

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Давтяна Карапета Воваевича на диссертационную работу Яковлева Алексея Владимировича на тему «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», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

### **Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения**

Проблема диагностики и лечения пациентов с сердечной недостаточностью, несмотря на активный поиск патогенетических механизмов и молекулярно-генетических основ данного синдрома, впечатляющие достижения в изучении сердечно-сосудистого ремоделирования и его клинических проявлений, появление все более чувствительных и специфичных диагностических технологий, по-прежнему остается одной из ключевых в практической кардиологии. Показатели заболеваемости и смертности в этой группе больных пока не имеют тенденции к снижению. При этом существенно возрастает интерес к фенотипу с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). Данный фенотип включает в себя не менее 50% всех пациентов с ХСН и сопровождается неблагоприятным клиническим прогнозом. Кроме того, на современном этапе для пациентов с СНсФВ сохраняется определенный дефицит эффективных лечебных стратегий, обладающих высоким уровнем доказательности.

Характерной особенностью СНсФВ является возрастающая роль коморбидной патологии. В ряду множества сопутствующих заболеваний в последнее время особое внимание привлекает синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Это обусловлено высокой распространенностью данного синдрома и существенным ростом сердечно-сосудистых рисков, связанных с ним, что указывает на актуальность выбранной соискателем темы научного исследования.

Тесные ассоциации с наиболее значимыми кардиоваскулярными заболеваниями и синдромами – артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, фибрилляцией предсердий, способствуют росту исследовательского интереса к СОАС. Несмотря на то, что очевидным является значительный рост количества публикаций, касающихся СОАС, многие механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне СОАС на данный момент остаются недостаточно изученными, а результаты, полученные авторитетными российскими и зарубежными исследователями представляются противоречивыми, что, несомненно, открывает широкие перспективы для дальнейшего исследовательского поиска по данному направлению.

## **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной диссертационной работе представлены новые данные, касающиеся установления ряда значимых ассоциаций между степенью выраженности нарушений дыхания во сне при СОАС для пациентов с СНсФВ и частотой наступления ключевых неблагоприятных клинических исходов, повторных госпитализаций, фибрилляции предсердий, ухудшения функционального статуса пациентов. Автором впервые выявлены генетические предикторы неблагоприятных клинических исходов при сердечной недостаточности, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна и – доказана взаимосвязь между характером клинического течения СНсФВ и содержанием воспалительных медиаторов. По данным ЭХОКГ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна впервые описаны наиболее ранние эхокардиографические маркеры структурно-функционального ремоделирования сердца оценена их прогностическая роль. Выявление новых генетических, молекулярных и инструментальных детерминант является важным шагом к улучшению понимания роли наследственного фактора при изучаемой коморбидности и является серьезным аргументом для продолжения дальнейших исследований в данной когорте пациентов в будущем.

Отдельный интерес представляют новые данные о наличии взаимосвязи выраженности нарушений структуры сна с характером клинического течения сердечной недостаточности, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна и ключевых полисомнографических параметров, характеризующих тяжесть дыхательных расстройств, и что, несомненно, расширяет и детализирует знания о патогенетических механизмах сердечно-сосудистых осложнений данного синдрома.

Особого внимания заслуживают полученные автором новые оригинальные данные по стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СОАС посредством использования комплексного подхода, основанного на построении многофакторных прогностических математических моделей, включающих клинические, эхокардиографические и биохимические биомаркеры, обладающие высокой предсказательной точностью, чувствительностью и специфичностью.

### **Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов**

Результаты диссертационного исследования Яковлева Алексея Владимировича имеют важное научно-практическое значение.

На основании проведенного анализа доказана клиническая эффективность длительной аппаратной CPAP-терапии и выполнена сравнительная оценка клинической эффективности различных медикаментозных стратегий лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна.

