

ПРОТОКОЛ № 15 от 13.03.2024 г.

заседания диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

**Председатель:** академик РАН Карпов Р.С.

**Ученый секретарь:** д.м.н. Гракова Е.В.

Присутствовали: 20 членов диссертационного совета (состав совета утвержден в количестве 28 человек приказом Минобрнауки России от 22.05.2023г. №1097/нк).

**Повестка заседания:**

Слушали заключение экспертной комиссии о принятии к защите диссертации 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» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии.

**Научный консультант:**

Доктор медицинский наук, профессор Тепляков Александр Трофимович

Представленная диссертация Яковлева Алексея Владимировича посвящена решению актуальной проблемы – исследованию молекулярно-генетических механизмов развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, с обоснованием и разработкой персонифицированного подхода к лечению данной группы пациентов. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности являются одним из приоритетных направлений современной кардиологии. Современный этап изучения проблем, связанных с сердечной недостаточностью, характеризуется существенным ростом интереса исследователей к фенотипу сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), что определяется отчетливой тенденцией к увеличению его распространенности, а также сохраняющимся дефицитом эффективных лечебных стратегий для этих пациентов. Фактор коморбидности имеет особое значение для данного варианта сердечной недостаточности и, среди многообразия сопутствующей патологии, в последнее время внимание исследователей все чаще фокусируется на дыхательных расстройствах во сне.

Актуальность представленной диссертационной работы определяется высокой распространенностью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и характерным для данного синдрома увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на значительный рост числа публикаций по данной теме клинические, биохимические и эхокардиографические биомаркеры при СОАС исследованы недостаточно, а представленные в литературных источниках данные неоднозначны. Клиническая эффективность аппаратной CPAP-терапии, как основного метода лечения СОАС окончательно не определена, а медикаментозные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений данного синдрома фактически не разработаны, что подчеркивает важность проведения новых исследований в данном направлении.

Согласно результатам выполненной работы, автором впервые выявлены ассоциации индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекса микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями (RERA) с риском неблагоприятного клинического течения СНсФВ на фоне СОАС: частотой повторных госпитализаций, развития фибрилляции предсердий и ухудшения функционального статуса пациентов. Получены новые данные о наличии взаимосвязи между величиной глобальной продольной деформации левого желудочка сердца и показателем TAPSE с риском повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ и СОАС. Впервые выявлены ассоциации повышенного уровня биомаркеров субклинического воспаления - стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2 (ST2) и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) - в плазме крови пациентов с СНсФВ и СОАС с повышенной частотой повторных госпитализаций, развития фибрилляции предсердий и ухудшения функционального статуса пациентов. Впервые выявлены ассоциации отдельных

полиморфизмов генов rs11549465 и rs3918242, ответственных за экспрессию HIF-1 $\alpha$  и MMP-9 соответственно, с увеличением риска наступления неблагоприятных клинических исходов и развития фибрилляции предсердий при СНсФВ на фоне СОАС. Новыми являются данные о том, что аппаратная СРАР-терапия и терапия сакубитрилом/валсартаном у пациентов с СНсФВ на фоне СОАС уменьшает частоту повторных госпитализаций. Впервые выявлены полисомнографические и эхокардиографические параметры, являющиеся предикторами клинической эффективности аппаратной СРАР-терапии при исследуемой коморбидности: индекс апноэ/гипопноэ, значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, а также один из параметров диастолической дисфункции - E/A. Разработана новая персонифицированная стратегия раннего прогнозирования развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС с возможностью построения индивидуальных лечебных алгоритмов.

Таким образом, построенные автором на основе выявленных новых биохимических, функциональных и эхокардиографических предикторов многофакторные прогностические модели продемонстрировали высокую предсказательную значимость и могут оказать существенную практическую пользу в клинической практике для более точной стратификации сердечно-сосудистых рисков в данной когорте пациентов. В представленной работе получены новые данные о клинической эффективности различных терапевтических стратегий, используемых для лечения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, как медикаментозного так и немедикаментозного характера. С учетом значительной неоднородности изучаемой когорты пациентов, большое практическое значение имеет предложенный соискателем персонифицированный подход к лечению, основанный на более точной стратификации сердечно-сосудистого риска и принципе фенотипизации пациентов, а сформулированный на основе полученных данных конкретный дифференцированный терапевтический алгоритм имеет реальные перспективы внедрения в клиническую практику.

