

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), профессора, заведующей кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации Лоранской Ирины Дмитриевны на диссертационную работу Фадеевой Марии Вадимовны: «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.20, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Болезни системы кровообращения неизменно лидируют в структуре смертности и имеют большую значимость для медицины, экономики и общества в целом. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальной стадией сердечно-сосудистого континуума и представляется одной из актуальных проблем кардиологии и внутренних болезней. Модели, иллюстрирующие механизмы развития ХСН, за время изучения претерпевали множество изменений. В качестве патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН в настоящее время рассматриваются преимущественно нейроэндокринные нарушения (изменение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой, кинин-калликреиновой систем, системы натрийуретических пептидов), но всё больше внимания уделяется роли системного воспаления, которое в свою очередь коррелирует с тяжестью течения ХСН и смертностью пациентов. Одной из причин развития системного воспаления, как известно, являются изменения состава и функциональной активности микробиоты кишечника. Развитие новых методов лабораторной диагностики позволяет

изучать микробиоту при разных нозологических формах, однако работ по данной тематике недостаточно. Изучение ее роли в патогенезе хронической сердечной недостаточности является принципиально важным и перспективным научным направлением. Полученные результаты впоследствии могут быть использованы для разработки новых лечебно-диагностических схем, способных пролонгировать ремиссию воспалительного процесса.

В связи с вышеизложенным, тема диссертационного исследования Марии Вадимовны Фадеевой по изучению микробиоты кишечника у больных с ХСН представляется весьма актуальной и имеющей несомненное практическое значение.

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

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на исследовании 60 взрослых больных с ХСН. Группа контроля представлена 20 пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ХСН. Проанализированы жалобы пациентов, их объективный статус, данные лабораторных и инструментальных исследований. Применение современных методов обследования (в том числе водородного дыхательного теста для диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) с применением аппарата Gastrolyzer, секвенирования 16S рибосомальной РНК для исследования микробиоценоза кишечника в образцах кала) определяют достоверность полученных данных. Для оценки достоверности при статистической обработке полученных результатов были применены современные методики статистической обработки с использованием программного обеспечения STATISTICA 10, Medcalc. Таксономическая аннотация последовательностей, полученных при секвенировании 16S рибосомальной РНК, проводилась с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием пакетов vegan,

fossil, ggplot. Дизайн полностью соответствует цели и задачам исследования. Заявленный дизайн исследования полностью выполнен. Выводы и практические рекомендации работы логично вытекают из полученных результатов.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы обеспечена достаточной выборкой пациентов, высоким методическим уровнем, а также корректным использованием методов статистической обработки полученных данных.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы М. В. Фадеевой подтверждена проведенным анализом с применением современных методик статистической обработки, достаточным объемом выборки пациентов.

Новизна определяется следующим:

в диссертационном исследовании М.В.Фадеевой определено увеличение распространенности синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке в выборке российских пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с пациентами без ХСН (42 и 9 % соответственно). В работе выявлены особенности клинического течения СИБР при сердечной недостаточности, так, пациенты с ХСН в сравнении с группой контроля значительно чаще предъявляли жалобы на метеоризм, а у 60 % пациентов с ХСН СИБР протекал без клинических проявлений. Фадеевой М. В. выявлено повышение риска возникновения желудочковой тахикардии при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с ХСН, проанализированы возможные механизмы, определяющие выявленные изменения, в том числе роль системного воспаления. В работе изучены основные представители кишечной микробиоты, выявлены корреляции между клиническим состоянием пациентов с ХСН, их гастроинтестинальными жалобами, данными лабораторных и инструментальных методов исследования и изменениями относительного

содержания отдельных таксонов кишечной микробиоты. В исследовании М. В. Фадеевой выявлено снижение пропорции семейства *Verrucomicrobiaceae* (представители данного семейства участвуют в восстановлении барьерной функции стенки кишки) в подгруппе пациентов с синдромом избыточного бактериального роста.

Выводы диссертации аргументированы, заключение и практические рекомендации обоснованы полученными результатами.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

По результатам проведенного исследования были получены новые данные о роли кишечной микробиоты в развитии хронической сердечной недостаточности, что вносит значимый вклад в понимание патогенеза заболевания. Изучение различных направлений коррекции микробного состава с целью влияния на течение ХСН может служить перспективой для дальнейших исследований.

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что полученные в ходе работы результаты позволяют лучше понять влияние изменений состава кишечной микробиоты на течение ХСН, что дает возможность оптимизировать подходы к лечению таких пациентов. Скрининговая оценка синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке может повысить качество обследования и лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Результаты исследования используются в клинической практике кардиологического отделения при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также в образовательном процессе в ходе обучения студентов по специальности «лечебное дело», ординаторов по специальностям «Гастроэнтерология» и «Терапия», аспирантов по специальностям «Внутренние болезни» и «Гастроэнтерология и диетология», а также на циклах повышения квалификации врачей на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии

Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.18.- Внутренние болезни, паспорту научной специальности направления исследований п. 1, 2, 3 (п. 1- изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний; п. 2- Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3- совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 2 иные публикации по результатам исследования (в том числе 1 обзорная статья в зарубежном, издании, индексируемом в международной базе Scopus).

