

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессора, руководителя отдела ангиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Карпова Юрия Александровича на диссертационную работу Фадеевой Марии Вадимовны на тему: «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 избранной темы

Медицинская и социально-экономическая значимость сердечной недостаточности огромна. Появление новых стратегий лечения ХСН в последние годы позволило снизить смертность и повысить качество жизни таких пациентов, однако сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ХСН, по-прежнему занимают одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения. Прогноз пациентов с ХСН по-прежнему остается неблагоприятным: при ХСН I–II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 (95% ДИ: 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95 % ДИ: 3,4–4,2) года. Около 7.1 млн пациентов с ХСН в России обращаются за медицинской помощью, что обуславливает значительный экономический ущерб. Причем у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка медицинские затраты на 56 % выше, чем у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса. Всё вышеперечисленное определяет значимость

дальнейшего изучения патогенеза ХСН и новых механизмов замедления ее прогрессирования. В последние десятилетия появляется всё больше данных в пользу роли иммунной системы в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. В исследованиях уровень воспалительных маркеров коррелирует с тяжестью течения и прогнозом при ХСН. Наряду с этим обсуждается роль кишечной микробиоты в каскаде воспалительных реакций и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, тема диссертационной работы «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса» является весьма актуальной, представляет большой научный и практический интерес.

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

Работа основана на обследовании репрезентативной выборки пациентов с ХСН с фракцией выброса левого желудочка менее 50 % (50 пациентов основной группы, 20 пациентов группы контроля). Проанализированы жалобы пациентов, их объективный статус, данные лабораторных и инструментальных исследований. Методы исследования, в том числе дыхательный водородный тест с лактулозой, секвенирование бактериальной 16р РНК, являются современными и высокоинформативными.

Полученный материал обработан с применением необходимых методов статистического анализа, что позволило автору аргументировано подойти к формулированию выводов и практических рекомендаций. Выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне, в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами.

## **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Диссертационная работа Фадеевой М.В. выполнена с использованием современных высокотехнологичных методических подходов и статистического анализа, включает в себя достаточный объем материала для подтверждения достоверности научных положений и выводов, изложенных в диссертации.

Научная новизна проведенного исследования, заключается в том, что впервые на российской популяции изучен состав микробиоты у пациентов с ХСН, в том числе изучена частота выявления и особенности СИБР. Диссертантом определена частота выявления СИБР в тонкой кишке, которая составила 42 % среди пациентов, страдающих ХСН (и среди них у 36 % пациентов СИБР имел бессимптомное течение). Установлено влияние СИБР на клиническое течение ХСН и риск развития желудочковой тахикардии. Проанализирован состав кишечной микробиоты и выявлены ассоциации между изменением содержания ряда бактериальных таксонов с уровнем воспалительных маркеров (СРБ) и маркера сердечной недостаточности - натрийуретического пептида, а также корреляции изменённого бактериального профиля с показателями эхокардиографии и нарушениями ритма.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты имеют фундаментальное значение для понимания патогенеза развития ХСН, расширяют наши представления о роли и значении микробиоты человека в целом.

Практическая значимость рассматриваемой диссертации 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.

Результаты исследования применяются в работе кардиологического отделения, интегрированы в образовательный процесс студентов и клинических ординаторов на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса», соответствует шифру научной специальности 3.1.18.- Внутренние болезни, паспорту научной специальности направления исследований п. 1, 2, 3.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Результаты выполненного исследования опубликовано в 5 работах соискателя, в том числе 2 в научные статьи периодических изданий, 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 теме диссертационного исследования.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному принципу, включает введение, литературный обзор, характеристику материалов и методов, собственные результаты, состоящие из 12 разделов, клинические наблюдения, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа содержит наглядный иллюстративный материал, представленный 18 таблицами и 40 рисунками.

На основании изучения 308 литературных источников автор проводит всесторонний анализ имеющихся представлений о составе и функции

кишечной микробиоты, патогенезе хронической сердечной недостаточности. Описаны различные аспекты влияния кишечной микробиоты на работу сердечно-сосудистой системы, в частности, ее участие в поддержании системного воспаления, эффекты микробных метаболитов. Представлены современные данные о составе кишечной микробиоты при ХСН. Обзор литературы дает целостное представление об обсуждаемой проблеме и обосновывает актуальность диссертационного исследования.

В главе, характеризующей материалы и методы, представлены дизайн исследования, критерии включения и невключения, исчерпывающая характеристика пациентов и методов исследования. Объем клинического материала достаточный. Для решения поставленных задач обследовано 60 пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 50 %. Количество включенных в исследование пациентов значительно превышает таковое в имеющихся зарубежных исследованиях с проведением секвенирования 16SpPHK. Применяемые методы являются современными и информативными, соответствуют задачам исследования.

Результаты исследования изложены последовательно, отвечают поставленным задачам. Результаты хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами. В данной главе подробно представлена сравнительная характеристика групп пациентов, отдельно описаны маркеры воспаления при ХСН, и влияние синдрома избыточного бактериального роста на течение ХСН. Отдельный раздел посвящен анализу возможных факторов развития нарушений ритма при СИБР. Также красочно представлен материал по составу кишечной микробиоты, описаны выявленные корреляции микробных типов, классов, порядков и семейств с показателями инструментальных и лабораторных данных пациентов.

Обсуждение полученных результатов подробное, логично построенное и аргументированное, свидетельствует о глубоком осмыслении автором изученной проблемы и полученных результатов. Также представлено сравнение с зарубежными исследованиями по схожей тематике. В

заклучении кратко резюмируются полученные результаты. Сформулированные выводы и практические рекомендации работы логично вытекают из полученных результатов, хорошо обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан четко, полностью отражает основные результаты диссертационного исследования Фадеевой М. В.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана хорошим литературным языком, показывает всестороннее понимание автором разрабатываемой проблемы. Принципиальных замечаний и возражений по работе Фадеевой Марии Вадимовны на тему: «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса» нет. Автору задано несколько уточняющих вопросов, на которые получены исчерпывающие ответы.

### **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 по подтверждению роли кишечной микробиоты в развитии ХСН и обоснованию 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 по специальности – 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессор,  
руководитель отдела ангиологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
"Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии имени академика Е.И. Чазова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юрий Александрович Карпов

«26» сентября 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Карпова Юрия Александровича заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук



Андрей Александрович Скворцов

Адрес организации: 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а  
Телефон: +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-44-19  
Электронная почта: info@cardioweb.ru  
Сайт: <https://cardioweb.ru/>