

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Олейникова Валентина Эливича на диссертационную работу
Зарманбетовой Оьтебике Таймасхановны «Клинико-диагностическое
значение суточного мониторирования артериальной ригидности у
больных бронхиальной астмой», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**

Актуальность исследования

Диссертация О.Т. Зарманбетовой посвящена актуальной теме – исследованию жесткости сосудистой стенки как маркера субклинического поражения органа мишени, имеющего самостоятельную значимую прогностическую ценность для стратификации сердечно-сосудистого риска.

Согласно ряду отечественных и зарубежных исследований у пациентов с бронхиальной астмой в условиях гипоксемии, оксидативного стресса, системного воспаления и нейрогуморальной дисфункции создаются все условия для развития кардиоваскулярных нарушений и, в частности, для повышения артериальной ригидности и развития эндотелиальной дисфункции. В исследованиях, проведенных ранее, продемонстрировано повышение параметров артериальной ригидности у пациентов с БА при разовом ее измерении. Необходимость ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний как в общей популяции, так и у пациентов с бронхиальной астмой делает весьма актуальным дальнейшее исследование этого вопроса.

В связи с этим, диссертационная работа О.Т. Зарманбетовой, посвященная исследованию суточной артериальной ригидности, оценке параметров во время дневной активности и ночного сна, анализу степени ночного снижения показателей жесткости у пациентов с различными

фенотипами бронхиальной астмы, является актуальной. Полученные в ходе исследования данные могут способствовать улучшению стратификации сердечно-сосудистого риска и оптимизации превентивных и лечебных мероприятий.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна

Автором диссертации четко сформулирована цель исследования - определение клинико-диагностического значения показателей суточного профиля артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой (БА) с различной тяжестью заболевания и с различными фенотипами. Для достижения поставленной цели определены задачи, которые успешно решены в ходе выполнения исследования.

Обоснованность и достоверность результатов обеспечена исследованием 100 пациентов с бронхиальной астмой, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. А также наличием группы сравнения, состоящей из 30 здоровых человек и 30 лиц с артериальной гипертензией. В диссертационном исследовании использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Результаты диссертационного исследования показали повышение жесткости сосудистой стенки при суточном измерении параметров у пациентов с бронхиальной астмой. Отмечено влияние артериальной гипертензии (АГ) на показатели суточной артериальной ригидности: у пациентов с БА и сопутствующей АГ показатели жесткости достоверно выше, патологическая скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (более 10 м/с) за сутки и дневные часы отмечалась в два раза чаще в сравнении с пациентами без АГ. Наиболее выраженные нарушения артериальной ригидности отмечены у пациентов с тяжелой астмой и сопутствующей АГ. Впервые была установлена взаимосвязь параметров

суточного мониторинга артериальной жесткости (СМАР) и показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД), что подтверждает влияние повышенного артериального давления (АД) на жесткость сосудистой стенки.

В исследовании у 53% пациентов с БА было отмечено недостаточное снижение АД в ночное время. Был проведен анализ параметров суточной артериальной жесткости у больных астмой в зависимости от суточного ритма АД. Наиболее выраженные изменения установлены у пациентов с БА и сопутствующей АГ при недостаточном снижении в ночное время систолического АД. Полученные результаты демонстрируют повышение суточной артериальной жесткости по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ).

Изменения суточного профиля жесткости сосудистой стенки выявлены уже у пациентов с легкой и среднетяжелой БА. Повышение артериальной жесткости отмечалось по мере нарастания тяжести бронхиальной астмы.

Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации подтверждаются детальным анализом клинико-лабораторных, инструментальных данных, репрезентативностью выборки пациентов, адекватной статистической обработкой полученных данных и не вызывают сомнений. Новизна основных положений также не вызывает сомнений.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты исследования отражены в печатных работах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 29 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты диссертационного исследования доложены на российских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора

По теме работы автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, изучена научная литература по теме диссертации, разработан дизайн исследования, выполнены клиническое обследование пациентов, суточное мониторирование артериальной ригидности и артериального давления, проведены статистическая обработка и анализ полученных данных, оформлены результаты исследования, написаны научные публикации, диссертация и автореферат.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация О.Т. Зарманбетовой изложена на 136 страницах машинописного текста и иллюстрирована 45 таблицами и 10 рисунками. Структура диссертации традиционная, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения по диссертационному исследованию, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В главе «Введение» представлены актуальность, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, выделены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы проанализировано современное состояние проблемы бронхиальной астмы. Из представленного анализа следует, что несмотря на достижения в лечении бронхиальной астмы, контроль над заболеванием остается труднодостижимым. Причинами могут быть различные фенотипы бронхиальной астмы, а также коморбидная патология, лидирующую позицию в которой занимают сердечно-сосудистые заболевания. Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии

повышает риск обострений, определяет более тяжелое течение и является одной из основных причин смертности. Согласно данным, представленным в обзоре, исследование параметров артериальной ригидности является весьма актуальным для оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с БА, имеет доказанную прогностическую ценность. Обзор литературы имеет большой объем, изложен правильным литературным языком и легко читается. Список литературы включает 125 источников, из которых 32 отечественных и 93 зарубежных.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена описанию структуры исследования, критериев включения пациентов в исследование, клинической характеристики пациентов, лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Результаты собственных исследований изложены в последующих главах. Изучены параметры суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести, с сопутствующими ожирением и артериальной гипертензией.

При выполнении анализа данных автором установлено достоверное повышение жесткости сосудистой стенки у больных БА за сутки, дневные и ночные часы. Повышение СРПВ в аорте более 10 м/с (что, согласно рекомендациям, является признаком поражения сосудистой стенки) наблюдалось у 43% пациентов с бронхиальной астмой в дневное время.

