

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Котовской Юлии Викторовны 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

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) представляет собой важную проблему здравоохранения во всем мире в связи с растущей заболеваемостью, неблагоприятным прогнозом, а также ограниченностью эффективных методов лечения. Если для пациентов с СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) существует четкий алгоритм лечения, следование которому сопровождается улучшением прогноза, то о рациональной фармакотерапии СНсФВ известно гораздо меньше. В настоящее время актуальной задачей клинических исследований в области СНсФВ является выделение определенных фенотипов пациентов и подбор оптимальной терапии с учетом этиологических и патогенетических особенностей каждого фенотипа.

Один из наиболее часто встречающихся фенотипов СНсФВ связан со сниженной биодоступностью натрийуретических пептидов (НУП). Доказано, что для пациентов с СНсФВ характерны более низкие уровни НУП, чем для пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, вследствие более частой встречаемости ожирения и концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При СНсФВ НУП оказывают ряд важных эффектов, а именно способствуют

расширению сосудов и увеличению диуреза, уменьшают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препятствуют ремоделированию сердца, подавляют воспалительные и пролиферативные процессы в миокарде, а также улучшают диастолическую функцию ЛЖ. Повысить биодоступность НУП возможно с помощью применения ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых эффектов валсартана/сакубитрила.

Валсартан/сакубитрил продемонстрировал высокую клиническую и прогностическую эффективность при СН со сниженной ФВ ЛЖ. При СНсФВ прием препарата не привел к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу СН. Стоит отметить, что в проведенных ранее исследованиях, изучавших применение валсартана/сакубитрила при СНсФВ, распространенность ГЛЖ была невысокой. Вероятно, наибольшего эффекта от терапии валсартаном/сакубитрилом следует ожидать у пациентов с СНсФВ, ожирением и концентрической ГЛЖ, имеющих максимально выраженное снижение биодоступности НУП.

Данная работа имеет научную новизну и является актуальной для практической медицины, поскольку посвящена оценке эффективности валсартана/сакубитрила у определенного фенотипа больных СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ, связанного со сниженной биодоступностью НУП.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Гвоздевой А.Д. впервые была проведена оценка влияния валсартана/сакубитрила по сравнению с приемом ингибиторов АПФ/блокаторов ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни и диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ. В ходе рандомизированного проспективного исследования впервые было показано, что у этих пациентов приём валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождался значимым уменьшением выраженности ГЛЖ, восстановлением диастолического резерва ЛЖ, снижением давления наполнения ЛЖ и давления в легочной артерии по сравнению с контрольной группой. Кроме того, автором впервые был продемонстрирован более выраженный противовоспалительный эффект валсартана/сакубитрила (по

данным биомаркеров) по сравнению с приемом ингибиторов АПФ/блокаторов ангиотензиновых рецепторов.

Практическая значимость исследования

Данная исследовательская работа имеет важное научное и практическое значение, поскольку несмотря на распространенность СНсФВ, доказательная база в отношении эффективного лечения этого состояния в настоящее время ограничена. Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют преимущество терапии валсартаном/сакубитрилом по сравнению с ингибиторами АПФ/блокаторами ангиотензиновых рецепторов по влиянию на качество жизни, переносимость нагрузки, индекс массы миокарда и диастолическую функцию ЛЖ, а также легочную гемодинамику у фенотипа пациентов с СНсФВ и гипертонической концентрической ГЛЖ. Тем не менее, для оценки прогностической значимости терапии валсартаном/сакубитрилом у этих пациентов необходимо проведение дальнейших рандомизированных многоцентровых клинических исследований.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе проведенного исследования, подтверждается применением современных диагностических и инструментальных методов обследования, достаточным объемом клинического материала, наличием группы сравнения и выполненным качественным статистическим анализом после завершения исследования.

Полученные результаты позволили автору грамотно сформулировать выводы и практические рекомендации, полностью соответствующие цели и задачам исследования. Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

Реализация результатов исследования

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). Основные положения диссертации представлены и обсуждены на конференциях и конгрессах всероссийского и международного уровней. 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 А.Д. является законченным научным трудом, в котором достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Диссертация изложена в традиционном стиле на 121 страницах 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. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 21 рисунками.

Во введении автором отражена актуальность темы исследования, ее научная новизна и практическая значимость. Цель диссертационного исследования определена четко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели работы.

«Обзор литературы» написан четко и продуманно, автор продемонстрировала хорошее знание литературы по изучаемой проблеме. В данной главе подробно описаны основные аспекты патогенеза СНсФВ, особенности фенотипа пациентов, связанного с низкой биодоступностью НУП, и роли ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов в лечении данного состояния.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны структура и дизайн исследования, клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования и методы статистической обработки материала.

Результаты собственного исследования изложены последовательно, подробно, наглядно и в достаточной степени аргументированы. Результаты представлены в удобной табличной форме, статистический анализ выполнен и представлен корректно.

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

Выводы и практические рекомендации грамотно сформулированы, соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеется ряд орфографических, стилистических, пунктуационных ошибок.

В качестве научной дискуссии представляется целесообразным обсудить следующие вопросы.

1. На современном этапе кардиопульмонарное нагрузочное тестирование с определением пикового потребления кислорода рассматривается как наиболее важный и информативный метод оценки эффективности лечения сердечной недостаточности. Обоснуйте, пожалуйста, выбор использованных Вами методов - тест 6-ти минутной ходьбы и стресс-эхокардиография, и соотношение их информативности с кардиопульмональным тестированием.

2. Как Вы оцениваете потенциальный вклад сопутствующей медикаментозной терапии сердечной недостаточности, в частности ингибиторами натрий -глюкозного ко-транспортера 2 типа и бета-адреноблокаторами, в полученные результаты в выделенных Вами подгруппах?

3. Сформулируйте, пожалуйста, ключевые перспективы развития темы выполненной работы.

Заключение

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 изучено влияние валсартана/сакубитрила на переносимость нагрузки, качество жизни, диастолическую и систолическую функцию обоих желудочков у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ.

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 30 июля 2014 г. №723, от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024, от 1 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 г. N 426, 11 сентября 2021 г. N 1539, от 26 сентября 2022 г. №1690, от 26 января 2023 г. №101, от 18 марта 2023 г. №415, от 26 октября 2023 г. №1786 от 25 января 2024 г. №62), 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:
Заместитель директора по научной работе
ОСП «Российский геронтологический
научно-клинический центр»
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

Котовская Юлия Викторовна

Подпись д.м.н., проф. Котовской Юлии Викторовны «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

«14» мая 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Обособленное структурное подразделение - Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.1; телефон: +7 (499) 187-64-67, e-mail: rgnkc@rgnkc.ru, сайт: <https://rgnkc.ru>