

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Куликова Александра Николаевича 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

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди населения развитых стран мира продолжает неуклонно расти. Эксперты национального российского общества специалистов по СН отмечают, что в России зарегистрировано более 10 млн. пациентов с ХСН. В связи с этим вопросы, касающиеся диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности являются одним из приоритетных направлений современной кардиологии. В настоящее время отмечается существенный рост интереса исследователей к фенотипу с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), что определяется не только явной тенденцией к увеличению его распространенности, но и дефицитом эффективных лечебных стратегий для этих пациентов. Характерной особенностью данного фенотипа сердечной недостаточности является широкая представленность коморбидной патологии, в том числе нарушений дыхания во сне.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – самый частый вариант нарушений дыхания во сне, которым страдают от 5 до 10% взрослого населения. Неизбежные при этом синдроме ночная гипоксия, гиперсимпатикотония и значительные колебания внутригрудного давления способствуют развитию специфического патологического ремоделирования сердца с формированием комплекса структурно-функциональных нарушений, на определенном этапе приводящих к развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Таким образом, актуальность выбранной автором научной тематики, не вызывает сомнений.

Вопросы ранней диагностики, прогноза и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС активно исследуются, отмечается явный рост числа публикаций на эту тему, вместе с

тем, многие аспекты, связанные с данным синдромом, недостаточно изучены и требуют уточнения.

В настоящее время для лечения СОАС успешно используется аппаратная СРАР-терапия, наиболее эффективно компенсирующая нарушения дыхания при данном синдроме. При этом клиническая эффективность данного метода в отношении сердечно-сосудистых исходов требует дальнейшего изучения, а фармакологические методы лечения СОАС и его сердечно-сосудистых осложнений на современном этапе фактически не разработаны, что указывает на необходимость дальнейших клинических исследований в данном направлении и определяет актуальность выбранного соискателем научного направления.

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

Автор впервые выполнил проспективное когортное 12-ти месячное исследование с комбинированной конечной точкой исходов у больных СНсФВ, ассоциированной с СОАС, для выявления прогностических маркеров неблагоприятного исхода. Широкое комплексное обследование включало: ряд ранее не исследованных у этой категории пациентов генетических и биологических маркеров неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза, детальное полисомнографическое исследование, а также эхокардиографию, расширенную исследованием глобальной продольной деформации левого желудочка.

В результате проведенной работы впервые выявлены ассоциации между некоторыми молекулярно-биологическими (ST2, VEGF), генетическими (полиморфизмы HIF-1 α , MMP-9) маркерами и характером течения СНсФВ у больных с СОАС. Примечательно, что сила обнаруженных взаимосвязей для некоторых из этих маркеров (ST2, VEGF) оказалась больше, чем для традиционного NTproBNP. Были также получены новые данные о связи ряда структурно-функциональных показателей сердца с неблагоприятным прогнозом ХСН. Основываясь на полученных результатах, автор разработал и предложил несколько предиктивных моделей течения СНсФВ у больных с СОАС, как по отношению к достижению комбинированной конечной точки, так значимых ее компонентов – фибрилляции предсердий и повторных госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями.

Ретроспективный анализ данных позволил диссертанту высказать гипотезу об эффективности наиболее актуальных немедикаментозных (СРАР-терапия) и медикаментозных (сакубитрил/валсартан) методов лечения у исследуемой категории пациентов. Удалось показать, что назначение

СРАР-терапии может уменьшить число госпитализаций в течение года при СНсФВ в сочетании с СОАС. Исследованы «полезные» эффекты СРАР-терапии, включающие положительное влияние на структуру сна, эхокардиографические параметры и динамику ST2. Впервые выделены фенотипы «респондера» и «нереспондера» по отношению к лечению повышенным давлением в дыхательных путях, включающие помимо традиционных признаков, структурно-функциональные изменения сердца при эхокардиографии. Впечатляющие данные получены при оценке результативности назначения сакубитрила/валсартана в изучаемой когорте больных СНсФВ. Они дают основание для планирования проспективного рандомизированного двойного слепого исследования именно у этой категории больных.

