

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Национального центра
кардиологии и терапии имени
академика Мирсана Миррахимова
д.м.н., профессор Софронбаев Т.М.

« 12 »

ноября

2024г.



Протокол № 2

межотделенческого заседания отделений: артериальных гипертензий, нарушений ритма сердца, легочных гипертензий и горной медицины, интенсивной кардиологии, функциональной диагностики, ургентной кардиологии и реанимации №1, нефрологии и ревматологии от 12 ноября 2024г.

Председатель заседания: доктор медицинских наук, профессор, Бейшенкулов Медет Таштанович.

Секретарь: Токтосунова Айпери Камильевна, н.с. отделения ургентной кардиологии и реанимации №1 НЦКТ.

Присутствовали: д.м.н. профессор Усупбаева Д.А. (14.01.05), д.м.н. профессор Мураталиев Т.М. (14.01.05), д.м.н. профессор Дадабаев М.Х. (14.01.26), д.м.н. профессор Чонбашева Ч.К. (14.01.04), д.м.н. профессор Сабилов И.С. (14.01.04), д.м.н. профессор Сарыбаев А.Ш. (14.01.04), д.м.н. профессор Бейшенкулов М.Т. (14.01.05), д.м.н. профессор Джишамбаев Э.Д. (14.00.05), к.м.н. Бакеева М.Э. (14.01.05), к.м.н. Давыдова Н.Т. (14.01.05), к.м.н. Даниярова А.Н. (14.01.05), к.м.н. Ческидова Н.Б. (14.01.05), к.м.н. Окунова А.А. (14.01.05), к.м.н. Абдыжапарова Э.К. (14.01.05), к.м.н. Бакирова А.Н. (14.01.04), к.м.н. Койлубаева Г.М. (14.01.04), к.м.н. Айыпова Д.А. (14.01.04), к.м.н. Будаичиева А.Б. (14.01.04), врачи, аспиранты, клинические ординаторы. Всего 25 человек.

Повестка дня:

Обсуждение диссертационной работы соискателя, старшего научного сотрудника отделения Легочных гипертензий и горной медицины Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова, к.м.н. 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 гипертензией» представленной

на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Научный консультант:

Сарыбаев Акпай Шогаибович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения Легочных гипертензий и горной медицины Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова.

Рецензенты:

1. И.С. Сабиров, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 КРСУ.

2. Ч.К. Чонбашева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом профессиональных болезней КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов Медет Таштанович:

-Кворум есть, присутствуют 8 д.м.н., из них 3 по специальности 14.01.04 – внутренние болезни и 10 к.м.н. из них 4 по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, присутствуют два рецензента, можно начинать обсуждение. Согласно регламенту, слово предоставляется ученому секретарю диссертационного совета Токтосуновой Айпери Камильевне.

Ученый секретарь, н.с. отделения urgentной кардиологии и реанимации №1 НЦКТ Токтосунова А.К. зачитывает биографию соискателя.

-Марипов Абдирашит Маматисакович в 1994 году закончил лечебный факультет Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) с отличием. После окончания медакадемии в 1994-1996 гг. обучался в клинической ординатуре Национального центра кардиологии и терапии им. М. Миррахимова (НЦКТ), после окончания которой в 1996 г начал работать в лаборатории горной медицины НЦКТ и последовательно прошел все отделения ступени научного и клинического роста от младшего (1996-1998 гг.) до научного (1998-2005 гг.), старшего (2005-2010 гг.) и ведущего научного сотрудника (2010-2019 гг.), а затем и до заведующего отделением лёгочных гипертензий и горной медицины НЦКТ) (с 2019 г. – по настоящее время). В 2001-2002 гг. прошёл годичную стажировку отделении респираторной медицины Института туберкулеза и болезней лёгких (г. Варшава, Польша) по сомнологии и пульмонологии. В 2003 г. защитил кандидатскую диссертацию в Национальном центре кардиологии и терапии имени М.Миррахимова при Минздраве КР (НЦКТ) на тему: «Диастолическая функция правого желудочка и гипоксическая легочная вазореактивность у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких и легочной гипертензией».

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов Медет Таштанович:

-Спасибо, Айпери Камильевна. Слово предоставляется соискателю Марипову Абдирашиту Маматисаковичу. Прошу соблюдать регламент 15 минут.

Заслушали доклад Марипова А.М. Соискатель доложил основные положения диссертационной работы.

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов Медет Таштанович:

-Какие будут вопросы по данной диссертационной работе?

Были заданы следующие вопросы:

Доктор медицинских наук, профессор Джишамбаев Э.Д.

1. Скажите, что за микрочастицы, на которые влияют высокогорье и холод?

2. Откуда они берутся? Присутствуют ли у здоровых?

3. Вы говорите, что впервые выявили связь холода с нарушением легочного давления, этого нет в выводах. Рекомендую добавить в общие выводы.

4. В пятом выводе говорите, что имеются специфические биомаркеры высокогорной легочной гипертензии, отличающиеся от таковых при легочной артериальной гипертензии, нужно указать какие.

5. Вы говорите, что у горцев с СОАС специфическое повышение ЛАД. В сравнении с кем? В сравнении со здоровыми или жителями низкогорья? В выводах нужно указать.

