

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального
директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

А.О. Конради



2024 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 диссертационной работы

Диссертационная работа Яковлева А.В. посвящена актуальной проблеме современной кардиологии, поскольку диагностика, лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одним из приоритетных направлений научных исследований во всем мире. Среди фенотипов ХСН особое внимание врачей-кардиологов и исследователей в последние годы привлекает сердечная недостаточность с сохранённой

фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). Интерес к проблеме СНсФВ обусловлен растущей распространенностью данного фенотипа ХСН, а также недостатком эффективных и безопасных подходов к терапии. Особенностью СНсФВ является значительная роль мультиморбидности при этом синдроме. Так, показано, что СНсФВ характеризуется выраженным бременем мультиморбидности, которое ассоциировано с увеличением риска смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Среди коморбидных заболеваний, сопровождающих СНсФВ, важное значение имеет синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Это обусловлено его существенным влиянием на риск сердечно-сосудистых осложнений и высокой распространенностью при СНсФВ. Несмотря на увеличение количества работ, посвященных СНсФВ и СОАС, исследования, изучавшие сочетание этих двух синдромом (СНсФВ+СОАС), немногочисленны. Роль клинических, биохимических и структурных биомаркеров при данной коморбидности изучена недостаточно. Также окончательно неясна эффективность терапии СРАР у этой группы пациентов, фактически отсутствуют данные о комбинировании медикаментозных и немедикаментозных подходов в лечении.

Связь диссертационной работы с планами соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы научно исследовательского института кардиологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по теме «Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР № гос.регистрации 122020300045-5).

Задачи, решаемые в представленной диссертационной работе, касающиеся разработки эффективных методов профилактики и лечения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, в полной мере соответствуют стратегическим целям по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, определяемыми федеральной программой "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" национального проекта "Здравоохранение" (постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы в поперечном и лонгитудинальном исследованиях впервые продемонстрированы ассоциации между различными показателями, характеризующими расстройства дыхания во сне и структуру сна, с клиническими исходами сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, а также эхокардиографическими предикторами сердечно-сосудистого ремоделирования в данной когорте пациентов. Автором выявлена важность прогностического значения фрагментации сна при СНсФВ на фоне СОАС: доказано, что соответствующие полисомнографические параметры, наряду со степенью обструктивных дыхательных расстройств и выраженностью ночной гипоксемии, являются независимыми предикторами наступления неблагоприятных клинических исходов в исследуемой популяции пациентов.

В представленной диссертационной работе были впервые выявлены генетические предикторы неблагоприятных клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС – полиморфизмы генов, экспрессирующих патогенетически значимые для данной когорты больных биомолекулы – гипоксией индуцированный фактор-1 α (HIF-1 α) и металлопротеиназа-9. Полученные новые данные в совокупности позволяют говорить о наличии

особого генетически детерминированного кластера мультиморбидности – СНсФВ в сочетании с СОАС, что свидетельствует о значимости наследственного фактора для данной группы пациентов и создает предпосылки для проведения дальнейших генетических исследований в этой области.

Соискателем впервые установлены высокоспецифичные эхокардиографические предикторы неблагоприятного клинического течения СНсФВ на фоне СОАС – современные ЭХОКГ-биомаркеры - GLS и TAPSE, а также построены оригинальные многофакторные прогностические модели, обладающие большой предсказательной значимостью.

Автором были впервые определены прогностические характеристики ряда кандидатных сывороточных биомаркеров – ST2, VEGF, IL-10, что указывает на патогенетическое значение персистирующего воспаления и ангиогенеза в развитии изучаемой мультиморбидности – сочетания СНсФВ и СОАС и является значимым вкладом в формирование общей концепции системного воспаления как одного из ведущих факторов развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Представленная диссертационная работа содержит новые данные по эффективности аппаратной СРАР-терапии, что имеет особое значение с учетом сложности организации подобных исследований. Особо необходимо отметить полученные автором результаты при проведении научного поиска фенотипа-респондера аппаратной СРАР-терапии. Обращает на себя внимание, что выявленные при этом новые характеристики фенотипа-респондера патогенетически обоснованны, а используемые для их оценки современные диагностические методики доступны и воспроизводимы в реальной кардиологической практике.

