

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
и общественным связям  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Д.В.

«25» июня 2020 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры факультетской терапии №2 Института  
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза  
печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и  
сохраненной фракцией выброса левого желудочка» выполнена на кафедре кафедры  
факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В.  
Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава  
России (Сеченовский Университет).

Столбова Софья Константиновна, 1990 года рождения, гражданство РФ,  
окончила ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России в  
2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2016 году окончила интернатуру ФГБОУ ВО Первый МГМУ им.  
И.М.Сеченова МЗ РФ по специальности «Терапия».

В 2018 году окончила ординатуру ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) по специальности «Терапия».

С 2018 г. по 2021 г. в аспирантуре (очная форма обучения) на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) освоила программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению 14.01.05 - Кардиология.

По результату освоения программы подготовлена диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология на тему «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка».

С 01.2020 г. по настоящее время работает врачом-терапевтом отделения Внутренних болезней и кардиологии АО Медси-2.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1071/Ао выдана 16.07.2020 г. в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** Подзолков Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка» на заседании Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 6 от 29 октября 2018 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка», представленного на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Столбовой Софьи Константиновны на тему «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Работа Столбовой С.К. посвящена одной из актуальных проблем современной клинической медицины: поражению органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности (ХСН); конкретно – исследованию индексов фиброза печени (ИФП) и сывороточного гепсидина в качестве новых маркеров сердечно-печеночного синдрома и дополнительных инструментов оценки клинического состояния у больных с различной степенью снижения систолической функции ЛЖ.

Несмотря на значительные научные достижения в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, количество больных, страдающих ХСН, неуклонно растет во всем мире. Большой процент таких пациентов имеют длительный анамнез сердечной недостаточности и, как следствие, поражение органов-мишеней. Одной из важнейших проблем, требующих изучения, в настоящее время является сердечно-печеночный синдром. Патогенез повреждения печени у больных с ХСН сложен. Печень является органом, «застойные явления» в котором рассматриваются в качестве одного из первых признаков недостаточности кровообращения по большому кругу. Длительно существующий застой приводит к постепенному формированию кардиального фиброза печени.

В качестве одного из основных патогенетических звеньев возникновения и прогрессирования полиорганных нарушений при декомпенсации ХСН рассматривается повреждающая роль системного воспаления, развивающегося на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов и прочих острофазовых показателей. К острофазовым показателям, среди прочих,

относится и гепсидин, основной регулятор гомеостаза железа, основным местом синтеза которого является печень. Его ценность у пациентов с ХСН активно обсуждается. Однако результаты исследований по поводу изменения уровня гепсидина со II по IV ФК NYHA крайне противоречивы: одни исследователи описывают его неуклонное снижение, другие – отсутствие взаимосвязи с ФК или повышение. Основными детерминантами регуляции данного белка при изменении тяжести ХСН могут быть как железодефицитные состояния и/или анемия, так и нарастание печеночной недостаточности.

Нарушение функций печени у больных ХСН неразрывно связано с нарушением ее архитектоники, что в клинической практике может диагностироваться с помощью индексов фиброза (APRI, FIB4, NFS и проч.). Многочисленные клинические исследования у больных гепатологического профиля показали наличие статистически значимых корреляций ИФП со стадиями фиброза, диагностируемыми на основании морфологических критериев. Данные показатели традиционно используются для прогнозирования развития осложнений при неалкогольной жировой болезни печени, при поражениях печени вирусного или токсического генеза. Результаты отечественных и зарубежных работ, свидетельствующих о том, что ИФП имеют высокую ценность для прогнозирования вероятности летального исхода при внепеченочных заболеваниях, позволяют рассматривать их в качестве потенциальных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, хотя их роль в оценке степени тяжести и прогноза у больных с заболеваниями сердца до настоящего времени изучена недостаточно.

Новая концепция интерпретации тестов на фиброз – это не попытка трансформации результатов неинвазивных тестов в гистологические стадии фиброза, а оценка прогноза и принятие решения относительно дальнейшего лечения. Эффективность концепции требует изучения в клинических исследованиях больных с разными стадиями и фенотипами ХСН, так как каждый госпитализируемый пациент, независимо от стадии ХСН, требует выявления предикторов неблагоприятного прогноза и прогрессирования заболевания для коррекции терапевтической тактики.