6. Положительное влияние СРАР-терапии на паттерны дыхания у жителей высокогорья. Отличается ли это влияние у жителей низкогорья или одинаковое?

7. В практических рекомендациях горцам с СОАС рекомендуется назначение СРАР-терапии для лечения нарушения дыхания во время сна. Это разве не стандартный подход к лечению или это что-то новое?

8. Где вы обследовали жителей высокогорья?

9. Каким образом факторы сердечно-сосудистых заболеваний влияют на нарушение дыхания во время сна?

Ответ соискателя Марипова А.М.

1. Микрочастицы - это микрофрагменты мембран, которые появляются в результате различных клеточных процессов, которые попадают в кровоток и играют роль биомаркера, в данном случае это биомаркеры воспаления.

2. Микрочастицы постоянно находятся в организме, у здоровых людей в меньшем количестве.

3. В тексте указано общими словами.
4. В выводах укажем специфические биомаркеры.
5. В сравнении с низкогорцами, у которых тоже выявлен СОАС.
6. Особо не отличается, но ранее в естественных условиях высокогорья не была проведена СРАР-терапия.

7. Было опасение применения СРАР-терапии на высокогорье из-за разрежённости воздуха, высокогорной гипоксии, правильно ли будет работать аппарат или нет. Но мы доказали, что от СРАР-терапии не было серьезных побочных эффектов не было, и СРАР-терапия достаточно повышает оксигенацию крови.

8. Село Сары-Таш Алайского района.

9. Встречаемость СОАС среди тех, у кого есть сердечно-сосудистые заболевания, резко увеличена; например, у больных с резистентной артериальной гипертензией вплоть до 90-80% случаев имеется сопутствующий СОАС.

Доктор медицинских наук, профессор Мураталиева Т.М.

1. В ваших выводах недостаточно отражены результаты ваших исследований. По вашему выступлению очень много моментов, которые Вы впервые установили, например, связь холодового фактора, некоторых перспективных биомаркеров с повышением легочного артериального давления у горцев. Все это Вы должны указать в описании выводов.

2. Вы указали, что СРАР-терапия рекомендуется горцам с СОАС кыргызской национальности, были ли изучены другие национальности?

Ответ соискателя Марипова А.М.

1. Все эти результаты, о которых Вы говорили мы отразили в выводах общими фразами. Теперь с учетом рекомендаций эти результаты будут указаны отдельно конкретными цифровыми значениями в разделе «Выводы».

2. Исследования проводились только среди этнических кыргызов.

Доктор медицинских наук, профессор Усупбаева Д.А.

1. В выводах указываете, что у горцев с СОАС имеется нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочка сердца по сравнению с пациентами с СОАС с сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье; надо отметить - глобальная систолическая функция.

2. А какие структурные изменения вы имеете ввиду?

3. Как вы определяли индекс Тея?

Ответ соискателя Марипова А.М.

1. Да, исправим.

2. В основном, увеличение всех объёмов и размеров правого желудочка, ТСПЖ.

3. Индекс Тея определяли с помощью высокочувствительной тканевой доплерэхокардиографии.

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Т.

-Есть еще желающие? Если нет, я хочу сказать пару пожеланий:

Про актуальность ни слова не сказали? В этом случае надо объяснить актуальность вашей работы. Много лет НЦКТ занимается высокогорьем, Вы должны указать не саму актуальность высокогорья, а именно указать актуальность вашей работы, то есть коротко в двух, трех предложениях указать что исследовано нашими старшими товарищами, ну и чем было обусловлено Ваше исследование, что осталось не изученным.

Кандидат медицинских наук, зав. отд. нефрологии Айыпова Д.А.

1. Согласно новому постановлению от октября 2024г о том, что высокогорье считается с высоты свыше 1800м. На какой высоте вы обследовали пациентов?

Ответ соискателя Марипова А.М.

1. По международной классификации высокогорьем считается, когда высота превышает 2400 м н.у.м. а мы исследование провели в село Сары Таш Алайского района, где высота составляет 3100 м н.у.м.

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Д.: Еще появились у кого-то еще вопросу. Если вопросов нет, переходим к рецензентам. Первый рецензент доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом профессиональных болезней КГМА им. И.К. Ахунбаева Чонбашева Ч.К. Пожалуйста, Чолпон Кенешовна (рецензия прилагается).

Рецензент, доктор медицинских наук, профессор Чонбашева Ч.К.: Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые сотрудники. Актуальность предпринятого исследования связана с тем фактом, что Кыргызстан находится в горной системе Тянь-Шаня, значительная часть населения проживает в условиях высокогорья. Как известно пребывание на высоте действительно вызывает разной степени выраженности изменения внутренних органов. Диссертация относительно написано действующим требованиям ВАК. Работа состоит из введения, обзорной литературы, методы исследования, завершает работу выводы, заключения, практические рекомендации. Оценка содержания работы:

Вопрос 1. Во введении не сформулировано заключительное обоснование предпринятого исследования. Последнее предложение закончить фразой, что именно планируется уточнить.

