

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20 Кардиология), профессора, главного научного сотрудника отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Агеева Фаиля Таиповича на диссертацию Кожевниковой Марии Владимировны на тему «Метаболическое профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность темы исследования

Проблема классификации, патогенеза и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) остается одной из самых актуальных и дискуссионных в современной кардиологии. Распространенность СН с сохраненной ФВЛЖ (СНсФВ) продолжает расти, особенно среди пожилых пациентов и лиц с коморбидными состояниями, такими как ожирение, диабет и артериальная гипертензия. В клинической практике врачи сталкиваются с трудностями диагностики СНсФВ, обусловленными отсутствием точного диагностического маркера, высокой частотой коморбидных состояний, ограниченной информативностью натрийуретических пептидов и сложностью оценки диастолической дисфункции. Эти факторы подчеркивают необходимость разработки новых диагностических подходов, включая использование биомаркеров и методов визуализации чтобы улучшить точность диагностики и своевременность лечения пациентов с СНсФВ. Более того несмотря

на то, что ФВЛЖ является наиболее привычным и важным показателем гемодинамики в целом, границы ее «нормальности» продолжают обсуждаться и вопрос изменения классификации по фенотипам по ФВЛЖ все чаще поднимается в кардиологическом сообществе. Причиной этому является потребность в пересмотре лекарственных стратегий, которые опираются на классификацию по ФВЛЖ. Лечение пациентов с ХСН СНсФВ включает в себя применение практически одних и тех же лекарственных средств, что и при ХСН со сниженной (СНнФВ). В тоже время, такой подход имеет свои ограничения, так как СНнФВ и СНсФВ – это два различных фенотипа с уникальными механизмами развития. Эксперты в области изучения СНсФВ сходятся во мнении, что для более эффективной борьбы с ХСН, требуется многосторонний подход с объединением клинических, фундаментальных и трансляционных исследований для улучшения понимания основных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития этого фенотипа. СНсФВ неразрывно связана с метаболическими нарушениями, такими как ожирение и сахарный диабет 2 типа, сопровождающимися хроническим воспалением, оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Характер нарушений энергетического метаболизма позволяет понять какие патофизиологические процессы преобладают в том или ином случае и открывает новые возможности для обнаружения новых точек приложения терапии.

Вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Кожевниковой Марии Владимировны, направленная на всестороннее изучение изменений метаболизма при ХСН с помощью метаболомного профилирования – метода, позволяющего одновременно анализировать сотни метаболитов, обеспечивая комплексное понимание метаболических путей и выявляя специфические биомаркеры, является крайне актуальным исследованием.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций в диссертационном исследовании Кожевниковой М.В. определяются достаточным

объемом первичного материала (498 человек), определенным при расчете выборки с использованием программы Metabonalyst, и длительным периодом проспективного наблюдения основной группы (3 года). Необходимо отметить, что для отбора пациентов в исследование были определены строгие критерии включения и невключения, позволяющие отобрать пациентов с конкретными этиологическими факторами развития ХСН – артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) и ожирением. Все другие возможные причины ремоделирования миокарда и гемодинамических нарушений, включая различные варианты кардиомиопатий, пороки сердца, воспалительные заболевания сердца, были критериями невключения. Всем участникам проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, общеклинический и биохимический анализы крови, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT- proBNP), электрокардиографию, эхокардиографию, в случае необходимости суточное мониторирование артериального давления, Холтеровское мониторирование, мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий либо коронароангиографию. Всем участниками осуществлялся дополнительный забор крови, за 3 дня до которого исключался прием витаминов и/или биологически активных добавок.