Оценка структуры и содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 128 страницах машинописного текста. Диссертация построена по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, главу, посвящённую описанию материалов и

методов, главу, в которой представлены собственные результаты, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Также приведены 2 клинических наблюдения, иллюстрирующие полученные результаты. Список литературы содержит 308 источников (30 отечественных и 278 зарубежных авторов).

Во введении представлены сведения об актуальности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, указаны результаты апробации исследования.

В обзоре литературы излагаются современные представления о составе и функциях кишечной микробиоты, обсуждается роль системного воспаления в патогенезе ХСН и влияние на него кишечной микробиоты, характеризуются изменения микробиоты кишечника при ХСН. Противоречивость опубликованных данных и недостаточная изученность многих аспектов состояния кишечной микробиоты при ХСН позволяет понять, почему автор выбрала данную проблему предметом собственного исследования и определила его цель и задачи.

Характеризуя главу, посвященную методам исследования, необходимо, в первую очередь, отметить достаточное число обследованных больных (60 пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса), что позволило провести адекватную статистическую обработку полученных результатов. В работе применялись высокоинформативные методы исследования, включая эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование уровня маркера ХСН NT-proBNP. При оценке лабораторных исследований особый упор делался на уровень маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, содержание лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов). Особенно следует подчеркнуть современные методы исследования кишечной микрофлоры. Так, СИБР диагностировался на основании результатов дыхательного водородного теста с лактулозой, а микробиоценоз толстой кишки – с помощью секвенирования 16-S рибосомальной РНК. Высокая

информативность указанных методов дала возможность получить результаты, имеющие большое научное и практическое значение.

В 3-й главе представлены результаты собственных исследований диссертанта. Автор показала, что частота выявления СИБР в основной группе почти в 4,5 раза превышала таковую в контрольной группе, причем у 60% пациентов, он протекал бессимптомно. Возможность такого течения СИБР описана в литературе.

Большой интерес представляет сопоставление частоты кишечных симптомов у больных основной и контрольной групп. Было отмечено, что такие жалобы, как диарея и абдоминальная боль встречались у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СИБР и лиц контрольной группы одинаково часто, тогда как метеоризм в основной группе выявлялся значительно чаще, чем в контрольной.

Обнаруженная автором у пациентов с ХСН и СИБР корреляция уровня воспалительных маркеров с данными эхокардиографии и показателями холтеровского мониторинга ЭКГ (пробежки желудочковой тахикардии) свидетельствует в пользу влияния состава микробиоты на функциональный класс ХСН. В работе выявлены различия между группой пациентов с ХСН и лицами контрольной группы в пропорциях определенных представителей микробной флоры кишечника на уровне доменов, бактериальных типов и семейств, а также снижение микробного разнообразия в основной группе, что указывает на способность ХСН влиять на состав кишечной микробиоты.

Обнаруженная автором корреляция между отдельными гастроэнтерологическими симптомами (абдоминальная боль, метеоризм, диарея) и изменением пропорций определенных семейств и типов бактерий дает основание предположить участие нарушений состава микрофлоры кишечника в формировании клинических симптомов и может быть в будущем использована для выбора соответствующих пробиотиков.

Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 18 таблиц и 40 рисунков. Выводы конкретны и вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Оформлен согласно принятым требованиям.

Замечания по работе

Описание проведенного исследования хорошо оформлено. Диссертация имеет четкую структуру, текст построен грамотно.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе М.В. Фадеевой нет.

Однако следует отметить:

1. Имеются единичные стилистические неточности изложения материала, не снижающие ценности проведенного исследования.
2. Также следует отметить перегруженность задач и выводов диссертации.
3. Обращает на себя внимание мало количество ссылок на отечественные работы.

Замечания носят технический характер, не влияют на научную значимость и ценность проведенного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фадеевой Марии Вадимовны на тему «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи- подтверждение роли кишечной микробиоты в патогенезе ХСН и обоснование необходимости коррекции изменений кишечной микробиоты при ХСН, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении

ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Фадеева Мария Вадимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),
профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии,
ФГБОУ ДПО

"Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования"
Минздрава России

Ирина Дмитриевна Лоранская

«19» сентября 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лоранской Ирины
Дмитриевны заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМА ДПО Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор



Татьяна Александровна Чеботарева

Адрес организации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1.
Телефон: +7 (495) 680-05-99
E-Mail: rmaro@rmaro.ru
Официальный сайт: <https://rmaro.ru/>