Вопрос 2. Цель также выглядит незавершенной: сформулирована 1-я часть, а окончания цели нет. Должно быть ясно, для чего она ставится. Изучение какого-то явления не может быть целью, это - средство для достижения цели.

Вопрос 3. Задач очень много, их надо объединить. Цель и задачи выглядят незавершенными, необходим о редактирование. Соответственно, выводы также нуждаются в корректировке.

Вопрос 4. Обзор литературы делается для того, чтобы обосновать целесообразность предпринятого исследования, показать, что есть пробел в существующей научной литературе, который автор хочет восполнить. В конце литературного обзора надо дать краткое резюме, что при изучении литературы соискателю не встретились исследования, направленные на уточнение тех вопросов, которые он планирует изучить.

Вопрос 5. Глава «Материалы и методы»

Обращает внимание излишне подробное для докторской диссертации описание методов исследования. Их следует изложить предельно кратко и сжато, сделав ссылки на те литературные источники, где они подробно описываются. Такое подробное описание приветствуется при выполнении кандидатской диссертации.

Вопрос 6. Раздел 3.2. Легочная гемодинамика и структурно-функциональное состояние правого желудочка у постоянных жителей высокогорья - этнических кыргызов – это общее название основного раздела, который состоит из нескольких подразделов. Далее следует название - Уровни легочного артериального давления по данным сплошной скрининговой эхокардиографии в популяции горцев- этнических кыргызов. Это подраздел? Если, да, то он не пронумерован.

Вопрос 7. Текст по своей структуре больше соответствует литературному обзору, чем описанию собственных результатов. Обращает внимание, что собственным результатам отведен только один абзац.

Вопрос 8. Подраздел 3.2.2. Различные клинические формы легочной гипертензии в популяции горцев - этнических кыргызов. В данном подразделе автор проанализировал причины легочной гипертензией. У горцев и выявил, что из 97 больных с легочной гипертензией у 62 лиц была диагностирована высокогорная легочная гипертензия, что составляет почти 64%, а не 5,2%, как отметил автор! (на стр. 59), а у оставшихся 35 обследованных (36%) - причинами вторичной легочной гипертензии были другие заболевания, не связанные с горной гипоксией. Непонятно, откуда взялась цифра 5,2%? Необходимо это уточнить.

Вопрос 9. Подраздел 3.2.3. Факторы, влияющие на повышение легочного артериального давления в популяции горцев-этнических кыргызов. При чтении этого текста осталось неясным, проводил ли автор сравнение корреляционного анализа между транстрикуспидальным градиентом давления и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина у этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания? Если в этом не было необходимости, то целесообразно кратко это пояснить.

Вопрос 10. Завершает эту главу резюме, что у горцев с высокогорной легочной гипертензией наблюдается умеренное увеличение размеров правого желудочка сердца с сохраненной систолической функцией, по крайней мере в покое. Эта фраза «... по крайней мере в покое» сразу же вызывает вопрос - а при физической нагрузке?

Вопрос 11. Раздел 3.3. Содержание перспективных биомаркеров у горцев-кыргызов с высокогорной легочной гипертензией

В этом резюме автору надо было конкретизировать, на какие именно маркеры надо обращать внимание. Краткое резюме должно содержать конкретную информацию. Кроме того, надо расшифровать ApoC 1, TRAIL FasL, как на русском языке звучат эти маркеры апоптоза?

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Д.: Прошу Марипова А.М, ответить на вопросы и замечания.

Ответы соискателя Марипова А.М. рецензенту: Огромное спасибо, Чолпон Кенешевна, за проделанный труд по рецензированию моей работы. Позвольте ответить на ваши замечания и вопросы.

По первому вопросу: Введение будет переработано и будет сформулировано заключительное обоснование предпринятого исследования:

«Таким образом, несмотря на то что гипоксическая легочная гипертензия служит одной из основных экспериментальных моделей для изучения патогенетических механизмов и разработки новых лекарственных препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии, легочная гипертензия у горцев изучена недостаточно и лечение высокогорной легочной гипертензии до сих пор не разработано. Более того, легочная гипертензия у горцев-кыргызов остается наименее изученной из всех горных популяций. Поэтому представляется важным изучение встречаемости и этиологической структуры легочной гипертензии среди горцев-кыргызов, а также исследование различных факторов, оказывающих влияние на проявления, тяжесть и течение заболевания.»

По второму вопросу: С учетом рекомендации описание цели исследования будет отредактировано следующим образом: «Целью данного исследования явилось изучение параметров легочной гемодинамики,

структурно-функционального состояния правых отделов сердца у постоянных жителей высокогорья – этнических кыргызов с легочной гипертонией и влияние на них нарушений дыхания во время сна для улучшения диагностики, профилактики и лечения заболевания».

По третьему вопросу: Этот раздел будет существенно переработан. Задачи будут объединены и выводы будут соответственно адаптированы.

По четвёртому вопросу: Обзор литературы будет отредактирован с учетом данного замечания. В нем будет акцентировано внимание на наличии нерешенных вопросов по данной теме и подчеркивании целесообразности предпринятого исследования. В конце литературного обзора будет представлено краткое резюме об отсутствии в литературе исследований, направленных на уточнение тех вопросов, которые планируются изучить в данной работе.