Принимая во внимание широкую распространенность ХСН и частое развитие сердечно-печеночного синдрома, можно констатировать несомненную актуальность диссертации Столбовой С.К., посвященной поиску новых маркеров

оценки печеночной дисфункции у больных с разной степенью снижения фракции выброса левого желудочка.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Столбовой С.К., получены ею самостоятельно на базе «Университетской клинической больницы №4» и Межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и предложены практические рекомендации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая работа по обследованию 128 больных с доказанной хронической сердечной недостаточностью. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах обследования большой группы больных. План обследования пациентов соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, опросники, компьютерные базы данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В настоящей работе впервые проведена оценка ИФП и уровня гепсидина и их сравнение с клинико-лабораторными параметрами у пациентов с различными фенотипами ХСН в зависимости от степени снижения систолической функции.

Впервые обсуждается место печени в патогенезе кардиоренального анемического синдрома.

Впервые гепсидин у пациентов ХСН рассматривается в качестве маркера печеночной дисфункции, а не анемии хронических заболеваний; определены достоверные корреляционные связи гепсидина с параметрами функциональных изменений печени и ИФП.

Впервые в данном исследовании проведена оценка уровня гепсидина у пациентов с ХСН, получающих различные группы лекарственных препаратов на догоспитальном этапе.

Впервые в данном исследовании изучена клиническая значимость терцильных групп гепсидина у пациентов с ХСН.

Впервые предложено унифицировать пограничное значение индексов MELD и MELD-XI для оценки тяжести состояния больных с СН.

Впервые показана целесообразность применения ИФП для объективизации тяжести клинического состояния у больных с ХСН.

Необходимо отметить, что аналогов подобной комплексной работе в современной литературе не описано.

#### • **Практическая значимость проведенных исследований**

В результате проведенного исследования показано, что расчет ИФП, как и определение сывороточного гепсидина, могут быть использованы в комплексной оценке клинического состояния больных ХСН, выявления ранних признаков печеночной дисфункции, на основании чего можно в будущем прогнозировать развитие и течение сердечно-сосудистых и полиорганных осложнений.

Оценка показателей фиброза печени у больных ХСН имеет важную практическую значимость, так как имеются данные, что неинвазивные тесты на фиброз, имеют высокую предсказательную ценность в отношении прогнозирования смерти при различных внепеченочных заболеваниях. Оценка плотности печени с помощью индексов фиброза может стать дополнительным инструментом для более точного определения клинического статуса пациента с ХСН, что влияет на выбор оптимальной тактики лечения. Простота и доступность метода позволяет использовать его у пациентов с минимальными материальными затратами. Выявленные особенности изменения концентрации сывороточного гепсидина вносят ясность в отношении участия печени в патогенезе железодефицитных нарушений у больных с разными фенотипами

ХСН, а также могут быть использованы для выбора наиболее эффективных методов восполнения запасов железа.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка» проводилось на заседании Локального этического Комитета (выписка из протокола №16-19 от 04.12.2019 г.).

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка» (исполнитель – Столбова Софья Константиновна).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук аспиранта кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского соответствует научной специальности 14.01.05 Кардиология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета:

- 1) Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у

больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. Кардиология. 2020;60(5):90–99. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n920>

2) В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, С. К. Столбова, И. С. Русинов. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2587. doi:10.15829/1728-8800-2020-2587

3) В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, С. К. Столбова, А.В. Толмачева. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2529. doi:10.15829/1728-8800-2020-2529.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) 7-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Россия, Самара, 2018)
- 2) Конгресс общества специалистов по сердечной недостаточности 2018 (Россия, Москва, 2018)
- 3) Конгресс общества специалистов по сердечной недостаточности 2019 (Россия, Москва, 2019)
- 4) XIV Национальный конгресс терапевтов 2019 (Россия, Москва, 2019)
- 5) ESC Preventive Cardiology (Formerly EuroPrevent) 2019 (Португалия, Лиссабон, 2019)
- 6) XXV ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня» (Россия, Москва, 2020)
- 7) Heart Failure 2020 (Испания, Барселона, 2020)
- 8) 29<sup>th</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection (Италия, Милан, 2019)

9) Российский национальный конгресс кардиологов (Россия, Казань, 2020).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа «Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка» Столбовой Софьи Константиновны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.05.01 - Кардиология.

Заключение принято на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 32 чел.

Результаты голосования: «за» – 32 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 9 от 19.06.2020 г.

Доктор медицинских наук, профессор  
кафедры факультетской терапии №2



Брагина А.Е.

**Согласовано:**

Директор Центра аттестации  
научно-педагогических работников



Аристер Н.И.