Для количественного анализа целевых метаболитов применялась высокоэффективная жидкостная хроматография на оборудовании Waters Acquity I с масс-спектрометром Waters TQ-S-micro и масс-спектрометрия высокого разрешения на оборудовании Waters TQ-S-micro. В среднем период наблюдения пациентов основной группы (218 пациентов с ХСН) составил 542,37 [16; 1271] дней. Для анализа полученных метаболомных данных применялось машинное обучение (МО). Дополнительная статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 12.0 и StatTech v. 3.0.5.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации проведенного Кожевниковой М.В. исследования, логично вытекают из полученных результатов, четко сформулированы и обоснованы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Проведенное исследование демонстрирует высокую научную новизну и достоверность, что подтверждается высоким методологическим уровнем исследования, использованием передовых инструментальных и цифровых технологий. Работа основана на проспективном исследовании с участием 498 человек, что обеспечивает достаточный для статистической обработки объем выборки. На первом этапе исследования продемонстрированы различия метаболомного профиля здоровых добровольцев, пациентов с АГ и ИБС без признаков ХСН, и пациентов с ХСН, осложнившей течение этих заболеваний, что позволило описать особенности метаболомного профиля, характерного для данных групп. На втором этапе выполнено перераспределение пациентов по стадиям ХСН, согласно проекту клинических рекомендаций РКО, представленному на момент подготовки диссертации. Подробное описание критериев перераспределения пациентов и детальная характеристика полученных групп, подтверждает достоверность такого распределения, несмотря на ретроспективный характер. На третьем этапе, пациенты основной группы перераспределяются по классификации, основанной на ФВЛЖ. Новаторским является подход автора к оценке метаболических нарушений при реклассификации пациентов различными способами, что позволило получить представления о схожести и различии фенотипов и с большей точностью описать метаболомный профиль пациентов с СНсФВ. Впервые была использована иерархическая кластеризация на основе метаболомных данных для стратификации пациентов с ХСН, что позволило выделить клинически значимые кластеры и предложить новый подход к фенотипированию заболевания. Это имеет важное значение для персонализированной медицины, так как позволяет учитывать биохимические особенности пациентов при разработке терапевтических стратегий.

Важным преимуществом работы и дополнительным подтверждением достоверности результатов является трехлетнее наблюдение за пациентами с ХСН и использование анализа выживаемости для выявления новых предикторов неблагоприятного прогноза. Впервые определен метаболомный кластер,

ассоциированный с повышенным риском неблагоприятных исходов. Важно отметить, что несмотря на очевидную связь смертности с изменением течения заболевания, исследований, посвященных изучению выживаемости в зависимости от изменения ФВЛЖ с течением времени, крайне мало. Поэтому, использование именно изменения траектории ФВЛЖ в качестве сравнительного фактора в многофакторном анализе, повышает значимость полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Основное научное значение диссертации Кожевниковой М.В. заключается в освящении проблемы важности применения фундаментальных знаний о механизмах различий клинических фенотипов ХСН для их верификации. Без учета патогенетических путей, которые определяют специфику клинических проявлений заболеваний, клинические фенотипы могут быть ошибочно интерпретированы, что приведет к неверной диагностике и, как следствие, к неадекватному лечению. В диссертационном исследовании автор рассматривает фенотипы ХСН по ФВ с позиции изменений в метаболических путях и предлагает новый вариант фенотипирования – метаболомное фенотипирование. Тщательная клиническая интерпретация метаболомных фенотипов показывает, что схожие по полу, возрасту, коморбидности и нарушению гемодинамики пациенты могут иметь принципиально разный метаболомный профиль. Это заставляет задуматься о возможных системных эффектах и лекарственном воздействии, как о причинах изменения энергетического метаболизма, что диктует необходимость дальнейших исследований в этой области. В тоже время, принципиальные отличия 1 и 3 кластера, как с позиции метаболических нарушений, так и с позиции клинических фенотипов, представляются значимыми, как с научной, так и с практической точки зрения. Преобладание окислительного стресса у пациентов с классическим фенотипом СНсФВ и активация воспаления у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и развитием ишемической кардиомиопатии, служит еще одним доказательством необходимости рассмотрения новых терапевтических подходов к лечению этих групп пациентов.

Кроме того, так как кластер 3 ассоциирован с 3-кратным повышением риска смерти от всех причин, выявление пациентов, относящихся к этой группе и пересмотр тактики их ведения, включая рассмотрение возможности реваскуляризации миокарда, может существенно снизить количество сердечно-сосудистых событий. Внедрение в клиническую практику оценку изменения траектории ФВЛЖ для прогнозирования течения ХСН, представляется перспективным способом стратификации риска, что крайне важно для улучшения прогноза пациентов с ХСН.

В представленном исследовании, машинное обучение, основанное на метаболомных данных, зарекомендовало себя как надежная методика, обладающая высокой точностью для определения ХСН и СНсФВ, в частности. При дальнейшем развитии технологии, метаболомные маркеры могут стать дополнением или, даже прийти на смену, существующим белковым биомаркерам, широко применимым в настоящее время.

