

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой кардиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, профессора кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) Глезер Марии Генриховны на диссертацию Гвоздевой Анны Дмитриевны на тему: «Оценка влияния ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели центральной гемодинамики и течение заболевания у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Актуальность темы диссертации

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) является важной проблемой здравоохранения: распространенность СНсФВ среди всех больных с СН превышает 50%. К сожалению возможности терапии этого состояния ограничены, что вероятно, связано с гетерогенностью пациентов с различными патофизиологическими механизмами развития СН и наличием определенных фенотипов СНсФВ.

Одним из важных фенотипов СНсФВ является фенотип дефицита натрийуретических пептидов (НУП). При СНсФВ биодоступность НУП в несколько раз ниже, чем при СН со сниженной ФВ, при этом наибольший «дефицит» НУП наблюдается у пациентов с СНсФВ, ожирением и концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Низкая биодоступность НУП приводит к снижению активности протеинкиназы G, играющей ключевую роль в поддержании нормальной диастолической функции миокарда. Преодолеть проблему низкой биодоступности НУП возможно с помощью ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана/сакубитрила, обладающего рядом плеiotропных эффектов, оказывающих положительное влияние при СНсФВ.

В настоящее время доказана способность валсартана/сакубитрила улучшать прогноз при СН со сниженной ФВ. В исследовании PARAGON-HF прием валсартана/сакубитрила при СНсФВ не сопровождался значимым снижением комбинированной конечной точки (частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности) по сравнению с валсартаном. Однако в PARAGON-HF лишь небольшая часть пациентов имели ГЛЖ, а средний индекс массы ЛЖ составил 87 г/м². В настоящее время отсутствуют работы, посвященные оценке эффективности валсартана/сакубитрила у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической ГЛЖ. Поэтому весьма актуальным является изучение влияния валсартана/сакубитрила клинические и гемодинамические показатели у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ, имеющих максимально сниженную биодоступность НУП.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

К результатам с несомненной научной новизной следует в первую очередь отнести следующие:

В комплексном сравнительном проспективном исследовании доказано, что применение валсартана/сакубитрила по сравнению с приемом иАПФ/БРА уже через 6 месяцев в большей степени улучшает функциональные возможности ($p < 0,001$) и качество жизни ($p = 0,005$) пациентов СНсФВ и выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ.

Показано, что применение валсартана/сакубитрила по сравнению с приемом иАПФ/БРА обеспечивает более выраженное обратное ремоделирование миокарда, со снижением ГЛЖ, увеличением скорости расслабления в покое ($p = 0,034$) и восстановлением диастолического резерва ЛЖ ($p = 0,029$).

Уточнены патофизиологические механизмы, обуславливающие структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с дефицитом НУП и ассоциированные с их коррекцией при проведении терапии: в частности, применение валсартана/сакубитрила сопровождалось большим снижением маркеров фиброза миокарда (остеопонтина, $p = 0,048$) и воспаления (вчСРБ, $p < 0,001$). При этом степень снижения вчСРБ коррелировала со степенью улучшения структурно-функциональных показателей сердца.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования позволили установить преимущества использования валсартана/сакубитрила перед стандартной терапией в

отношении влияния на структурные и функциональные показатели, имеющее важнейшее значение при СНсФВ, такие как индекс массы ЛЖ, его диастолическую функцию и давление наполнения, давление в лёгочной артерии и лёгочное сосудистое сопротивление. переносимость нагрузки и качество жизни, у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ. Это позволяет применить персонализированный подход к выбору терапии с целью улучшения исходов и качества жизни пациентов с фенотипом СНсФВ.

Достоверность полученных результатов

Высокий методологический уровень, достаточное число и длительность наблюдений (61 пациент с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ), использование современных диагностических и инструментальных методов исследования и современная, адекватная статистическая обработка обуславливают высокую достоверность полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, выносимых автором на защиту, сформулированы конкретно и представляют несомненный научный и практический интерес.

Реализация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на конференциях и конгрессах всероссийского и международного уровней. По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в международные базы цитирования (Scopus). Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, внедрены в практическую деятельность и используются в диагностике и лечении пациентов с СНсФВ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Гвоздевой Анны Дмитриевны написана по традиционному принципу на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических

рекомендаций и библиографического указателя, включающего 186 источников. Текст диссертации иллюстрирован 13 таблицами и 21 рисунком.

В разделе «введение» автором убедительно обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» в достаточной мере демонстрирует анализ проведенных исследований по теме диссертации, написана подробно и структурировано. Подобранная литература позволила логично изложить состояние проблемы терапии СНсФВ и роли НУП в лечении данного состояния.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны структура и дизайн исследования, методы исследования и методы статистической обработки материала.

В главе «Результаты исследования» обстоятельно и последовательно изложены полученные результаты, которые наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

В главе «Обсуждение результатов», автором подробно проанализированы полученные данные, приведено аргументированное сопоставление с материалами зарубежных и отечественных исследований.

Выводы и практические рекомендации грамотно сформулированы, обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Данные положения имеют высокую научную и практическую ценность. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, позволяет судить об основных полученных результатах и раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по работе нет. В ходе дискуссии следует обсудить вопрос: чем пациенты, включенные в данное исследование, принципиально отличаются от участников PARAGON-HF trial.

Заключение

Таким образом, диссертация Гвоздевой Анны Дмитриевны на тему: «Оценка влияния ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели центральной гемодинамики и течение заболевания у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и выраженной

гипертонической гипертрофией левого желудочка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой изучена эффективность применения валсартана/сакубитрила у определенного фенотипа пациентов с СНсФВ, связанного со сниженной биодоступностью натрийуретических пептидов.

С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 12.08.2014 № 723, 21.04.2016 № 355, 28.08.2017 № 1024, 01.11.2018 № 1168, 11.09.2021 №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гвоздева А.Д., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

Зав. кафедрой кардиологии ГБУЗ МОНИКИ
имени М.Ф. Владимирского,
профессор кафедры кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,
главный внештатный кардиолог Минздрава Московской области,
доктор медицинских наук, профессор

Глезер Мария Генриховна

«23» апреля 2024 г.

Подпись д.м.н., проф. Глезер Марии Генриховны «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь ГБУЗ МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского,

д.м.н., проф.



Берестень Наталья Фёдоровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; Телефон: +7(499) 674-07-09;

e-mail: moniki@monikiweb.ru, сайт: <https://www.monikiweb.ru>