Важными, с точки зрения практического применения, является описание среди весьма неоднородной когорты пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, «фенотипа-респондера», выделение которого в исследуемой когорте пациентов может способствовать своевременной инициации или оптимизации персонализированных лечебных методик. В частности, в ходе проведенного диссертантом исследования были получены новые данные о клинической эффективности различных как медикаментозных, так и немедикаментозных стратегий лечения пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной с СОАС, и предложен персонализированный практический алгоритм выбора эффективной стратегии лечения. С учетом отсутствия общепринятых лечебных алгоритмов для данной категории пациентов, это, безусловно, указывает на большое практическое значение работы соискателя.

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

Представленная диссертационная работа отличается высоким методическим уровнем и достаточной статистической мощностью, что гарантирует достоверность полученных результатов. Для оценки исследуемых биомаркеров применялось современное высокотехнологичное диагностическое оборудование.

Выбор используемых для построения прогностических моделей биомаркеров был патогенетически оправдан и соответствовал современной концепции формирования сердечно-сосудистых осложнений СОАС, включающей механизмы системного субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и нейрогуморального дисбаланса. Применяемые лечебные стратегии были обоснованы и соответствовали современным принципам лечения сердечной недостаточности, изложенным в действующих национальных клинических рекомендациях. Решение сложной научно-практической задачи по разработке персонализированного терапевтического подхода, способствующего более эффективной вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой группе, стало возможным благодаря тщательной стратификации кардиоваскулярных рисков на основе раннего выявления предикторов неблагоприятных клинических исходов.

Дизайн проведенного исследования соответствует поставленным целям и задачам. Научные положения, выносимые автором на защиту, логичны и обоснованы, а выводы достоверны и корректно сформулированы. Тщательный анализ первичных данных с помощью современных статистических методик, корректное сопоставление и интерпретация полученных результатов позволили установить ряд важных для практической кардиологии научных фактов и закономерностей.

Представленные соискателем практические рекомендации закономерны и определены полученными результатами исследования.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в представленной исследовательской работе результаты, выявленные новые научные данные и закономерности, целесообразно использовать при обучении студентов старших курсов медицинских вузов, клинических ординаторов и интернов, а также в программах последипломного образования врачей. Установленные в ходе научного исследования предикторы неблагоприятных клинических исходов, построенные на их основе математические прогностические модели, а также разработанные автором алгоритмы лечения могут быть внедрены в клиническую практику врачей-кардиологов стационарного и амбулаторного звена и востребованы при решении вопросов инициации аппаратной СРАР-терапии и назначения комбинированного медикаментозного лечения у пациентов с СНсФВ ассоциированной с СОАС.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Текст диссертационной работы имеет традиционную структуру, содержит введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследований», главу результатов собственных исследований, их обсуждение, заключение и выводы, список использованной литературы из 79 отечественных и 437 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 47 рисунками и содержит 46 таблиц. Материал диссертации написан научным языком. Научные факты и их интерпретация автором излагаются логично и последовательно. Работа выдержана в хорошем литературном стиле.

В **первой главе** диссертации автором представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, характеризующей современное состояние изучаемой научной проблемы. Литературный обзор содержит достаточное количество отечественных и зарубежных источников. В ходе проведенного анализа значительного объема научных данных, автору удалось в полной мере отразить современные представления по исследуемому вопросу, придерживаясь сути обозначенной проблемы и сохранив при этом простоту изложения.

**Вторая глава** включает детальное описание дизайна исследования, используемых лабораторных, инструментальных, генетических методов, а также применяемого при обработке полученных данных статистического анализа. Обращает на себя внимание использование современных высокотехнологичных диагностических методик и обладающих высокой степенью точности статистических алгоритмов, что в значительной степени определило достоверность полученных результатов.

**Третья глава** посвящена результатам диссертационной работы и поделена на 7 разделов, в которых подробно и последовательно представлены полученные научные данные. В первом разделе содержится информация о выявленных ассоциациях структуры сна и тяжести дыхательных расстройств во сне с характером клинического течения сердечной недостаточности, во втором – об

ассоциациях указанных полисомнографических параметров с динамикой эхокардиографических маркеров ремоделирования миокарда. В третьем, четвертом и пятом разделах автором последовательно представлены установленные генетические, биохимические и эхокардиографические предикторы неблагоприятных клинических исходов в изучаемой когорте больных. В шестом разделе содержится оценка клинической эффективности аппаратной СРАР-терапии у пациентов с СНсФВ и СОАС. Седьмой, заключительный раздел, представлен результатами изучения клинической эффективности сакубитрила/валсартана и других медикаментозных стратегий лечения пациентов с СНсФВ на фоне СОАС.