Результаты анализа и обобщения всей совокупности полученных автором результатов легли в основу новой прогностической модели, направленной на улучшение стратификации сердечно-сосудистого риска и повышение эффективности лечения в данной когорте пациентов.

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

Исследование хорошо и понятно спланировано. Ему предшествовал тщательный, всесторонний и глубокий анализ данных литературы по изучаемой проблеме. Достоверность и обоснованность результатов основываются на достаточном числе наблюдений (236 пациентов), тщательном и критическом анализе полученных результатов с адекватным применением современных методов статистической обработки.

Новизна и практическая значимость данной работы не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и последовательно, соответствуют поставленным цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов.

Внедрение результатов в практику

Практические рекомендации вполне обоснованы и могут широко использоваться учреждениями здравоохранения для улучшения качества диагностики и лечения больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СОАС, а также в учебных программах медицинских вузов. Представленные автором фактические данные и разработанные практические рекомендации могут явиться основой для профилактических мероприятий, а также клинико-экономического обоснования стратегического планирования персонафицированной медицинской помощи для значительной доли населения, имеющей такую коморбидность.

Теоретическая и практическая значимости работы

В ходе исследования Яковлева Алексея Владимировича были получены новые данные, имеющие важное научно-практическое значение.

Выявлены новые факторы патогенеза сердечной недостаточности у больных СОАС. Существенно повысились возможности прогнозирования течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, что позволит своевременно выявлять больных высокого риска с целью раннего «агрессивного» вмешательства. Показана высокая клиническая эффективность аппаратной СРАР-терапии и сакубитрила/валсартана у этой категории больных. Ретроспективный анализ исходов лечения позволил выделить особые фенотипы пациентов-респондеров/нереспондеров, что стало основой для персонификации терапевтических воздействий.

Полученные данные представляют существенный практический интерес для определения тактики ведения пациентов с СНсФВ, ассоциированной со среднетяжелым и тяжелым СОАС. Закономерным итогом работы стал новый впервые разработанный персонифицированный алгоритм лечения данной когорты пациентов, основанный на предварительной стратификации риска неблагоприятного исхода и выделении особых клинических фенотипов, что, несомненно, определяет большую практическую ценность выполненной работы.

Содержание работы, ее завершенность и оформление работы

Работа построена по традиционной схеме и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Объем диссертационной работы составляет 353 страницы машинописного текста. Список литературы включает 516 источников: 79 отечественных и 437 зарубежных. Текст не лишен опечаток, но хорошо иллюстрирован 47 рисунками, и содержит 46 таблиц.

Во введении автор отражает актуальность темы своего исследования, а также логически обосновывает поставленные задачи. Материал введения раскрывает научную новизну, бесспорную актуальность выбранной проблемы в современной кардиологии, подчеркивает потребность в проведении дальнейших исследований.

В главе «Обзор литературы» на основании анализа отечественных и зарубежных источников по рассматриваемой научной тематике, автор указывает на целый ряд открытых вопросов, касающихся конкретных патогенетических механизмов сердечно-сосудистого ремоделирования при СОАС и роли СОАС в развитии СНсФВ. Несмотря на проводимые активные исследования, требует дальнейшего изучения роль системного воспаления в

развитии СНсФВ на фоне СОАС с более детальной оценкой его конкретных звеньев. Анализ литературы свидетельствует о том, что проблема поиска надежных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС далека от окончательного решения и требует проведения дальнейших исследований, а эффективность СРАР-терапии у больных СНсФВ требует дальнейшего уточнения.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика участников исследования, а также предметно описаны используемые методы исследования. Данная глава детально раскрывает общую структуру исследования, включая критерии включения и исключения, способы формирования групп. В тексте освещены этические аспекты исследования, а также подробно рассмотрены применяемые статистические методики, которые в полной мере соответствовали цели и задачам исследования. В целом, методический уровень проведенного исследования соответствует современным требованиям. Количество наблюдений было достаточным для получения достоверных результатов и формулировки обоснованных выводов.