По пятому вопросу: Описание методов исследования, использованных в диссертации, будет переработано и сокращено с цитированием литературных источников, где они подробно описываются. Однако описание особо важных методов исследования, таких как эхокардиография и полисомнография, будут представлены в полном объеме ввиду их уникальности и для лучшего понимания результатов исследования.

По шестому вопросу: Вследствие неясной технической ошибки название подраздела «Уровни легочного артериального давления по данным сплошной скрининговой эхокардиографии в популяции горцев – этнических кыргызов» на разных компьютерах отображается по-разному. В оригинальной версии название подраздела пронумеровано и стоит отдельно от названия раздела. На некоторых компьютерах название данного подраздела сливается вместе с названием раздела и исчезает нумерация.

По седьмому вопросу: При описании результатов приводились данные литературы с целью показать, насколько полученные результаты и их интерпретация согласуются или, напротив, расходятся с существующими концепциями, подвести теоретическое обоснование интерпретации полученных результатов и дать характеристику значимости результатов. Описание собственных результатов будет переработано с целью более детального представления полученных данных.

По восьмому вопросу: 62 случая высокогорной легочной гипертонии составляют 5,2% от общего количества обследованных жителей высокогорья, а не от количества пациентов с легочной гипертонией. Описание результатов и заключение будут улучшены с целью исключения ошибочной интерпретации результатов, например: «Таким образом, распространенность

высокогорной легочной гипертонии среди жителей высокогорья составила 5,2%».

По девятому вопросу: Так как мы проводили исследования только в нескольких селах, расположенных на одной из двух высот на низкогорье, либо на высокогорье, то невозможно было провести корреляционный анализ между величиной транстрикуспидального градиента давления и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина у этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания. Для этого необходимо было провести исследования на нескольких промежуточных высотах. Однако ранние исследования у жителей высокогорья в других регионах мира показали корреляционную зависимость между высотой проживания и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина. Поэтому мы провели корреляционный анализ между величиной транстрикуспидального градиента давления и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина среди всех участников исследования, проживающих на низкогорье и высокогорье и объединенных в одну группу.

По десятому вопросу: При изменениях в сосудах малого круга кровообращения физическая нагрузка является одним из главных факторов, приводящих к перегрузке правых отделов сердца и прогрессированию заболевания. В данном случае имелось в виду, что наличие сохраненной систолической функции правого желудочка сердца в покое вовсе не означает отсутствие изменений со стороны сердца. Проведение эхокардиографического исследования во время физической нагрузки является сложным методом исследования, требующим высокой квалификации исследователя, специального оборудования и значительного количества времени. Проведение этих исследований планируется в будущем. Поэтому, согласно рекомендации, фраза «по крайней мере в покое» будет удалена.

По одиннадцатому вопросу: Текст резюме будет переработан и будет включать конкретную информацию, на какие маркеры надо обращать внимание.

Будут также включены пояснительные тексты и расшифровка англоязычных терминов, таких как ApoC 1, TRAIL FasL:

«FasL (Fas ligand, Fas-лиганд) – это трансмембранный протеин, который связывается с протеином Fas, членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6. Впервые Fas был идентифицирован с помощью моноклональных антител, полученных путём иммунизации мышей клеточной линией фибробластов FS-7. Поэтому название Fas расшифровывается как FS-7-ассоциированный поверхностный антиген.

TRAIL (Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand) – лиганд, вызывающий апоптоз и относящийся к цитокинам из семейства факторов некроза опухоли.

ApoC1 Аполипопротеин C1 (apolipoprotein C-I, аполипопротеин C1) – аполипопротеин плазмы крови, который входит в состав хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов высокой плотности.»

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Д.: Слово предоставляется второму рецензенту доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедры терапии КРСУ Сабинову И.С. (рецензия прилагается).

Рецензент, доктор медицинских наук, профессор, Сабинов И.С.: Добрый день, уважаемые члены комиссии по межотделенческому рассмотрению данной работы. Разрешите доложить. Диссертационная работа Маринова А.М. посвящена актуальной проблеме не только в медицине Кыргызстана, но и во многих странах мира – высокогорной легочной гипертензии. Значительная часть территории нашей республики представляет собой горную местность, которая населена значительной частью населения. На глобальном уровне около 100 миллионов человек постоянно проживают в горных местностях в 35 странах мира. Длительное проживание на высокогорье может приводить к развитию заболеваний, обусловленных воздействием именно высокогорья, таких как высокогорная легочная гипертензия. Кроме того, высокогорные заболевания служат отличной «естественной» моделью для понимания механизмов развития убиквитарных заболеваний, одним из патогенетических механизмов которых является гипоксия организма человека, а также для разработки новых методов их лечения.

В диссертационной работе Маринова А.М. получены результаты, обладающие достаточной степенью научной новизны. Автором изучено структурно-функциональное состояние сердца при хронической адаптации к высокогорью в популяции горцев – этнических кыргызов. Автором впервые представлена роль различных клинических форм легочных гипертензий у горцев кыргызской национальности с легочной гипертензией. Также впервые были исследованы перспективные биомаркеры у горцев – этнических кыргызов с высокогорной легочной гипертензией. Автором были впервые описаны паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев – этнических кыргызов. Впервые исследовано структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев-кыргызов с СОАС. Кроме того, показаны положительные эффекты краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны

дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. В ходе изучения работы возникли следующие вопросы:

Вопрос 1. Имелись ли гендерные и возрастные особенности апноэ/гипопноэ у горцев, постоянно проживающих на высокогорье?