**Четвертая глава** представляет собой обсуждение полученных результатов и выявленных закономерностей, а также их сравнительный анализ в сопоставлении с ранее опубликованными данными отечественных и зарубежных исследователей.

В завершающей части текста диссертации автор формулирует **выводы** и предлагает конкретные **практические рекомендации**. С учетом логического обобщения установленных научных фактов, их тщательного и корректного анализа с привлечением современных методов медицинской статистики, достоверность и научная новизна выводов не вызывают сомнений. Практические рекомендации полностью соответствуют результатам и выводам, четко и понятно сформулированы и воспроизводимы в реальной практике врача-кардиолога.

#### **Полнота публикации основных положений и результатов диссертационного исследования в научных изданиях**

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, из них - 17 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Web of Science и 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus (более 50% статей относятся к списку журналов Перечня ВАК категорий К1 и К2 (9 статей принадлежат категории К1 и 6 статей – к категории К2); 6 тезисов по материалам международных и всероссийских конференций. Основные результаты диссертационной работы доложены на 17 конференциях: 6 международного и 11 всероссийского уровня в области кардиологии и сомнологии.

Автором с соавторами получены 3 патента на изобретения: (№ RU2793677 от 04.04.2023г., № RU2781411 от 11.10.2022г., № RU2796311 от 22.05.2023г.)

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Яковлева А.В. отражает содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии со всеми требованиями. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

### **Личный вклад автора**

Активное участие автора отмечено во всех этапах исследования, начиная с этапа планирования и завершая внедрением результатов в клиническую практику. В ходе исследования автор осуществлял подбор пациентов, их клиническое наблюдение, осуществлял инициацию аппаратной СРАР-терапии и контроль ее эффективности. Автором также выполнен анализ клинических, лабораторных, и инструментальных данных, включая статистический анализ и интерпретацию результатов.

Участие в получении научных результатов подтверждается авторством в научных публикациях, включая тезисы и статьи, а также зарегистрированными результатами интеллектуальной деятельности, такими как патенты РФ.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по работе нет, однако в ходе изучения возникли несколько дискуссионных вопросов:

1. Так как все включенные в исследование пациенты являлись мужчинами, сотрудниками РЖД, у которых по специфике профессии нарушен режим сна и бодрствования, насколько можно полученные результаты распространять на всю популяцию людей, и тем более женской ее половине? В выводах работы ни слова, что они касаются ограниченного контингента пациентов с СНсФВ и СОАС.
2. По какому принципу производилось деление пациентов на группы «СИПАП», «СИПАП + валсартан/сакубитрил», «валсартан/сакубитрил» и «группа контроля»? И зачем нужно было это деление в дизайне, если потом Вы в ходе анализа делите группы по другому принципу?
3. Так как исследование нерандомизированное, проводился ли Вами анализ по сопоставимости сравниваемых групп? Или эти группы несопоставимы изначально?
4. Проводили ли Вы многофакторный анализ для выявления влияния конкретной переменной на исходы?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Яковлева Алексея Владимировича на тему «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 по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой успешно решена крупная научная проблема по разработке персонифицированной стратегии вторичной профилактики сердечной

недостаточности ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна. Полученные выводы имеют важное значение для развития медицинской науки и улучшения текущей клинической практики в области кардиологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, 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 ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.00.44-сердечно-сосудистая хирургия (3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия)), доцент, руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Давтян Карапет Воваевич

Подпись д.м.н., доцента Давтяна К.В. заверяю.

Ученый секретарь, руководитель Центра координации и мониторинга научно-исследовательской деятельности ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Поддубская Елена Александровна

27. 08 .2024 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101000, Российская Федерация, Москва, Пертровский пер., 10, стр. 3, телефон: +7 (499) 553-69-92, email: EPoddubskaya@gnicpm.ru, сайт: www.gnicpm.ru