

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, Лариной Веры Николаевны на диссертационную работу Лапшина Артема Алексеевича на тему: «Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы

Проблема сердечной недостаточности (СН) приобретает все большую актуальность в связи с неуклонным нарастанием заболеваемости в результате демографического старения населения, развития системы здравоохранения в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний и иных причин, а также бремени сопутствующих патологий, среди которых немаловажное значение принадлежит анемии. По данным разных авторов анемия встречается у 7-79% лиц с СН, а её встречаемость увеличивается с ухудшением клинического состояния. Несмотря на достижения в области создания новых фармакологических групп лекарственных препаратов, способных замедлить прогрессирование СН, сохраняется высокая частота повторных госпитализаций и летального исхода, особенно в ранний постгоспитальный период, что требует продолжения поиска возможных причин и предикторов неблагоприятного прогноза.

Дефицит железа (ДЖ) нередко встречается при СН и при наличии или отсутствии анемии связан с более низким качеством жизни и неблагоприятным течением заболевания. На сегодняшний день нет единого мнения о том, какое определение ДЖ для пациентов с СН следует использовать в клинической практике.

Всемирная организация здравоохранения определяет ДЖ как уровень сывороточного ферритина <15 нг/мл у пациентов без анемии, или как уровень ферритина <30 нг/мл у пациентов с анемией. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического

общества по СН рассматривают ДЖ при уровне сывороточного ферритина <100 нг/мл или 100–299 нг/мл, но при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20%. Эти критерии основаны на мнении, в основном, нефрологов, и на критериях отбора для ранее проведенных клинических исследований оценки эффективности парентеральной формы железа при СН (например, исследование FAIR-HF с применением карбоксимальтоза железа [ЖКМ]). Однако определение, основанное на значении ферритина, имеет ряд ограничений, а наблюдательные исследования показывают, более тесную связь концентрации железа в сыворотке крови и КНТЖ с прогнозом и являются лучшим ориентиром для контроля лечения, чем концентрация ферритина сыворотки. Сохраняют свою актуальность поиск и изучение правильного периода назначения ЖКМ, а также оценка динамики неинвазивных индексов миокардиальной работы, учитывающих значения постнагрузки, у пациентов с СН и ДЖ, получивших ЖКМ внутривенно.

Таким образом, диссертационная работа Лапшина А.А. является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Достоверность и новизна результатов

Результаты диссертационной работы Лапшина А.А. имеют высокую степень достоверности, аргументации и представляют большой научно-практический интерес. Проведенный объем работы исследования достаточен для обоснования выводов. Лабораторные и инструментальные методы логично дополнены клиническими исследованиями, материал и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Грамотно использованы разные статистические методы анализа полученных данных. Автором впервые оценена встречаемость ДЖ, как функционального, так и абсолютного, с использованием двух критериев: по критерию клинических рекомендаций Европейского и Российского кардиологических обществ и по

валидированному по данным биопсии костного мозга критерию. Показано преобладание у этой категории пациентов именно абсолютного ДЖ.

Впервые проанализирована динамика ДЖ в разные стадии компенсации СН среди пациентов, не получавших препараты железа, и установлено, что частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности снижается не только к моменту выписки из стационара, но и в дальнейшем на фоне оптимально подобранной медикаментозной терапии. Впервые проведена оценка изменения неинвазивных индексов миокардиальной работы на фоне парентерального введения 1500 мг ЖКМ у пациентов с СН и ДЖ и выявлено статистически значимое улучшение объёмных показателей насосной функции левого желудочка, показателей продольной деформации миокарда и, учитывающих постнагрузку, индексов миокардиальной работы, отражающих истинную контрактильность миокарда, а также улучшение показателей диастолической функции ЛЖ по данным параметров трёхмерной ЭХО КГ. Установлены взаимосвязи между значениями ферритина, КНТЖ, сывороточного железа и показателями глобальной деформации миокарда, миокардиальными индексами через 3 месяца после начала терапии ЖКМ.

Все вышеперечисленное определяет достоверность и новизну результатов диссертационного исследования Лапшина А. А.

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

Диссертационная работа А.А. Лапшина представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения исследования диссертант изучил большое количество отечественных и зарубежных источников литературы, посвященных проблеме дефицита железа при СН. Квалифицированно проведенный анализ доступной литературы способствовал высокому аргументированию полученных автором

результатов. Обоснованность научных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным объёмом проведенного исследования с участием 223 госпитализированных пациентов по поводу декомпенсации СН, использованием современных лабораторных (включая оценку таких биомаркеров как N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, растворимого ST2 рецептора) и инструментальных методов исследования, корректным анализом и интерпретацией данных. Для решения поставленных задач автором разработан логичный дизайн проспективного-наблюдательного исследования, в рамках которого проведено клинико-фармакологическое исследование с участием 35 пациентов с СН, низкой ФВ ЛЖ и ДЖ. При обсуждении результатов выполнен анализ достаточного количества отечественных и зарубежных работ. Выводы и рекомендации объективны, логично вытекают из результатов исследования и демонстрируют аспекты, позволяющие повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с СН и ДЖ. Основные положения исследования неоднократно были представлены на научно-практических конференциях.

