 до 20 см H₂O.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачам диссертации: объектом исследования явились 1341 жителей, проживающих в высокогорных селах Сары-Могол, Ак-Қыя, Талды-Суу и Сары-Таш Алайского района Ошской области, расположенных на высотах 3000-3200 м н.у.м и 541 жителей низкогорья, проживающих в низкогорных селах Туз и Асылбаш Сокулукского района и селе Чон Арык Московского района Чуйской области, расположенных на высоте 760 м н.у.м.

Использованные методы исследования (общий анализ крови, иммуно-ферментный анализ плазмы и сыворотки крови, измерение насыщения крови кислородом, определение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, электрокардиография в 12 отведениях, спирометрия, двумерное и тканевое доплер эхокардиографическое исследование и полисомнография) достаточно доказательны и во многом соответствуют современным рекомендациям.

Для статистического анализа полученных результатов использована стандартный пакет программы Statistika, версия 6.12 (SAS Институт, США). Проверка данных на тип распределения проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ групп исследуемых проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни для независимых данных в зависимости от типа распределения и однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Дуннета (Dunnet) для сравнения с контрольной группой. Для выявления взаимосвязи между степенью нарушений дыхания во время сна и эхокардиографическими параметрами применялся метод линейного корреляционного анализа по Спирману. Результаты ИФА были проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием критерия Тьюки (Tukey) для множественных сравнений. Значимость различий между группами для двустороннего уровня значимости определялась при $p < 0,05$.

С целью выявления предикторов СОАС использовался метод логистической регрессии с определением уровня значимости (p), отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ). Для выявления возможных предикторов применялся логистический анализ. На первом этапе анализировались все показатели с помощью простого логистического анализа. Все показатели со значением $\alpha < 0,10$ отбирались для дальнейшего, множественного логистического анализа с целью определения окончательных независимых предикторов. Использовался вариант множественного логистического анализа с пошаговым исключением независимых показателей. Предикторы считались независимыми и статистически значимыми при уровне $\alpha < 0,05$ и далее включались в окончательную прогностическую модель.

Анализ эффектов СИПАП-терапии проводился с использованием парного критерия Стьюдента для зависимых данных.

Автор провел обширное скрининговое популяционное исследование среди взрослых кыргызов обоих полов, проживающих на низкогорье Тянь-Шаня и высокогорье Памиро-Алая. Сравнение состояния легочного кровообращения и структурно-функциональных изменений со стороны сердца у пациентов с хронической высокогорной легочной гипертензией контрольной группой сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых жителей высокогорья было проведено с помощью доплер эхокардиографии.

Распространенность нарушений дыхания во время сна была исследована у кыргызов-жителей высокогорья и низкогорья с помощью Берлинского и Эпвортовского опросников. Паттерны дыхания во время сна были исследованы с помощью полисомнографии.

Влияние нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у кыргызов – жителей высокогорья с СОАС было исследовано с помощью тканевой доплер эхокардиографии.

Были исследованы эффекты краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна у кыргызов-жителей высокогорья с СОАС.

Кроме того, были исследованы перспективные циркулирующие биомаркеры ранней диагностики высокогорной легочной гипертензии в крови горцев.

Актуальность темы диссертации

Проживание на высокогорье вызывает у постоянных жителей изменения разной степени выраженности со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов, связанных с высокогорной гипоксией, обусловленной низким парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе. Для горцев характерно адаптивное повышение давления в легочной артерии, которое может приводить к высокогорной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка сердца и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. К сожалению, патофизиологические механизмы развития высокогорной легочной гипертензии остаются малоизученными. Соответственно, методы лечения остаются также не разработанными. Кыргызская Республика расположена в горной системе Тянь-Шаня и значительная часть населения проживает и/или пребывает в связи с трудовой деятельностью в условиях высокогорья. На этом основании можно заключить, что диссертационная работа, проведенная соискателем, является актуальной и важным научным исследованием для практического здравоохранения Кыргызской Республики.

3. Научные результаты

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, которые имеют важное значение для развития медицинской науки (внутренние болезни).

3.1. Научная новизна полученных результатов

- В работе получены новые данные о структурно-функциональном состоянии сердца при хронической адаптации к высокогорью у кыргызов;
- Уточнена встречаемость высокогорной легочной гипертензии и определена частота различных клинических форм у горцев с легочной гипертензией;
- Впервые исследованы перспективные биомаркеры высокогорной легочной гипертензии у горцев, имеющие диагностическое значение;
- Изучены паттерны дыхания во время сна у здоровых кыргызов, проживающих на высокогорье;
- Установлено влияние нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна;
- Оценены эффекты краткосрочной терапии непрерывным положительным давлением в дыхательных путях на паттерны дыхания во время сна у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна.

3.2. Изложенные в диссертационном исследовании положения, выводы и рекомендации являются достаточно достоверными и подтверждаются статистическими методами.

3.3. Теоретическое значение работы заключается во внедрении полученных результатов в практическое здравоохранение и в обучении терапевтов, семейных врачей, кардиологов и пульмонологов.

3.4. Соответствие квалификационному признаку. Представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата наук является индивидуальной научно-квалификационной работой, представленной в виде

специально подготовленной рукописи, содержание которой отвечает решению задач, имеющих значение для соответствующей отрасли знаний.

4. Практическая значимость полученных результатов для терапевтической службы Кыргызской Республики

Результаты, описанные в докторской диссертации, были внедрены в практику отделения горной медицины и сна НЦКиТ имени академика М.Миррахимова, Кыргызско-Индийского горного биомедицинского научного центра (Акт внедрения от 01.12.2020 г. «Методика определения высокой вероятности нарушения дыхания во время сна по Берлинскому опроснику, выявления дневной сонливости и теста на сохранение бодрствования у горцев»; Акт внедрения от 15.11.2022 г. «Метод неинвазивной оценки давления заклинивания легочной артерии с помощью тканевой импульсно-волновой доплерэхокардиографии на высокогорье»). Также полученные результаты включены в программу обучения для врачей первичного звена здравоохранения.