Достоверность представленных результатов подтверждена методами медицинской статистики и достаточным количеством клинических наблюдений (236 пациентов), использованием высокоинформативных методов инструментальной и лабораторной диагностики, комплексным подходом к научному анализу с использованием современных методов статистической обработки и современных компьютерных программ. Цель отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели и отражены в выводах. Научные положения и выводы диссертации аргументированы и соответствуют полученным результатам.

Личное участие автора заключалось в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, непосредственном участии в отборе пациентов и их последующем клиническом наблюдении, формировании базы данных исследования, анализе полученных данных и их клинической интерпретации, написании тезисов и научных статей, выступлении с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических конференциях и конгрессах.

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» соответствует паспорту специальности 3.1.20 . Кардиология (медицинские науки), а именно пунктам:

4. Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда;

13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией;

14. Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 26 научных работах, из них - 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, (9 - в журналах индексируемых в международной научной базе Scopus, 5 - в Web of Science), 6 тезисов по материалам конференций, а также зарегистрировано 3 патента на изобретение. В публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

Сахончик К.С., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Ефремов И.А., Кесслер М.С., Яковлева Н.Ф., Гребенкина И.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 25-33. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3276.

14. Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Ефремов И.А., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф., Широких И.В., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Кокоулина Н.А. // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 164-174. – DOI 10.18705/1607-419X-2023-29-2-164-174.

15. Эхокардиографические предикторы неблагоприятных клинических событий при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Ефремов И.А., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф., Широких И.В., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2023;12(3): 161-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-161-172

16. Нарушения сна при сердечной недостаточности, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна: прогностическая роль полисомнографии / **Яковлев А.В.**, Яковлева Н.Ф. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (41): 74–80. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-41-74-80

17. Serum Cytokines as Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Sleep Apnea: A Prospective Cohort Study / **Yakovlev A.V.**, Teplyakov A.T., Grakova E.V., Shilov S.N., Yakovleva N.F., Kopeva K.V., Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. // Life. 2023;13:628. DOI: 10.3390/life13030628.

#### ***Патенты на изобретение РФ***

1. Патент № 2793677 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827. Способ прогнозирования развития фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна: № 2022122254: заявл. 17.08.2022: опубл. 04.04.2023 / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Копьева К.В., Березикова Е.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

2. Патент № 2796311 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827. Способ прогнозирования прогрессирования сердечной недостаточности у больных с синдромом обструктивного апноэ: № 2022113384: заявл. 19.05.2022: опубл. 22.05.2023 / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Копьева К.В., Березикова Е.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

3. Патент № 2767266 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827. Способ прогнозирования однолетнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин после декомпенсации хронической недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдромом обструктивного апноэ во сне: № 2021115169: заявл. 77.05.2021 : опубл. 17.03.2022 / Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф., Копьева К.В., Огуркова О.Н., Тепляков А.Т.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

**Заключение.** Диссертация 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 персонализированной стратификации риска и вторичной профилактики» является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая проблема - повышение эффективности лечения пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, с использованием дифференцированного подхода к выбору лечебной стратегии, основанного на оценке новых предикторов неблагоприятных клинических исходов и учете выявленных характеристик фенотипа-респондера СРАР-терапии, что имеет существенное значение для повышения выживаемости и снижения инвалидности в данной когорте больных. Работа соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней»