С учетом полученных новых данных и выявленных закономерностей научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Теоретическая значимость диссертационной работы Яковлева А.В. заключается в расширении представлений об особом варианте коморбидности – СНсФВ в сочетании СОАС. Данные, полученные в работе, обосновывают положение о том, что данный фенотип СНсФВ является особой формой сердечной недостаточности и имеет специфические патогенетические особенности, о чем свидетельствует выявление ряда важных для данной патологии в прогностическом аспекте биомаркеров. Так, раннее структурно-функциональное ремоделирование левых и правых отделов сердца, ряд генетических полиморфизмов, повышенное содержание sST2 в сыворотке плазмы крови предсказывают неблагоприятное клиническое течение болезни.

Эффективность использования комбинированной терапии СРАР в сочетании с ингибитором ангиотензиновых рецепторов и неприлизина подтверждает определяющую роль в патогенезе СНсФВ ночной гипоксии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы натриуретических пептидов. Выявление предикторов клинического успеха применяемых при лечении пациентов СНсФВ и СОАС различных терапевтических стратегий, определяющих фенотип «респондера» к данным методам лечения, и последующее построение на их основе персонифицированного терапевтического алгоритма, безусловно, имеет большое практическое значение и вполне реальные перспективы внедрения в клиническую практику.

Полученные автором результаты обосновывают новую перспективную стратегию лечения СНсФВ в сочетании с СОАС, основанную на комбинированном применении аппаратной СРАР-терапии и современных медикаментозных препаратов - ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, и представляет собой завершенное исследование. Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты полностью. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на изучении большого объема исследовательского материала, достаточного для получения достоверных результатов. Современные методы исследования, тщательный анализ экспериментальных данных, адекватно подобранные методы статистического анализа убеждают в достоверности полученных результатов. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Основные положения диссертации были представлены на 17 научно-практических конференциях, в том числе 6 международного и 11 российского уровня в области кардиологии и сомнологии. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 17 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК (15 относятся к списку журналов Перечня ВАК категорий К1 и К2), 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 WOS и 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus; 3 патента на изобретение (Патент РФ № RU2793677 от 04.04.2023 г., Патент РФ № RU2781411 от 11.10.2022 г., Патент РФ № RU2796311 от 22.05.2023 г.); 6 тезисов в материалах международных и всероссийских конференций.

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

Результаты представленной работы, выявленные новые научные факты и закономерности, а также полученные на их основе выводы целесообразно использовать при обучении студентов старших курсов медицинских вузов по направлению «лечебное дело», клинических ординаторов, а также в программах последипломного образования врачей терапевтических специальностей.

Установленные в работе соискателя предикторы неблагоприятных клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС и построенные на их основе математические прогностические модели, а также представленные автором персонифицированные алгоритмы лечения рекомендованы к внедрению в клиническую практику врачей-кардиологов стационарного и амбулаторного звена. Полученные в работе научные данные будут полезны практикующим врачам для оптимизации лечебной тактики у пациентов с СНсФВ и СОАС на этапе инициации аппаратной СРАР-терапии, а также при выборе медикаментозного лечения.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работа Яковлева А.В. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 353 страницах машинописного текста, иллюстрирован 47 рисунками и содержит 46 таблиц. Список литературы содержит 79 отечественных и 437 зарубежных источников.

Во введении автором четко и убедительно формулируется все необходимые элементы диссертационного исследования: актуальность выбранной темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования. Положения,

выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Цель исследования сформулирована корректно и заключается в изучении молекулярно-генетических и структурно-функциональных биомаркеров прогрессирования СНсФВ в сочетании с СОАС, идентификации ранних предикторов сердечно-сосудистого риска, использование которых могло бы способствовать повышению эффективности профилактических и терапевтических вмешательств. Поставленные задачи обоснованы целью и в оптимальной мере служат ее достижению.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, достаточно полно раскрывает состояние проблемы и позволяет определить место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны корректно и в достаточной степени подробно. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служит их решению, равно как и достижению цели.