Глава, посвященная результатам собственных исследований, разделена на 7 частей. В ней подробно изложены особенности течения СНсФВ, ассоциированной с СОАС, в зависимости от тяжести дыхательных нарушений во сне и нарушений структуры сна, а также описаны особенности динамики эхокардиографических параметров у пациентов с разной тяжестью дыхательных нарушений во сне. Далее следует описание прогностического значения молекулярно-генетических маркеров в отношении характера клинического течения СНсФВ, ассоциированного с СОАС. Затем изложены особенности структурного ремоделирования сердца и роль эхокардиографических маркеров при оценке клинических исходов СНсФВ, ассоциированной с СОАС. Кроме того, представлено прогностическое значение биохимических маркеров при прогрессировании СНсФВ, ассоциированной с СОАС. В заключительных частях этой главы описаны клинические исходы и динамика эхокардиографических параметров у исследуемых пациентов как на фоне проводимой аппаратной СРАР-терапии, так и при проведении медикаментозной терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС.

Глава 4 традиционно посвящена обсуждению результатов. Автор проводит последовательный глубокий и тщательный анализ собственных данных в сопоставлении с данными других отечественных и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме. Необходимо отметить широкую эрудицию автора и способность критически осмысливать научные факты.

Выводы и практические рекомендации, представленные в заключительном разделе, структурированы и логично вытекают из поставленных цели и задач диссертации.

Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях

По теме диссертации было опубликовано 26 научных трудов, включая 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени кандидата и доктора медицинских 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. Из 17 статей 15 относятся к списку журналов Перечня ВАК категорий К1 и К2 (9 принадлежат категории К1 и 6 статей – к категории К2).

В рамках исследования были получены 3 патента на изобретения Российской Федерации (Патент РФ № RU2793677 от 04.04.2023 г., Патент РФ № RU2781411 от 11.10.2022 г., Патент РФ № RU2796311 от 22.05.2023 г.).

Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на 17 научно-практических конференциях различного уровня – в том числе 6 международного и 11 всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат 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», в полной мере отражает результаты и выводы диссертационного исследования, включает все положения работы и полностью соответствует основным стандартам и требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автор активно участвовал во всех этапах исследования: планирования, изучения литературы, отбора и наблюдения пациентов, формирования базы данных исследования, обработки и анализа полученных данных и формулировки выводов. Диссертант внес определяющий вклад в написание

научных статей по теме исследования, а также в качестве докладчика неоднократно принимал участие в ведущих российских и международных кардиологических научно-практических мероприятиях с выступлениями по теме диссертации.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет.

В дискуссионном порядке возник ряд вопросов:

1. Следуя Вашим данным, частота встречаемости СНсФВ в сочетании с СОАС составляет около 11% от всех обследованных Вами сотрудников РЖД с факторами риска СОАС, как это соотносится с общемировой статистикой и какие экспертные решения принимались в отношении трудоспособности этих пациентов?

2. Почему в Вашем алгоритме выбора персонифицированной стратегии лечения пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, фигурирует ST2, а не фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), диагностическая точность которого при ROC-анализе выше, чем у ST2?

3. Оценивался ли в Вашем исследовании комплайнс у пациентов, получавших СРАР-терапию, если да, существует ли связь приверженности с прогнозом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа 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» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 «Кардиология» (медицинские науки), является квалификационной научно-исследовательской работой, в которой была решена важная научная проблема патогенетически обоснованного дифференцированного подхода к лечению распространенного варианта сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ассоциированного с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Диссертация А.В. Яковлева по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне фактических данных, теоретической и практической значимости соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (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), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Первый
Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени академика И.П.
Павлова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

22 мая 2024 г.

[Подпись]
Куликов Александр Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Куликова А.Н. заверяю.

Заместитель начальника
отдела кадров

[Подпись]
Макосова Елена Васильевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская Федерация, г.
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, телефон: +7 (812) 338-78-95, email:
info@1spbgmu.ru, сайт: www.1spbgmu.ru