Практические рекомендации настоящего исследования, несомненно, найдут применение в кардиологии в будущем и уже сегодня могут использоваться в лабораториях, оснащенных масс-спектрометрией. Научные результаты диссертационного исследования могут найти отражение в учебном процессе ординаторов и аспирантов кардиологического и терапевтического профиля. На данный момент данные, полученный Кожевниковой М.В. используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для ординаторов по направлениям подготовки «Терапия» и «Кардиология», аспирантов по специальностям «Кардиология» и «Внутренние болезни». Практические рекомендации внедрены в лечебный процесс в Клинике госпитальной терапии №1 Университетской клинической больницы №1.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенной диссертационной работы соответствуют области исследования специальности - пункту 3 [заболевания

коронарных артерий сердца], 5 [заболевания (патология) артериального и венозного русла, артериальная гипертония], 10 [фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки] и 13 [современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией].

Полнота освещения результатов в печати

Автором подготовлено 39 публикаций, включая 13 статей, отражающих основные результаты диссертации в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России - 3, в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus и PubMed – 10 статей. Помимо этого, опубликованы 6 иных публикаций, монография, патент и 18 материалов в сборниках конференций.

Диссертационная работа объемом 234 страницы включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список из 238 источников (53 отечественных и 185 зарубежных). Работа сопровождается 47 рисунками и 47 таблицами, что способствует наглядному представлению данных.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Кожевниковой М.В. выполнена в классическом формате и включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа сопровождается 47 рисунками и 47 таблицами, что способствует наглядному представлению данных.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы, формулирует цели, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Литературный обзор представлен детально и охватывает современные взгляды на патогенез ХСН, а также актуальные проблемы, связанные с подходами к классификации, диагностики и лечения. Особого внимания заслуживает

комплексный анализ патогенетических механизмов ремоделирования миокарда в контексте сердечно-сосудистого континуума. Автор акцентирует внимание на важности фундаментальных исследований для понимания патогенеза развития ХСН и поиска методов терапевтического воздействия.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Автор подробно описывает критерии формирования изучаемой и контрольной групп, алгоритмы диагностики ХСН и дизайн исследования. Клиническая характеристика обследованных лиц (498 человек) представлена с достаточной детализацией. К сильным сторонам работы можно отнести проспективный характер исследования, большую когорту пациентов, прошедших полное кардиологическое обследование, и длительное наблюдение за основной группой. Особого внимания заслуживает описание статистических методик и методологии машинного обучения.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, изложенные в соответствии с поставленными задачами. Раздел включает подробную клиническую характеристику исследуемых групп, позволяющую оценить репрезентативность выборки, выявить ключевые клинические фенотипы пациентов и установить связь между клиническими параметрами и результатами исследования. Представлен анализ выживаемости пациентов в зависимости от траектории изменения ФВ и метаболомного профиля. Представлены клинические примеры, позволяющие лучше понять суть кластеризации по метаболомному профилю.

В разделе обсуждения автор проводит глубокий критический анализ полученных данных, сопоставляя их с результатами других исследований и стремясь к интегративному пониманию проблемы.

Заключение представляет собой краткое резюме работы, в котором автор формулирует ценные идеи для дальнейших исследований и предлагает решения, актуальные для практической кардиологии. Выводы диссертации логичны, обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают современные потребности в области кардиологии и базируются на результатах исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, отражая ключевые аспекты проведённого исследования. Автор чётко и логично излагает результаты работы, обеспечивая ясность и понятность выводов. Таким образом, автореферат успешно выполняет свою функцию обобщения научной значимости и практической ценности диссертационного труда.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация обладает рядом существенных достоинств, включая глубокую проработку темы, актуальность поднятых вопросов и убедительное обоснование полученных результатов. Структура работы выдержана, текст логичен и сопровождается достаточным количеством иллюстративного материала, что облегчает восприятие информации.

Заключение

Диссертационная работа Кожевниковой Марии Владимировны «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, предлагающей решение важной научной проблемы диагностики и прогнозирования хронической сердечной недостаточности, выявившей метаболомные маркеры хронической сердечной недостаточности и определившей метаболомный профиль ассоциированный с неблагоприятным прогнозом, что имеет важное значение для кардиологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «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), утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Главный научный сотрудник отдела амбулаторных
лечебно-диагностических технологий

НИИ клинической кардиологии

им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ

кардиологии им. академика Е.И. Чазова»

Минздрава России, д.м.н., профессор



Ф.Т. Агеев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Агеева Ф.Т. заверяю.

Ученый секретарь НИИ КК им. А.Л. Мясникова

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова»

Минздрава России, д.м.н., профессор



Ю.В. Жернакова

Адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а, тел. +7 (495) 150-44-19, e-mail: info@cardioweb.ru; сайт: cardioweb.ru.

« 10 » марта 2025г.