В главе «Результаты» описываются результаты собственных исследований. В частности, изучение генетических предикторов неблагоприятных исходов при СНсФВ в сочетании с СОАС, оценка прогностической роли биохимического маркера ST2, эффективность и безопасность СРАР-терапии, предикторы ее эффективности, повышение эффективности лечения при дополнительном назначении сакубитрила/валсартана.

В главе «Обсуждение» автором проведен тщательный сравнительный анализ собственных данных и результатов, опубликованных в мировой научной литературе, что дает основание для формирования полноценных выводов.

В «Заключении» автор кратко и емко обобщает полученные результаты.

Выводы сформулированы четко и логично, следуют из полученных данных, научно обоснованы и достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Автореферат с достаточной полнотой отражает содержание диссертационной работы.

Личный вклад автора

Автор принимал активное участие при выполнении представленной научной работы на всех этапах: начиная с этапа планирования и завершая внедрением результатов в клиническую практику. В ходе исследования автор лично занимался отбором пациентов, их наблюдением, назначением терапии и осуществлял контроль ее эффективности. Диссертант непосредственно участвовал в анализе полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также их интерпретации. Активная роль автора в проведении исследования подтверждается авторством в научных публикациях, регистрации результатов интеллектуальной деятельности в виде патентов РФ, а также многочисленными выступлениями на научно-практических мероприятиях всероссийского и международного уровня с докладами по результатам диссертационной работы.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа Яковлева А.В. посвящена изучению генетических, биохимических и структурно-функциональных биомаркеров прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне СОАС, выявлении ранних предикторов кардиоваскулярного риска, позволяющих более эффективно уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений при данном фенотипе сердечной недостаточности.

Тема диссертации полностью соответствует научной специальности 3.1.20 «Кардиология» (медицинские науки), поскольку согласуется с

несколькими направлениями исследований, представленных в паспорте специальности: пункт 4. Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда; пункт 13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; пункт 14. Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями»

Вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний нет. Единичные опечатки и стилистические неточности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

В порядке научной дискуссии представляется важным заслушать ответы автора на следующие вопросы:

1. Какова патогенетическая роль при СНсФВ центрального апноэ сна и насколько данный вариант нарушений дыхания во сне влияет на дальнейшее ремоделирование сердца и клинический прогноз в исследуемой группе пациентов?

2. С чем Вы связываете отсутствие выраженной дневной сонливости у участников исследования, а также не высокую прогностическую значимость исследования, а также невысокую прогностическую значимость этого клинического признака по сравнению с другими оцениваемыми клиническими характеристиками и полисомнографическими параметрами?

3. Насколько клиническая эффективность аппаратной СИПАП-терапии у участников исследования зависела от их приверженности данному методу лечения? Каковы возможные пути повышения приверженности СИПАП-терапии в данной когорте пациентов?

Заключение

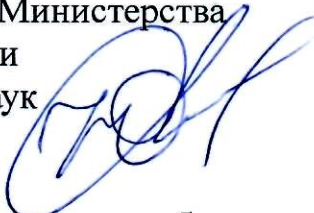
Диссертация Яковлева А.В. «Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированная с синдромом обструктивного апноэ сна: молекулярно-генетические механизмы развития, возможности ранней персонафицированной стратификации риска и вторичной профилактики» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной в научном и практическом плане для указанной отрасли знаний проблемы - изучение структурных, генетических и биохимических маркеров у пациентов с особым фенотипом сердечной недостаточности: сочетании СНсФВ с СОАС, а также оценка эффективности немедикаментозной и комбинированной терапии при данной коморбидности.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Яковлева А.В. полностью соответствует требованиям пункта 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов и кафедры кардиологии института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 01 от «29» апреля 2024 года.

Руководитель научно-исследовательской группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения России
доктор медицинских наук



Сви́ряев Ю́рий Влади́мирович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Адрес организации: 197341, г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru

Web-сайт организации: <http://www.almazovcentre.ru>

Подпись доктора медицинских наук Сви́ряева Ю́рия Влади́мировича заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин