

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.004
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 14 ноября 2024 г., протокол № 30

О присуждении **Мисан Ирине Александровне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Частота встречаемости и клинико-прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени при хронической сердечной недостаточности» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни в виде рукописи принята к защите 12 сентября 2024 г, протокол №26, диссертационным советом ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 28 мая 2019 года № 335).

Соискатель Мисан Ирина Александровна, 1996 года рождения, в 2020 году с отличием окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по специальности «Лечебное дело».

С сентября 2020 г. по сентябрь 2022 г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия» на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

С сентября 2022 по настоящее время обучается в аспирантуре РУДН на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, по которой подготовлена диссертация.

В период подготовки диссертации являлась лаборантом-исследователем Научного центра интегративной и трансляционной медицины кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева РУДН, где и работает по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кобалава Жанна Давидовна член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Официальные оппоненты:

- Никитин Игорь Геннадиевич, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.00.05 – Внутренние болезни), профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Козиолова Наталья Андреевна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология), профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера" Минздрава России

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном Моисеевым Сергеем Валентиновичем, гражданином РФ, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии и утвержденном проректором по научной деятельности доктором медицинских наук, профессором Демурой Татьяной Александровной указала, что диссертация Мисан Ирины Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по улучшению диагностики НАЖБП, оценке влияния на течение и прогноз ХСН,

имеющей важное значение для практического здравоохранения.

В заключение отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Мисан Ирина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ по теме диссертации, из них 7 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК/РУДН, 1 работа в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Scopus», 3 работы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Web of Science». Общий объем публикаций 14 п.л.

Авторский вклад 85 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Мисан, И.А. Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ф.Р. Кабельо, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2023. № 63 (12). – С. 72–76.

2. Мисан, И.А. Клинические особенности и прогноз пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и неалкогольной жировой болезнью печени. / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ж.Д. Кобалава. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22 (6S). Р. 1-174.

3. Мисан, И.А. Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ф.Р. Кабельо, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – №33 (1). – С. 33–37.

4. Khutsishvili, N. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure / N. Khutsishvili, I.A. Misan, O. S. Arisheva, I. V. Garmash, S. A. Galochkin, Zh. D. Kobalava // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2024. – Vol. 13 – P. zuae036.070.

5. Cabello, F.E. The impact of nonalcoholic fatty liver disease on ultrasound parameters of congestion and prognosis in heart failure patients / F.E. Cabello, I.A. Misan, O.S. Arisheva, I.V. Garmash, Zh.D. Kobalava // Eur J Heart Fail. – 2023. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 3–457.

6. Khutsishvili, N. The structure of liver damage in patients with acute decompensated heart failure, the prognostic role of steatosis and liver density / N.

Khutsishvili, I. A. Misan, O. S. Arisheva, I. V. Garmash, S. A. Galochkin, Zh. D. Kobalava // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2024. – Vol. 13. (Suppl. 1). – P. 036.069.

7. Мисан, И.А. Прогностическая роль стеатоза и плотности печени у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава // Терапия. – 2023. – № 9(7S). – С. 1-381.

8. Мисан, И.А. Прогностическая роль лабораторных параметров у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава // Терапия. – 2023. – № 9 (7S). – С. 1-381.

9. Мисан, И.А. Роль биоимпедансного анализа при оценке статуса гидратации у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности и неалкогольной жировой болезнью печени. / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава // Терапия. – 2023. – № 9 (3S). – С. 281-282.

10. Мисан, И.А. Особенности терапии петлевыми диуретиками у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью при неалкогольной жировой болезни печени. / И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, В.В. Толкачева, И.С. Назаров, Ж.Д. Кобалава // Терапия. – 2023. – № 9 (3S). – С. 283-284.

В работах 1 и 2 исследуются частота встречаемости, клинические характеристики и прогноз пациентов с декомпенсированной СН в сочетании с НАЖБП. В работах 3 и 4 представлена оценка диагностической и прогностической значимости биомаркера NT-proBNP у пациентов с НАЖБП и декомпенсацией СН. В работе 5 анализируется влияние НАЖБП на ультразвуковые параметры застоя и прогноз у пациентов с ХСН. В работах 6 и 7 рассматривается структура повреждений печени у пациентов с ХСН и влияние стеатоза и плотности печени на прогноз пациентов с ХСН. В работе 8 анализируются различные лабораторные показатели у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП, а также оценивается их влияние на прогноз у данной группы пациентов. В работе 9 проводится оценка параметров биоимпедансного анализа состава тела в определении состояния гидратации у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН при наличии НАЖБП. В работе 10 обсуждаются особенности применения петлевых диуретиков в лечении пациентов с декомпенсацией ХСН в сочетании с НАЖБП.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы от:

– Розиной Тэоны Павловны, гражданки РФ, кандидата медицинских наук (14.00.05 – Внутренние болезни), доцента, доцента кафедры внутренних болезней ФФМ МНОИ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

– Васильевой Натальи Сергеевны, гражданки РФ, кандидата медицинских наук (14.00.05 – Внутренние болезни), заведующей гепатологическим отделением

«СМ-Клиника» на Симферопольском бульваре в городе Москва, ООО «СМ-Доктор»

– Гончарова Александра Сергеевича, гражданина РФ, кандидата медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, 14.01.27 – Наркология), заведующего отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

В отзывах отмечается актуальность проведенного исследования, его научная новизна и практическая значимость полученных результатов, отмечено, что научная работа выполнена на достаточном методическом уровне и соответствует требованиям, предъявленным к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации:

д.м.н., профессор Никитин Игорь Геннадиевич является крупным специалистом в области гастроэнтерологии. В частности, в сфере его научных интересов находится вопрос о подходах к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени и хронической сердечной недостаточности, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации (Никитина И.Г.) по тематике диссертационного исследования:

1. Маевская, М.В. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями / М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин и др. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №2. – С. 216–253.

2. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова и др.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. Т. 32 № 4. – С. 104–140.

3. Алиева, С. А. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор неблагоприятного течения COVID-19 / С. А. Алиева, И. Г. Никитин // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 50–55.

4. Алиева, А.М. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность / А. М. Алиева, Н. В. Теплова, В. А. Кисляков и др.// Терапия. – 2022. – Т. 8. – №1. – С. 60–70.

5. Резник, Е.В. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной

клинической практике / Е. В. Резник, В. А. Лазарев, М. Р. Калова, И. Г. Никитин // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – №5. – С. 50–56.

д.м.н., профессор Козиолова Наталья Андреевна является крупным специалистом в области кардиологии. В частности, в сфере её научных интересов находится вопрос о подходах к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации (Козиловой Н.А.) по тематике диссертационного исследования:

1. Козиолова, Н. А. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией / Н. А. Козиолова, С. В. Миронова, Е. В. Улыбина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. № 3. – С. 7–16.

2. Масалкина, О. В. Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию / О. В. Масалкина, Н. А. Козиолова, Н. М. Сюзева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. № 3. – С. 27–37.

3. Миронова, С. В. Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ наблюдательных исследований / С. В. Миронова, Н. А. Козиолова, Е. В. Улыбина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. № 3. – С. 56–62.

4. Недогода, С. В. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II / С.В. Недогода, Ю.М. Лопатин, М.В. Архипов, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. № 2. – С. 9–20.

5. Козиолова, Н. А. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью / Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 58–64.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации является крупным научным центром, сотрудники которого активно занимаются

проблематикой, соответствующей теме диссертационной работы Мисан Ирины Александровны, что подтверждается их научными публикациями:

1. Набатчикова, Е.А. Оценка фиброза печени методом транзиентной эластометрии у пациентов с циррозом печени после элиминации вируса гепатита С / Е. А. Набатчикова, Д. Т. Абдурахманов, Е. Н. Никулкина и др. // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 26–37.
2. Nabatchikova, E. Hepatocellular carcinoma surveillance after hepatitis C virus eradication: Is liver stiffness measurement more useful than laboratory fibrosis markers? / E. Nabatchikova, D. Abdurakhmanov, T. Rozina et al. // Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 73, No. 2. – P. 469-470.
3. Набатчикова, Е.А. Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного наблюдения / Е. А. Набатчикова, Д. Т. Абдурахманов, Е. Н. Никулина и др. // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №2. – С. 34–42.
4. Паневкина С.В. Оценка фиброза печени при длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами / С.В. Паневкина, Д.Т. Абдурахманов, Э.К. Ибрагимов и др. // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 6(48). – С. 24-31. – DOI 10.18565/therapy.2021.6.24-31.
5. Гавришева С.В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения / С.В. Гавришева Д.Т. Абдурахманов, Н.М. Буланов и др. // Научно-практическая ревматология. 2023;61(2):181-187. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-181-187>

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- охарактеризованы особенности течения НАЖБП у пациентов с ХСН, проявляющиеся более частыми метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, СНсФВ, ожирение, СД), парадоксально низким уровнем NT-proBNP и количеством В-линий по данным УЗИ-легких при более частом сохранении симптомов СН при выписке из стационара;
- продемонстрирована взаимосвязь НАЖБП у пациентов с ХСН с более выраженными нарушениями углеводного, липидного обмена, признаками системного воспаления, повреждения печени и обмена мочевой кислоты;
- показано, что в популяции пациентов с ХСН не выявлено изменений значений контролируемого параметра затухания ультразвука на этапе госпитализации и при амбулаторном наблюдении, что позволяет использовать данный показатель у пациентов при любой степени компенсации ХСН;
- доказано неблагоприятное прогностическое значение низких значений

контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН в отношении повышенной вероятности регоспитализаций с СН, смертности от всех причин, в том числе от СН.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана высокая частота встречаемости НАЖБП среди пациентов, госпитализированных с ХСН;
- определены независимые факторы, ассоциированные с НАЖБП у пациентов с ХСН (повышенные значения контролируемого параметра затухания ультразвука, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, цифр САД, индекса стеатоза печени и гипертриглицеридемия);
- выявлена более частая встречаемость фенотипа СНсФВ при наличии НАЖБП, статистически значимо более высокие значения стеатоза печени при СНсФВ;
- установлены более низкие уровни натрийуретических пептидов и суммы В-линий при УЗИ легких в группе пациентов с ХСН, при наличии НАЖБП, а также их обратная связь со значениями стеатоза печени;
- установлено, что наличие НАЖБП у пациентов с ХСН ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного, липидного обмена, признаками системного воспаления, повреждения печени и обмена мочевой кислоты;
- показано, что значения контролируемого параметра затухания ультразвука достоверно не меняются на этапах госпитализации и амбулаторного наблюдения у пациентов с ХСН, что делает возможным использование этого показателя у пациентов независимо от степени компенсации СН.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны и внедрены в практическую работу терапевтического и кардиологического отделений клинической больницы им. В. В. Виноградова и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» рекомендации по улучшению верификации НАЖБП у пациентов с ХСН;
- создана система практических рекомендаций для своевременного обследования пациентов с ХСН при наличии кардиометаболических факторов риска, для определения стеатоза печени расчетными или визуализирующими методами с целью верификации НАЖБП;
- представлены предложения по дополнительному лабораторному обследованию у пациентов с ХСН при наличии НАЖБП, с целью раннего выявления нарушений углеводного, липидного обмена, признаков системного воспаления и

повреждения печени, с целью назначения своевременной необходимой медикаментозной терапии;

– обоснованы практические рекомендации по определению значений контролируемого параметра затухания ультразвука в группе пациентов с ХСН в отношении развития наиболее неблагоприятных отдаленных исходов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- теория построена на известных, проверяемых данных, фактах, и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;
- идея базируется на анализе большого количества материала (изучено 418 стационарных пациентов с ХСН);
- использовано сравнение результатов исследования автора с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;
- установлено качественное и количественное совпадение концепции автора, сформулированной на основании полученных результатов, с общей тенденцией, прослеживаемой в основных работах, опубликованных по теме диссертации в мировой литературе;
- использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов работы. Автор провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности темы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор лично участвовала в сборе и анализе клинических данных, в проведении лабораторных и инструментальных исследований, в создании базы данных, обработке первичной медицинской документации, лично проводила статистический анализ данных. Результаты исследования были опубликованы в ряде научных статей и докладов на конференциях. Автор принимала активное участие в написании статей, подготовке докладов и их представлении научному сообществу.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Мисан Ирины Александровны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение научной задачи по установлению факторов, ассоциированных с риском НАЖБП у пациентов с ХСН, улучшению обследования и ведения данной группы пациентов и оценке долгосрочного прогноза в отношении смертности и повторной госпитализации с декомпенсацией СН на основании значений контролируемого параметра затухания ультразвука, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

На заседании от 14 ноября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Мисан Ирине Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

14.11.2024г.

Председательствующий на заседании
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Виллевальде С.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004
д.м.н., профессор



Сафарова А.Ф.