Вопрос 2. В обзоре литературы указываются различия, но нет количественных, цифровых параметров (19 стр.).

Вопрос 3. Желательно слова: «недавно», «недавние» избегать, а указывать годы исследований.

Вопрос 4. В обзоре литературы желательно, выделять данные исследований, с указанием на необследованные моменты.

Вопрос 5. Если критерии исследования первичной, вторичной форм легочных гипертензий, как они оказались в группе обследованных (см. рис.1).

Вопрос 6. В приложениях должны быть опросники и шкалы, Берлинский и другие.

Вопрос 7. Имелись ли по Вашим результатам признаки генетической детерминированности ВЛГ (например, у родственников первой линии)

Вопрос 8. Резюме по результатам должны быть конкретными, с указанием цифр и значимости.

Вопрос 9. Заключение должно быть более конкретным, с указанием цифр.

Вопрос 10. Выводы без конкретики, цифр.

В заключении, на основании вышеизложенного диссертационная работа по актуальности возложенных задач, объему проведенных исследований, практической значимости полученных выводов полностью соответствует подпункту 3.2 положения НАК КР. Представляемая работа может быть представлена к защите после определенных редактирований

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Д.:
Спасибо.

Ответы соискателя Марипова А.М. рецензенту: Спасибо за ваш труд по рецензированию моей работы. Разрешите ответить на ваши замечания и вопросы.

По первому вопросу: Данный вопрос несомненно является очень важным. К сожалению, наше исследование не обладает достаточной мощностью для ответа на этот вопрос, так как дизайн исследований не ставил целью решения этого вопроса.

Согласно литературным данным в общей популяции СОАС встречается у 22% мужчин и 17% женщин. Частота встречаемости СОАС увеличивается с

возрастом среди мужчин и женщин и различается между ними в зависимости от возраста пациентов. В возрастной группе от 30 до 49 лет распространенность СОАС составляет 3% у женщин и 10% у мужчин, в возрасте от 50 до 70 лет – 9% и 17% соответственно. Кроме того, для женщин характерны более низкие полисомнографические показатели степени тяжести СОАС и клинические проявления, отличающиеся от таковых у мужчин.

Имеются очень скудные данные литературы о гендерных и возрастных особенностях апноэ/гипопноэ у людей, постоянно проживающих на высокогорье. В одном исследовании было показано, что СОАС у жителей высокогорья было связано с мужским полом и возрастом. В другом исследовании было показано, что у горцев мужского пола с СОАС выявлялись более тяжелые степени многих полисомнографических показателей по сравнению с таковыми у пациентов женского пола. Однако не было различий между ними в тяжести по такому показателю как индекс апноэ/гипопноэ во время REM фазы сна.

Учитывая важность проблемы, мы собираемся выяснить это в наших будущих исследованиях.

По второму вопросу: Данные замечания будут учтены и для более полного и конкретного описания различий результатов исследований в литературном обзоре будут использованы цифровые данные.

По третьему вопросу: Данные замечания будут учтены и слова «недавно», «недавние» и другие будут заменены на годы исследований.

По четвертому вопросу: Данные замечания приняты к сведению. В литературном обзоре при описании результатов исследований будут указаны необследованные моменты.

По пятому вопросу: На рисунке 1 представлены данные сплошного скринингового исследования жителей высокогорья. Поэтому на рисунке были представлены все пациенты с легочной гипертонией. По результатам комплексного обследования у пациентов с легочной гипертонией на высокогорье были обнаружены различные заболевания, которые могут служить причиной легочной гипертонии. Эти сведения позволили получить представление о структуре этиологических факторов, приводящих к развитию легочной гипертонии у жителей высокогорья. Эти пациенты были исключены из последующих исследований.

По шестому вопросу: Мы включили все опросники и шкалы, которые были использованы в наших исследованиях, в раздел «Приложения».

По седьмому вопросу: В некоторых случаях мы наблюдали наличие ВЛГ у родственников первой линии. Мы также наблюдали случаи, когда у родственников первой линии пациентов с ВЛГ не отмечалось признаков ЛГ на

момент исследования. Однако необходимо проведение длительных проспективных исследований для оценки возможности развития ЛГ у них в будущем.

По восьмому вопросу: Данные замечания приняты к сведению. Мы представим в резюме конкретные результаты с указанием цифр и значимости.

По девятому вопросу: Данные замечания приняты к сведению. Мы представим в заключении конкретные результаты с указанием цифр.

По десятому вопросу: Данные замечания приняты

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Т.:
Пока появятся вопросы я задам вопрос.

1. Как вы КБС исключили? У вас ЭКГ покоя только и 6 минутный нагрузочный тест и все?

Ответ соискателя Марипова А.М.