В исследовании предложен «Способ оценки суточного ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте», и установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны в аорте (СНС СРПВ) достоверно ниже в сравнении с контрольной группой. При анализе суточной артериальной ригидности в зависимости от уровня СНС СРПВ, отмечено, что пациенты с недостаточной СНС СРПВ имели более выраженные нарушения жесткости артерий. В этой группе в 2 раза чаще выявлялись патологические СРПВ и индекс

аугментации (ИА). Установлено, что предикторами ночного повышения СРПВ являются тяжелое течение бронхиальной астмы, недостаточный контроль над заболеванием, а именно низкий показатель АСТ-теста, высокие показатели ИМТ и выраженная бронхообструкция. Полученные данные позволят среди пациентов с бронхиальной астмой выделить группу повышенного кардиоваскулярного риска и принять своевременные профилактические и лечебные меры.

Также при оценке параметров суточной артериальной ригидности у пациентов с различной тяжестью бронхиальной астмы, установлено повышение жесткости по мере нарастания тяжести заболевания. Так, в группе с тяжелой БА выявлено увеличение частоты патологической СРПВ в аорте в 2 раза, а 68,75% пациентов имели недостаточную СНС СРПВ в аорте, что достоверно выше в сравнении с пациентами с легкой и среднетяжелой астмой.

В исследовании проведен анализ взаимосвязи параметров артериальной ригидности с клиническими особенностями БА и традиционными факторами кардиоваскулярного риска. Установлено, что наибольшее влияние на СРПВ имели ИМТ, тяжесть заболевания, степень контроля над астмой (АСТ-тест) и выраженность бронхообструкции (объем форсированного выдоха в первую секунду).

Среди 100 пациентов с бронхиальной астмой у 24% выявлено ожирение, у 40% избыточная масса тела. Пациенты с БА и сопутствующим ожирением имели менее контролируемую астму, больше обострений в течение года, более выраженную обструкцию, в этой группе в 1,6 раз чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии. При проведении суточного мониторинга артериальной ригидности отмечено, что уже у пациентов с избыточной массой тела повышена жесткость сосудистой стенки, но наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с БА и ожирением:

более 80% пациентов имели повышение СРПВ более 10 м/сек в дневное время, отмечалось также нарушение ночного снижения СРПВ.

Также были исследованы параметры суточной артериальной ригидности у пациентов в зависимости от тяжести течения астмы и ИМТ. Несомненно, наибольший интерес представляли пациенты с тяжелой бронхиальной астмой и ожирением, так как этот фенотип является частым и сложным для лечения. У пациентов с тяжелой БА и ожирением отмечено повышение как СРПВ, так и индекса аугментации за сутки, дневные и ночные часы, соответственно эти пациенты представляют группу риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Пациенты с БА были разделены на две группы в зависимости от наличия (у 56%) и отсутствия АГ с последующим анализом параметров суточной артериальной жесткости. Повышение артериальной ригидности отмечалось у больных бронхиальной астмой независимо от сопутствующей АГ, но наиболее очевидные нарушения выявлены у пациентов с сопутствующей АГ. Патологическая СРПВ в аорте у больных БА с артериальной гипертензией днем и за сутки отмечалась в два раза чаще в сравнении с пациентами без АГ.

Двадцати восьми пациентам с БА проводилась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия в период ночного сна, оценивались такие параметры как средняя и минимальная сатурация, индекс апноэ/гипопноэ и их корреляционные связи с параметрами АР. Выявлена взаимосвязь параметров артериальной ригидности и сатурации у больных БА: при уменьшении средней сатурации в ночное время повышались средненочные значения индекса аугментации.

Впервые проведено сопоставление разового и суточного измерения параметров артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой. Каждый третий пациент с БА с нормальными показателями артериальной жесткости при разовом измерении имел, однако, повышенные значения при

суточном мониторинговании, что свидетельствует о его большей информативности.

Безусловным успехом диссертационного исследования является многофакторный линейный регрессионный анализа показавший, что на значения СРПВ в аорте влияют тяжесть БА, ИМТ, средненочное САД и ДАД.

В «Заключении» изложены и обсуждены полученные автором результаты. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, обоснованы и логично следуют из материалов диссертации. Практическая значимость результатов определяется конкретными рекомендациями.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. Какие перспективы использования полученных результатов суточного мониторингования артериальной ригидности в фармакотерапии бронхиальной астмы?

2. Есть ли взаимосвязь параметров суточного мониторингования артериального давления и артериальной ригидности? Влияет ли недостаточное снижение систолического артериального давления в ночное время у пациента с бронхиальной астмой на параметры артериальной ригидности?

Заключение

Диссертация Зарманбетовой Оьтебике Таймасхановны «Клинико-диагностическое значение суточного мониторингования артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Кароли Нины Анатольевны, является самостоятельным законченным научно-квалифицированным трудом, в котором решена актуальная задача

современной терапии по изучению параметров суточной артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с различной тяжестью заболевания и с различными фенотипами, выделение факторов риска повышенной артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой.

Актуальность проблемы, научная новизна и практическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор, заведующий кафедрой терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет» (научная специальность 14.01.05 - Кардиология),

доктор медицинских наук, профессор  Олейников Валентин Эливич

Подпись д.м.н., профессора Олейникова В.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

к.т.н., доцент

 Дорфеева Ольга Станиславовна

« 23 » мая 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. Тел.: (8412) 66-64-19. E-mail: cnit@pnzgu.ru.

Адрес официального сайта организации: <https://pnzgu.ru>.