

ОТВЕТ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гафарова Валерия Васильевича на диссертационную работу Яковлева Алексея Владимировича «Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированная с синдромом обструктивного апноэ сна: молекулярно-генетические механизмы развития, возможности ранней персонифицированной стратификации риска и вторичной профилактики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — широко распространенное расстройство дыхания во сне, приводящее к гипоксемии и гиперкапнии, фрагментированному сну, периодическим ночным пробуждениям, усилению дыхательных усилий и повышению активности симпатической нервной системы. Ожирение, возраст и пол определены как факторы риска СОАС. Мужской пол является независимым фактором риска СОАС с преобладанием мужчин и, и причины этого различия не до конца понятны. Снотворное действие СОАС снижает качество жизни и увеличивает риск несчастных случаев в дневное время и на производстве. Хроническая дневная усталость приводит к тяге к высококалорийной пище, что увеличивает риск ожирения, дислипидемии, диабета и метаболического синдрома. Пациенты с СОАС подвергаются более высокому риску депрессии, задержки когнитивных функций и лабильности настроения. СОАС связан с многочисленными сердечно-сосудистыми нарушениями, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт, аритмии, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность и артериальную гипертензию. Многие пациенты, страдающие СОАС, не проходят своевременного обследования и лечения, что приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. При этом патогенетические механизмы СОАС, лежащие в основе кардиоваскулярных и неблагоприятных сердечно-заболеваний событий, сложны, переплетены и до конца не изучены.

Показано, что терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР) снижает частоту возникновения и рецидивов инсульта и других сердечно-сосудистых событий у пациентов с СОАС. Гипертония или другие традиционные факторы риска не полностью объясняют связь СОАС с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а лежащие в его основе механизмы включают множество факторов, таких как гиперкоагуляция, сердечные аритмии, воспаление, окислительный стресс и дислипидемия.

Дополнительные проблемы связаны также с низкой доступностью СРАР-терапии для обширной популяции пациентов, страдающих СОАС, и недостаточной приверженностью к этому методу лечения. В связи с этим большое практическое значение имеет исследование предикторов эффективности СРАР-терапии с

последующим выделением фенотипа «респондера». Вместе с тем более точная стратификация сердечно-сосудистых рисков, основанная на оценке дополнительных высокочувствительных генетических, лабораторных и инструментальных биомаркеров, может способствовать своевременному выявлению наиболее уязвимых групп пациентов с возможностью назначения ранней оптимальной комплексной терапии, что, несомненно, подтверждает актуальность и современность исследования Яковлева А.В.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Исследование А.В. Яковлева позволило уточнить наиболее ранние этапы патогенеза формирования сердечно-сосудистых осложнений у больных с СОАС.

Несомненную новизну представляют результаты, показывающие прогностическую роль функциональных параметров глобальной продольной деформации левого желудочков сердца у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), ассоциированной с СОАС, во взаимосвязи с тяжестью дыхательных нарушений во сне.

Впервые выявлены значимые ассоциации величины отдельных полисомнографических параметров, отражающих выраженность обструктивных дыхательных нарушений и степень фрагментации сна – индексом апноэ/гипопноэ и индексом микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями, с риском неблагоприятного клинического течения СНсФВ на фоне СОАС, а также их ассоциации с риском повторных госпитализаций, развитием фибрилляции предсердий и ухудшением функционального статуса пациентов.

Впервые установлено важное прогностическое значение ряда биомаркеров (растворимого ST-2, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)) у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, а также выполнен сравнительный анализ их прогностической роли в сопоставлении с «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН – предшественником мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Впервые установлены значимые ассоциации полиморфизмов генов, ответственных за экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией- α , и матриксной металлопротеиназы 9, с увеличением риска наступления неблагоприятных клинических исходов и развитием фибрилляции предсердий при СНсФВ на фоне СОАС.

Получены новые оригинальные данные, свидетельствующие о том, что уровни растворимого ST-2 и NT-proBNP являются наиболее информативными биомаркерами эффективности СРАР-терапии в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

В результате проведенного исследования получены новые данные, касающиеся эффективности длительной аппаратной СРАР-терапии, а также использования нового оригинального алгоритма лечения пациентов с ХСН на фоне СОАС – комбинации СРАР-терапии с назначением валсартана/сакубитрила.

По результатам исследования выработана персонифицированная стратегия раннего прогнозирования развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС с возможностью построения индивидуальных лечебных алгоритмов.

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

Достоверность научных результатов обоснована высоким методическим уровнем работы, достаточным объемом материала исследования, использованием современных методов и методологических подходов, высокотехнологического оборудования.

Анализ молекулярных механизмов развития дисфункции миокарда и сосудов, эндотелиальной дисфункции, субклинического системного воспаления, индуцированных транзиторной гипоксемией на фоне СОАС различной степени тяжести позволили автору успешно решить поставленные исключительно сложные задачи идентификацией ранних предикторов кардиоваскулярного риска, способствующих более эффективной вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СОАС.

Использование современных методов статистического анализа, тщательное корректное количественное сопоставление полученных результатов позволили установить ряд новых, важных научных фактов и положений, имеющих существенную ценность для кардиологии.