1. Мы проводили тщательный клинический осмотр: оценивали жалобы, анамнез, факторы риска, объективные данные; Если клинически подозревали наличие КБС у пациента, по показаниям проводили суточное ЭКГ мониторирование с физической нагрузкой.

Доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Т.:

Есть еще желающие выступить в качестве неофициального рецензента?

Доктор медицинских наук, профессор, Джишамбаев Э.Д.

-Можно я выступлю.

Доктора медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Т.:

-Да, конечно.

Доктор медицинских наук, профессор, Джишамбаев Э.Д.

-Мы знаем Марипова Абдирашит Маматисаковича с периода его обучения в ординатуре, за 30 лет работы в Национальном Центре Кардиологии и Терапии, он достиг успехов в профессиональной деятельности, он является высококвалифицированным врачом клиницистом, хорошо владеющим как теорией, так и практикой. Он является ответственным соисполнителем всех научно-исследовательских работ, выполняемых в отделении легочных гипертензий и горной медицины. Данная работа на самом деле интересная, очень много моментов, которые заслуживают внимания, в ней он отразил все, об этом говорили все выступавшие. Как клиницист и человек науки он является созревшим ученым, ему осталось пройти последнюю ступень и реализовать себя в качестве доктора медицинских наук. Я думаю, он все этапы пройдет. На задаваемые вопросы он отвечал конкретно, грамотно, четко. Ответами на вопросы я был удовлетворен. Желаем ему дальнейших успехов в завершении защиты докторской диссертации. Мы должны порекомендовать

его перейти на следующий этап к защите диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Председатель, доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Т.:

- Спасибо, есть ещё желающие выступить?

Доктор медицинских наук, профессор Сабиров И.С.:

- Я хочу дополнить еще в качестве справки, что Абдирашит Маматисакович так же является единственным научным сотрудником нашего центра, который организовал и участвовал в большом количестве экспедиций в высокогорные регионы страны и зарубежье, в частности Афганистан, для оказания медицинской, материальной и моральной помощи этническим кыргызам, проживающим на большом и малом Памире.

Доктор медицинских наук, профессор Бейшенкулов М.Т.:

- Есть ещё желающие выступить?

Председатель, доктор медицинских наук, профессор, Бейшенкулов М.Т.

-Позвольте мне сделать заключение по нашей сегодняшней апробации. Я присоединяюсь к выступлению Эрнеста Джумакадыровича и считаю, что соискатель многое сделал в нашем Центре для развития науки в сфере горной медицины. Он достаточно зрелый исследователь, прекрасный клиницист, сейчас возглавляет клиническое отделение горной медицины, вся работа лежит практически на нем. Что касается его научной работы, исследование Маринова Абдирашита Маматисаковича хорошее, работа зрелая, достойна докторской диссертации, по научной новизне она мне понравилась. С учетом всех замечаний и пожеланий надо внести серьезные изменения. Я поддерживаю и согласен с мнением коллектива. На этом завершаем наше сегодняшнее заседание. Поздравляю Вас!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Актуальность проблемы.

Значительные площади на поверхности Земли покрыты горами, причем в этих горных местностях проживают миллионы человек в разных странах. Проживание на высокогорье сопряжено с риском развития специфических заболеваний, вызванных недостаточным содержанием кислорода в воздухе. Проблемы высокогорной медицины представляют особый интерес для здравоохранения Кыргызской Республики, большая часть которой покрыта горами, и значительная часть населения проживает в горной местности.

Одним из таких заболеваний является высокогорная легочная гипертензия. Первые описания высокогорной легочной гипертензии появились задолго до того, как широкая медицинская общественность узнала о

«первичной» (идиопатической) легочной артериальной гипертензии. Несмотря на то, что гипоксическая легочная гипертензия послужила отличной экспериментальной моделью для изучения патогенетических механизмов и разработки медикаментозных препаратов для лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии, механизмы развития и подходы к лечению высокогорной легочной гипертензии остаются все еще малоизученными и не разработанными. Все это определяет актуальность данной работы для современной медицины в целом и медицины Кыргызстана, в частности.

2. Конкретное личное участие автора.

Автор прошел одногодичное обучение полисомнографии по линии Европейского Респираторного Общества в клинике легочных заболеваний в г. Варшава, изучен опыт зарубежных коллег обследования и лечения пациентов с нарушениями дыхания во время сна, который успешно применен в клинической практике в Кыргызстане. Лично автором проведен анализ литературных данных, организованы научно-практические экспедиции на низкогорье и высокогорье, организовано и проведено обследование жителей низкогорья и высокогорья в полевых условиях, выполнен анализ и статистическая обработка полученных данных, интерпретация результатов исследования, предложены пути оптимизации диагностики и лечения легочных гипертензий в условиях Кыргызстана.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, убедительны и аргументированы. Анализ полученных результатов осуществлен на основании изучения и сравнения их с литературными данными по изучаемой проблеме. Исследования выполнены на высоком методическом уровне с грамотной интерпретацией полученных результатов. В процессе поставленных задач автор выполнил достаточный объем клинико-лабораторных, инструментальных исследований.

Полученные диссертантом результаты и сформулированные в его работе научные положения, выводы и заключение основаны на достаточном фактическом материале, а полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке и анализу. Обоснованность и достоверность основных научных положений и выводов работы подтверждаются

неоднократным обсуждением полученных результатов на научных конференциях.

4. Степень новизны результатов, полученных автором диссертации.

В диссертационной работе получены результаты, обладающие достаточной степенью научной новизны. Диссертантом впервые были показана роль различных клинических форм легочных гипертензий у горцев кыргызской национальности с легочной гипертензией. Также впервые были исследованы перспективные биомаркеры у горцев – этнических кыргызов с высокогорной легочной гипертензией. Марипов А.М. впервые изучено структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС. Диссертант впервые исследовал эффекты краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна у горцев-кыргызов с СОАС.

5. Научно-практическое значение.

Комплексное клинико-функциональное исследование с использованием двумерной и тканевой доплер эхокардиографии позволило изучить распространенность высокогорной легочной гипертензии, а также определить этиологический спектр различных клинических форм легочных гипертензий у горцев кыргызской национальности. Последнее позволило еще раз подчеркнуть необходимость комплексного подхода к диагностике легочной гипертензии у горцев, наподобие рекомендованного Европейским Респираторным Обществом диагностического алгоритма, разработанного для пациентов с легочной гипертензией на уровне моря. Изучение роли различных модулирующих факторов (оксид азота, сезонные миграции, время года, сопутствующие нарушения и заболевания) и различных перспективных биомаркеров позволило глубже понять механизмы изменений легочной циркуляции на высокогорье, определить молекулярные маркеры предрасположенности к развитию высокогорной легочной гипертензии и на базе этого предложить усовершенствованные методы диагностики и профилактики данной патологии. Уточнение роли нарушений дыхания во время сна дало возможность лучше понять патогенетические механизмы развития легочной гипертензии. На основе изучения эффективности краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС были предложены новые подходы к лечению нарушений дыхания во время сна и профилактике

гипоксической легочной гипертонии и неблагоприятного ремоделирования правого желудочка сердца у горцев.

6. Внедрение результатов в практику.

Основные положения и результаты работы внедрены в практику отделения легочных гипертензий и горной медицины в Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова (Акт внедрения 2020, 2021 гг).

1. Оценка языка и стиля диссертации.

Диссертация написана в традиционном стиле. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из существа представленной работы.

2. Перечень работ, отражающих основные положения диссертации:

1. Mamazhakypov A, Maripov A, Sarybaev AS, Schermuly RT, Sydykov A. Mast Cells in Cardiac Remodeling: Focus on the Right Ventricle. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Feb 4;11(2):54. doi: 10.3390/jcdd11020054.

2. Марипов А.М., Кушубакова Н.А., Кулчороева Ч.К. Нарушение дыхания во время сна при отсутствии дневной сонливости у жителей низкогорья: их влияние на когнитивную функцию головного мозга. Вестник КРСУ. 2023. Т. 23. № 1. С. 146-152. doi: 10.36979/1694-500X-2023-23-1-146-152.

3. Mamazhakypov A, Maripov A, Sarybaev AS, Schermuly RT, Sydykov A. Osteopontin in Pulmonary Hypertension. *Biomedicines*. 2023 May 7;11(5):1385. doi: 10.3390/biomedicines11051385.

4. Sydykov A, Petrovic A, Maripov AM, Gredic M, Bermes DG, Kushubakova N, Muratali Uulu K, Pilz C, Cholponbaeva M, Duishobaev M, Satybaldyev S, Satieva N, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Omurzakova N, Kerimbekova Z, Baktybek N, Kulchoroeva C, Pak O, Zhao L, Weissmann N, Avdeev S, Maslov LN, Ghofrani HA, Schermuly RT, Sarybaev AS, Kosanovic D. Circulating microparticles are differentially increased in lowlanders and highlanders with high altitude induced pulmonary hypertension during the cold season. *Cells*. 2022 Sep 20;11(19):2932. doi: 10.3390/cells11192932.

5. Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Kushubakova N, Duishobaev M, Maripov A, Sydykov A, Sarybaev A. Right ventricular response to acute hypoxia exposure: A systematic review. *Front Physiol* 2022 Jan 12;12:786954. doi: 10.3389/fphys.2021.786954.

6. Sydykov A, Maripov A, Kushubakova N, Muratali Uulu K, Satybaldyev S, Kulchoroeva C, Kosanovic D, Sarybaev A. An exaggerated rise

in pulmonary artery pressure in a high altitude dweller during the cold season. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Apr 10;18(4):3984. doi: 10.3390/ijerph18083984.

7. Sydykov A, Mamazhakypov A, **Maripov A**, Kosanovic D, Weissmann N, Ghofrani HA, Sarybaev AS, Schermuly RT. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 10;18(4):1692. doi: 10.3390/ijerph18041692.

8. **Maripov A**, Muratali Uulu K, Satybaldyev S, Kushubakova N, Sarybaev A. Reversal of pulmonary hypertension in a patient with chronic mountain sickness after relocation to low altitude. *J Clin Diagn Res*. 2021 May;15(5):OD09-OD10. doi: 10.7860/JCDR/2021/48309.14886.

9. Sydykov A, **Maripov A**, Muratali Uulu K, Kushubakova N, Petrovic A, Vroom C, Cholponbaeva M, Duishobaev M, Satybaldyev S, Satieva N, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Omurzakova N, Kerimbekova Z, Baktybek N, Pak O, Zhao L, Weissmann N, Sarybaev A, Avdeev S, Ghofrani HA, Schermuly RT, Kosanovic D. Pulmonary vascular pressure response to acute cold exposure in Kyrgyz highlanders. *High Alt Med Biol*. 2019 Dec;20(4):375-382. doi: 10.1089/ham.2019.0046.

10. Sydykov A, Muratali Uulu K, **Maripov A**, Cholponbaeva M, Khan T, Sarybaev A. A case of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a high altitude dweller. *High Alt Med Biol*. 2019 Sep;20(3):303-306. doi: 10.1089/ham.2018.0132.

11. Kosanovic D, Platzek SM, Petrovic A, Sydykov A, **Maripov A**, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Muratali Uulu K, Cholponbaeva M, Toktosunova A, Omurzakova N, Duishobaev M, Vroom C, Pak O, Weissmann N, Ghofrani HA, Sarybaev A, Schermuly RT. Circulating apoptotic signals during acute and chronic exposure to high altitude in Kyrgyz population. *Front Physiol*. 2019 Feb 5;10:54. doi: 10.3389/fphys.2019.00054.

12. Muratali Uulu K, Cholponbaeva M, Duishobaev M, Toktosunova A, **Maripov A**, Sydykov A, Sarybaev A. A case of subacute infantile mountain sickness in a Kyrgyz child. *High Alt Med Biol*. 2018 Jun;19(2):208-210. doi: 10.1089/ham.2017.0163.

13. Сарыбаев АШ, Сыдыков АС, Сартмырзаева МА, Мамажакыпов АТ, **Марипов АМ**, Джумагулова АС. Диагностика и лечение легочных гипертоний: взгляд с позиций 2017 года. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):127–132. doi: 10.17116/terarkh20178912127-132.

14. **Maripov A**, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Akunov A, Duishobaev M, Muratali uulu K, Sydykov A, Sarybaev A. Right ventricular

remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Can Respir J*. 2017;2017:1587865. doi:10.1155/2017/1587865.

15. Сарыбаев АШ, Сыдыков АС, Марипов АМ, Сартмырзаева МА, Мамажакыпов АТ. Гипоксическая легочная вазоконстрикция. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(4):276–287.

16. Сарыбаев АШ, Марипов АМ, Сыдыков АС, Акунов АЧ, Сартмырзаева МА, Чолпонбаева МБ, Мамажакыпов МТ. Легочная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению. *Центрально-Азиатский Медицинский журнал*. 2016;22(1):4-30.

17. Сарыбаев АШ, Сыдыков АС, Сартмырзаева МА, Марипов АМ, Мамажакыпов МТ, Акунов АЧ. Высокогорная легочная гипертензия («болезнь Миррахимова»). *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;6(4):76-83.

18. Mamazhakypov A, Maripov A, Pradhan K, Petrovic A, Pak O, Seimetz M, Kosanovic D, Sydykov A. Hypoxic pulmonary hypertension: hypoxic pulmonary vasoconstriction vs vascular remodeling. *PVRI Chronicle*. 2016;3(1):22-26.

19. Сарыбаев АШ, Сартмырзаева МА, Марипов АМ, Сыдыков АС, Мамажакыпов МТ, Чолпонбаева МБ, Муратали уулу К, Дуйшобаев ММ, Омурзакова НА. К вопросу о частоте встречаемости различных форм легочной гипертензии на высокогорье. *Центрально-Азиатский Медицинский журнал*. 2015;21(4):264-267.

20. Maripov A, Mamazhakypov A, Karagulova G, Sydykov A, Sarybaev A. High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3; 168 (3): e89-e90.

21. Марипов АМ, Сарыбаев АШ. Количественное эхокардиографическое исследование размеров и функции правого желудочка в современной клинической практике. *Центрально-Азиатский Медицинский журнал*. 2012;18(1):111-123.

22. Aldashev A, Kojonazarov B, Mirrakhimov M, Maripov A, Wilkins MR, Morrell NW. Endothelin-1 and High Altitude Pulmonary Hypertension. In book *Advances in agriculture environment and health*. Satish serial publishing house. Laxmi Art Creations, 2008. P. 441-456.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационная работа Марипова А.М. 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», представленная на соискание ученой

степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям Положения НАК при Президенте КР.

1. Учитывая актуальность разработанной проблемы, научную и практическую ценность основных положений и выводов диссертации единогласно рекомендуется представить диссертационную работу к дальнейшему рассмотрению в диссертационном совете по защите диссертаций при НЦКиТ имени академика М.М. Миррахимова МЗ КР и КГМА имени академика И.К. Ахунбаева на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Председатель:



Бейшенкулов Медет Таштанович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением ургентной
кардиологии и реанимации №1

Секретарь конференции

Токтосунова Айпери Камильевна, н.с
отделения ургентной кардиологии и
реанимации № 1 НЦКТ.

12 ноября 2024 год