Ценность для науки и практики результатов работы

Выполненное диссертационное исследование обладает несомненной практической ценностью и научным потенциалом. Ввиду актуальности изучаемой проблемы, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, позволяют оптимизировать ведение пациентов с СН и ДЖ и повысить качество оказания медицинской помощи этим пациентам. Установленная автором ассоциация частоты ДЖ с наличием предшествовавшей госпитализацией по поводу СН, а также продемонстрированная соискателем высокая частота неблагоприятных исходов у пациентов с КНТЖ <20% позволяет обратить больше внимание на данную когорту пациентов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 работ в том числе 1 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК Минобрнауки РФ, 6 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате надлежащим образом отражены основные результаты диссертационного исследования. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Общая характеристика работы

Диссертация Лапшина А. А. написана в традиционном стиле, изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями к библиографии, содержит 161 источник, включая зарубежные и отечественные работы.

Во введении автором обоснована актуальность работы, степень разработанности выбранной темы, сформулирована цель и задачи исследования, положения, раскрывающие новизну и научно-практическую значимость полученных результатов.

В главе «Обзор литературы» приведены данные отечественных и зарубежных работ по исследуемой проблеме. Достаточно подробно изложены разделы, посвященные значимости ДЖ при СН, его метаболизму и возможным механизмам возникновения, роли провоспалительных цитокинов и гепсидина, негативным эффектам ДЖ на молекулярном уровне при СН.

Особенно хочется отметить раздел, посвященный описанию перспективных эхокардиографических параметров для оценки изменения систолической и диастолической функций сердца.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена описанию дизайна исследования, лабораторных и инструментальных методов исследования, принципов расчета показателей миокардиальной работы и методов статистической обработки данных. Представлены ограничения исследования.

В главе «Результаты исследования» подробно изложены данные о встречаемости ДЖ в изучаемой популяции пациентов с ОДСН, которая составила 89% по первому критерию и 70% - по второму критерию; частота абсолютного и функционального ДЖ у пациентов с анемией и без анемии; клинико-лабораторно-инструментальные ассоциации, полученные с помощью разных методов. Проведенный анализ позволил диссертанту выделить соответствующие фенотипы пациентов с ДЖ, в соответствии с которыми проанализирован прогноз. Показано, что вероятность достижения комбинированной конечной точки (госпитализация по всем причинам и смерть от всех причин) в течение 1 года увеличивается в 3,4 раза у пациентов с ДЖ по критерию 2, в 2,5 раза - у пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$, на 0,3% за каждую единицу ферритина (нг/мл) и снижается на 1,6% за каждую единицу гемоглобина (г/л). Важным результатом исследования явилось подтверждение факта, что наличие функционального ДЖ статистически значимо в 1,8 раза повышает вероятность достижения комбинированной конечной точки. Диссертантом установлен ряд связей между показателями феррокинетики и ЭХО-КГ параметрами. Важно отметить и непрерывность наблюдения пациентов на разных этапах оказания медицинской помощи, что также помогло диссертанту сделать соответствующие выводы. Результаты собственных исследований представлены полно и наглядно иллюстрированы 24 таблицами, 20 рисунками.

В главе «Обсуждение результатов» подведены итоги, собственные данные корректно и полно сопоставлены с данными, приводимыми другими исследователями. Большой фактический материал и высокий методический уровень работы позволили автору сделать обоснованные выводы. Практические рекомендации основываются на собственных результатах и содержат информацию, представляющую научный и практический интерес.

Диссертационная работа Артема Алексеевича Лапшина написана в научном стиле с использованием современной медицинской терминологии. Анализ диссертационной работы свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту, и выводов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, кроме некоторых стилистических и орфографических ошибок, не снижающих ее ценности.

С учетом высокой научной ценности диссертационной работы, хотелось бы услышать мнение диссертанта по следующему вопросу:

Какой оптимальный подход к тактике ведения пациентов с СН в ранний постгоспитальный период возможно предложить врачам первичного звена здравоохранения с учетом полученных Вами результатов?

Вопрос носит исключительно дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Лапшина А.А. на тему: «Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Кобалава Ж.Д., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по оптимизации диагностики ДЖ у пациентов с СН на госпитальном и постгоспитальном этапах, имеющей важное значение для практической кардиологии.

По актуальности, научной новизне, проведенному объёму исследования и полученным выводам работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Учёным советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а её автор, Лапшин Артем Алексеевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук,
(14.01.05 - кардиология), профессор

Ларина Вера Николаевна

Дата « 15 » марта 2023г.

Подпись В. Н. Лариной заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент



О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел. +7 (495) 434 84 64; e-mail: rsmu@rsmu.ru