Анализ структуры диссертации, использованных методов и результатов исследования позволяют заключить, что научные положения, сформулированные автором, обоснованы, а выводы исследования достоверны. Предлагаемые практические рекомендации логичны и закономерны.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования раскрывают с новых позиций на основе новейших достижений науки новые начальные патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений и формирования сердечной недостаточности при СОАС. Выявление ранних биохимических, эхокардиографических или генетических предикторов дополнительного сердечно-сосудистого риска при прогрессировании ХСНсФВ, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, может способствовать назначению оптимальной индивидуальной комплексной терапии с возможным ранним подключением в дополнение к СРАР-терапии соответствующей патогенетической медикаментозной терапии, которая приведет к более эффективному снижению сердечно-сосудистых рисков и смертности у пациентов с ХСН, ассоциированной с СОАС.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Новые научные данные и выводы диссертации целесообразно использовать в лекционном материале, на практических занятиях со студентами лечебных факультетов медицинских вузов, с курсантами клинических дисциплин последипломного образования, клиническими ординаторами и аспирантами. С целью стратификации индивидуального сердечно-сосудистого риска и прогнозирования клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС, а также ранней инициация аппаратной СРАР-терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС, рекомендуется использовать результаты исследования в работе кардиологических отделений стационаров и кардиологов первичного звена здравоохранения.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация построена в классическом стиле: включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследований», главу результатов собственных исследований, их обсуждение, заключение и выводы, список использованной литературы. Объем работы – 353 страницы. Работа проиллюстрирована 47 рисунками и 46 таблицами, содержит одно приложение. Список используемой литературы включает 516 источников литературы, из них 79 – отечественные и 437 – зарубежные.

Необходимо отметить, что материалы диссертации изложены четко, последовательно, понятно широкому кругу читателей.

В 1 главе автор проводит анализ отечественной и зарубежной литературы и обсуждает современное состояние вопроса. Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников. Диссертанту, несмотря на достаточно весомый объем данных литературы, удалось сохранить лаконичность изложения. Безусловным достоинством работы является хороший литературный стиль с привлечением публикаций последних лет.

2 глава состоит из подробного изложения дизайна исследования и описания использованных методов. В работе использованы современные молекулярно-генетические, инструментальные и функциональные методы исследования, что не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов.

3 глава содержит результаты собственных исследований. Эта глава разделена на 7 частей, в которых последовательно представлены результаты работы. в первой части подробно представлены особенности течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна. Во второй части описаны особенности динамика эхокардиографических параметров в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна. В последующих трех частях представлено прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров в отношении характера клинического течения СНсФВ, ассоциированного с СОАС, особенности структурного ремоделирования сердца и роль эхокардиографических

маркеров при оценке клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС, а также прогностическое значение биохимических маркеров при прогрессировании СНсФВ, ассоциированной с СОАС. В шестом разделе главы описаны клинические исходы и динамика эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, на фоне проводимой аппаратной СРАР-терапии, а также предикторы эффективности аппаратной СРАР-терапии. В седьмом разделе дана оценка клинической эффективности медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

В 4 главе представлено обсуждение полученных результатов, где автор провел анализ собственных данных в сравнении с данными отечественных и зарубежных исследователей.

Сформулированные автором выводы вытекают из полученных данных и не вызывают сомнений в их научной новизне. Достоверность выводов основана на статистической обработке полученных данных и на логичном обобщении установленных фактов.

Автореферат в полной мере отражает результаты и выводы диссертационной работы, включает все положения работы и полностью соответствует основным требованиям ВАК.

Полнота публикации основных положений и результатов диссертационного исследования в научных изданиях

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из которых 5 входят в международную базу цитирований Web of Science и 9 – в Scopus, также зарегистрировано 3 патента на изобретение.

Положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на 17 научно-практических конференциях различного уровня – 11 всероссийских и 6 с международным участием.

Личный вклад автора

Автор активно участвовал во всех этапах исследования, начиная с планирования исследования, изучения и анализа литературы, непосредственного отбора пациентов и их последующего клинического наблюдения, формирования базы данных исследования, заканчивая анализом полученных данных и их клинической интерпретацией, написанием тезисов и научных статей, выступлением с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических научно-практических мероприятиях.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет, однако в ходе изучения возникли несколько дискуссионных вопросов:

1. У пациентов, включенных в исследование была диагностирована артериальная гипертензия. Как вы ее классифицируете - это была вторичная гипертензия на фоне СОАС или гипертоническая болезнь?
2. Как Вы характеризуете «специфическое» ремоделирование сердца на фоне СОАС, в чем его главные особенности?
3. С учетом профессиональной принадлежности участников исследования какова вероятность реализации профессиональных вредных факторов при формировании СНсФВ?
4. Какая медикаментозная стратегия лечения СНсФВ на фоне СОАС с вашей точки зрения представляется наиболее патогенетически обоснованной?
5. Каков патогенетический вклад ожирения в прогрессирование сердечной недостаточности в исследуемой группе пациентов, насколько учитывалось влияние данного фактора и осуществлялась борьба с ним?
6. Каковы возможности аппаратной СИПАП-терапии в профилактике структурного ремоделирования сердца у пациентов с СОАС, возможно ли «обратное» ремоделирование на фоне СИПАП-терапии?1. ...

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Яковлева Алексея Владимировича «Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированная с синдромом обструктивного апноэ сна: молекулярно-генетические механизмы развития, возможности ранней персонифицированной стратификации риска и вторичной профилактики», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей существенное значение для современной кардиологии, а именно – установление начальных патогенетических механизмов развития кардиоваскулярных осложнений и формирования сердечной недостаточности при СОАС, прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выработка оптимальной персонифицированной комплексной лечебной стратегии, направленной на улучшение прогноза и качества жизни пациентов с СОАС и СНсФВ.

С учетом актуальности, научной новизны и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022, № 101 от 26.01.2023, № 415 от 18.03.2023, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а ее автор, Яковлев Алексей Владимирович, заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент:

Руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической - филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук медицины

Гафаров Валерий Васильевич

29.05.2024г.

Подпись д-р. мед. наук, профессора Гафарова В.В. заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук медицины, кандидат биологических наук



Орлова Галина Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук медицины, 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10, телефон: +7 (383) 363-49-80, email: icg-adm@bionet.nsc.ru, сайт: <https://www.icgbio.ru/>