## Список основных работ по теме диссертации:

### Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Динамика отдельных кардиоваскулярных факторов риска на фоне СРАР-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Пономарёв С.В., Снегирькова А.К., Феликов И.М., Яковлева Н.Ф., Баймаева Е.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 41-43.
2. Пароксизмальная желудочковая тахикардия у пациентки с синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Андриюшина Н.А., Пономарев С.В., Снегирькова А.К., Феликов И.М., Яковлева Н.Ф., Туров А.Н. // Вестник аритмологии. – 2013. – № 73. – С. 65-66.
3. Успешное лечение брадиаритмии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна, методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях / **Яковлев А.В.**, Бузунов Р.В., Андриюшина Н.А., Туров А.Н., Яковлева Н.Ф. // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 93-96.
4. Маркеры дисфункции жировой ткани у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Маянская С.Д., Вергазова А.Н., Плуталова Л.П., Мазина П.Б., Маянская Н.Н., Яковлева Н.Ф. // Казанский медицинский журнал, 2015, Т 96, №2, С.134-137.
5. Показатели отдельных параметров липидного обмена у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна / **Яковлев А.В.**, Вергазова А.Н., Андриюшина Н.А., Плуталова Л.П., Яковлева Н.Ф., Рымар О.Д. // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 32-36.
6. Взаимосвязи адипокинов с характеристиками метаболического синдрома у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна / Руюткина Л.А., Вергазова А.Н., Васькина Е.А., Руюткин Д.С., **Яковлев А.В.** // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 28.
7. Исследование механизмов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне / **А. В. Яковлев**, С. В. Пономарев, А. Н. Рябиков, Н. Ф. Яковлева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 1. – С. 119-128. – DOI 10.31549/2542-1174-2019-1-119-128
8. Прогностическое значение параметров дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса / **Яковлев А.В.**, Маянская С.Д., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Ширинский И.В., Яковлева Н.Ф. // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 5. – С. 652-660. – DOI 10.17816/KMJ2020-652.
9. Предикторы неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне / Тепляков А.Т., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Маянская С.Д. // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 102-112. – DOI 10.20538/1682-0363-2021-2-102-112.
10. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров / Гракова Е.В., **Яковлев А.В.**, Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Копьева К.В., Яковлева Н.Ф., Огуркова О.Н., Тепляков А.Т. // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 11. – С. 77-88. – DOI 10.18087/cardio.2021.11.n1615.
11. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии / **Яковлев А.В.**, Маянская С.Д., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Ширинский И.В., Яковлева Н.Ф. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 444-449. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-06-07.
12. Прогностическое значение генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Копьева К.В., Ефремов И.А. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 86-92. – DOI 10.20969/VSKM.2022.15(2).86-92.
13. Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне / **Яковлев А.В.**, Чернышёв Р.С.,

от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

С учетом вышеизложенного экспертная комиссия рекомендует принять к защите в диссертационный совет 24.1.215.04 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 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» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

**ПОСТАНОВИЛИ: работу принять к защите.**

**Назначить**

**1. Ведущую организацию**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**2. Официальных оппонентов:**

**Барбараш Ольга Леонидовна**

доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, аппарат управления, директор

**Гафаров Валерий Васильевич**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, руководитель

**Куликов Александр Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий

**3. Предполагаемую дату защиты – 25.06.2024г.**

**4. Разрешить** печатание на правах рукописи автореферат объемом 2 авт. листа, утвердить дополнительный список его рассылки.

**5. Разместить** на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» автореферат диссертации и текст объявления о защите.

**6. Разместить** на сайте Высшей аттестационной комиссии в установленные сроки текст объявления о защите и автореферат диссертации.

7. Поручить экспертной комиссии, подготовить проект заключения диссертационного совета по диссертации.

Результаты голосования: «за» - 20 , «против» - 0 , «воздержался» - 0.

Председатель диссертационного совета,  
академик РАН

Карпов Ростислав Сергеевич

Ученый секретарь диссертационного  
совета, д-р мед. наук

Гракова Елена Викторовна



Подпись *Р.С. Карпов* удостоверяю  
Ученый секретарь *Е.В. Гракова*  
Гомского ИИМЦ, канд. биол. наук  
*И.Ю. Хитринская* И.Ю. Хитринская