Реализация материалов диссертации А.М. Марипова позволит улучшить качество диагностики и лечения обструктивных нарушений сна и высокогорной легочной гипертензии у жителей высокогорья.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленным в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском и английском языках.

6. Замечания и вопросы

В целом, принципиальных замечаний при оценке диссертационной работы нет, но следует учесть следующее:

- Определиться с понятиями высокогорья, низкогорья и уровней моря; кыргызской национальности, этнические кыргызы, высокогорцы или горцы.
- Четко указать классификацию горных местностей, которой пользовался соискатель.

- Расширить заключение, не ограничиваясь выводами.
- Практические рекомендации изложить четко: что и кому рекомендуется, и их выполнимость.
- Исправить пробелы в тексте, графику дизайна исследования видоизменить в соответствии с проделанной работой.

Вопросы:

1. Цель: определение перспективных маркеров ВЛГ у горцев с высокогорной легочной гипертонией, отражены ли эти изменения в материалах диссертации?
2. По мнению автора, какова причина сниженной почти в 2 раза распространенности АГ среди жителей высокогорья, по исследования автора в высокогорье также ниже ожирение и ИМТ?
3. Отразилось ли это и как на диастолической функции и латентной систолической дисфункции правого желудочка при использовании высокочувствительной доплер эхокардиографии, впервые примененной в вашем исследовании?

7. Предложения

Необходимо внести поправки в диссертацию согласно вышеприведенным вопросам и замечаниям.

8. Рекомендации

Рекомендую:

В качестве ведущей организации Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова), г. Москва, где работают доктора наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

1. **Первым официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора, Бримкулова Н.Н., профессор кафедры менеджмента научных исследований КГМА, имеющего публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Тренды вентиляционных сдвигов при ХОБЛ в условиях высокогорья. Вестник современной клинической медицины. Том: 4. Номер: 3. Год: 2011. Страницы: 34-37.

- N. Brimkulov, L. Louton, S. Sydykova, D. Vinnikov, F. Imanalieva. Morbidity in the Mountainous Province of Kyrgyzstan: Results from a Population-Based Cross-Sectional Study. High Altitude Medicine & Biology. 2017 Dec;18(4):338-342.

- M. Koziej, N.N. Brimkulov, B.K. Koychumanov, D.M. Mirbakieva, M.M. Mirrakhimov, J. Zieliński. Periodic breathing during sleep at high altitudes in patients with bronchial asthma. Pneumonol Alergol Pol. 1996;64(3-4):141-9.

2. Вторым официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора Мукатову И.Ю. – профессора кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии, иммунологии НАО «Медицинский университет Астана», имеющую публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Мукатова И.Ю., Токсарина А.Е., Серикова А.С. Частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ХОБЛ // Интернаука 2021, 9-1 (185), 24-27.

- Мукатова И.Ю., Токсарина А.Е., Серикова А.С. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ сна и хронической обструктивной болезни легких. Медицинский Журнал Астана. 2024; 1 (120); С 20-27.

- Сейсембеков Т.З., Тусупбекова М.М., Мукатова И.Ю., Смаилова Г.Т., Зеленская В.Н. Клинико-функциональная характеристика респираторной системы при артериальной гипертензии. West Kazakhstan Medical Journal. 2020г. Номер: 1 (62). С: 51-59.

3. Третьим официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора Рахимову Д.А., руководителя научной лаборатории "Пульмонология", Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации

Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, имеющую публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Рахимова Д.А., Садыкова Г.А., Назирова М.Х. Респираторная терапия и взаимосвязь нарушений структурно-функциональных показателей правого желудочка сердца и нарушений сердечного ритма у больных легочной гипертензией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10 (S2), 160-160.

- Аляви А.Л., Рахимова Д.А., Муминов Д.К., Назирова М.Х. Особенности кардиореспираторных показателей и психоэмоционального статуса у больных легочной гипертензией, эффекты воздействия комплексных режимов терапии. Интернаука: электронный научный журнал. 2020. № 35(164). Страницы: 78-85.

- Рахимова Д.А., Сабиржанова З.Т., Таджиходжаева Ю.Х., Назирова М.Х. Влияние озонотерапии на эндотелиальную дисфункцию у больных легочной гипертензией. Евразийский Кардиологический Журнал. 2016;(3):202-203.

9. Заключение

Диссертационная работа А.М. Марипова по актуальности, поставленной цели, объёму проведенных исследований и их научной новизне, практической значимости полученных выводов является законченной самостоятельной научной работой и соответствует требованиям Положения НАК при Президенте Кыргызской Республики, предъявляемым к докторским диссертациям. Работа может быть представлена к публичной защите на диссертационном совете по специальности «внутренние болезни» – 14.01.04.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.24.694 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова при МЗ КР и Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева принять диссертацию на тему «Легочная гемодинамика, паттерны дыхания во время сна и структурно-функциональное

ремоделирование правого желудочка сердца у горцев – здоровых и больных с высокогорной легочной гипертензией» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04. – «внутренние болезни».

Эксперт:

доктор медицинских наук, профессор

Молдобаева М.С.

Подпись *М.С. Молдобаева*

Дата *28.02.2025*

Подпись эксперта диссертационного совета заверяю

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 14.24.694, кандидат
медицинских наук, доцент



Абилова С.С.

28.02.25.