

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
Проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

А.А. Костин

09.08.2023



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С., медицинского факультета

Диссертация Лапшина Артема Алексеевича на тему: «Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы» выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, 2022.

Лапшин Артем Алексеевич, 1994 года рождения, гражданин Российской Федерации, окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) в 2018 году по специальности «Лечебное дело» (диплом №107705 0000533 от 21.06.2018г.)

С сентября 2018г. по июнь 2020г. обучался в клинической ординатуре по специальности «Кардиология» на кафедре госпитальной терапии Российского университета дружбы народов (сертификат специалиста №332400039544 от 12.05.2021г., диплом №107724 111417 от 22.09.2020г.).

С сентября 2020 г. по июль 2023 г. обучается в аспирантуре Российского университета дружбы народов по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научным специальностям 3.1.20 — Кардиология.

С декабря 2021г. по настоящее время работает ассистентом кафедры Внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева МИ РУДН (основное место работы).

С сентября 2020г. по настоящее время работает ассистентом кафедры Гистологии, цитологии и эмбриологии МИ РУДН (внутреннее совместительство).

С апреля 2022г. по настоящее время работает врачом функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» (внешнее совместительство).

Документ о сдаче кандидатских экзаменов № 1199 выдан 16.11.2022 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель №1 - 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 и кафедрой внутренних болезней, кардиологии, клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН).

Тема диссертационного исследования Лапшина А.А. была утверждена в окончательной редакции: «Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы», на заседании Ученого Совета медицинского факультета РУДН от 17.11.2022, протокол № 3.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе анамнеза, осмотре пациентов, сборе материала, заполнении базы данных, обработке статистических данных, проведении лабораторных, инструментальных исследований для оценки статуса гидратации пациентов и последующего проспективного наблюдения со сбором данных.

Все публикации по теме диссертационной работы подготовлены при непосредственном участии автора.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследования в полной мере достаточен для обоснования выводов. Лабораторные методы логично дополнены клиническим исследованием, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Грамотно использованы различные статистические методы для анализа полученных данных.

Результаты доложены четко и корректно, всесторонне обсуждены. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полном объеме отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе.

Все данные, представленные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют первичным материалам.

Актуальность проблемы

Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является фактором, снижающим качество жизни, толерантность к физической нагрузке, повышающим частоту повторных госпитализаций и смертность независимо от факта наличия анемии. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой частоте ДЖ среди пациентов со стабильной СН и ещё более высокой при декомпенсированной СН [Bruno M.L., 2018].

Важной представляется проблема диагностики истинного ДЖ. Традиционно для это используются такие сывороточные маркеры обмена железа, как железо сыворотки, ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Следует учитывать, что ферритин не только отражает запасы железа в организме, но может повышаться, как белок острой фазы. КНТЖ и в ещё большей степени железо сыворотки подвержены определённым циркадным изменениям. Эти факторы усложняют диагностику ДЖ.

Терапия с применением пероральных препаратов железа по данным исследования IRONOUT HF незначительно повышает уровень ферритина и достоверно не влияет на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, частоту повторных госпитализаций и смертность [Lewis GD., 2017].

На неэффективность пероральных препаратов железа могут оказывать влияние застойные явления в венах кишечника. Которые приводят к гипоперфузии, отеку слизистой кишечника, ишемии и нарушению проницаемости его стенки. В результате снижается усвоение микроэлементов, в том числе железа. Дефицит железа ухудшает течение СН, приводя в том числе к более выраженному застою по большому кругу. Возникает порочный круг.

Клинические исследования FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF установили, что назначение карбоксимальтозата железа (ЖКМ) внутривенно у пациентов со стабильной СН, ДЖ и ФВЛЖ <45% позволяет уменьшить симптомы СН, улучшить толерантность к физической нагрузке и качество жизни. У пациентов с декомпенсированной СН, ДЖ и ФВЛЖ <50% такое лечение снижает риск повторных госпитализаций по поводу СН. Однако ещё ни одним исследованием не выявлено влияние на жёсткие конечные точки. Поэтому соответствующие рекомендации РКО и ESC относятся ко второму классу.

Немногочисленные работы демонстрируют, что частота ДЖ у пациентов с СН связана со стадией компенсации СН [van Dalen, D. H., 2022]. В связи с этим, учитывая высокую стоимость внутривенных препаратов железа, важным с фармакоэкономической точки зрения представляется проблема оптимального момента назначения препаратов железа [Негода, С. В., 2022].

ДЖ приводит к снижению эффективности работы кардиомиоцитов. Для оценки улучшения миокардиальной функции на фоне лечения ДЖ наиболее современным и удобным методом представляется эхокардиография (ЭХО КГ). Традиционно для мониторинга сердечной функции используется показатель фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Однако он не учитывает постоянно изменяющиеся условия пред- и постнагрузки, поэтому в условиях их значимого изменения, ФВЛЖ не даёт представления о реальной контрактильности миокарда. В связи с этим большой интерес представляет изучение динамики индексов миокардиальной работы, учитывающих изменение постнагрузки.

Новизна результатов проведенных исследований

Впервые определена частота ДЖ в российской популяции больных с декомпенсированной СН с использованием различных критериев ДЖ. Выявлена высокая частота ДЖ по критерию РКО (89%), превышающая ранее публиковавшиеся данные. По валидированному по биопсии костного мозга критерию частота ДЖ также была высокой (70%). Установлено, что преобладает абсолютный ДЖ (69%).

Выявлено, что пациенты с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию достоверно отличаются от пациентов без ДЖ по уровням NT-proBNP и sST2, что предполагает нахождение в группе с ДЖ пациентов с более тяжёлой СН. Впервые выявлена ассоциация ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию с повышением расчётного объёма плазмы крови, с умеренно повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и повышением СРБ.

Впервые оценена динамика ДЖ в разные стадии компенсации СН с использованием различных критериев ДЖ и при выявлении фенотипов ДЖ в соответствие с критерием РКО. Установлено, что частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН, не зависимо от критерия или фенотипа, снижается к моменту выписки и продолжает снижаться в дальнейшем на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) СН без назначения препаратов железа.

Установлено, что ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию ассоциирован с предшествовавшей в предыдущие 6 месяцев госпитализацией по поводу СН.

Установлено прогностическое значение наличия сопутствующей анемии, уровня ферритина и КНТЖ на смерть от всех причин в течение 1 года. А также прогностическое значение уровня ферритина, анемии и ДЖ по альтернативному критерию на комбинированную конечную точку (смерть + госпитализации по всем причинам). Достоверных различий между клиническими исходами пациентов с абсолютным и функциональным ДЖ по данным многофакторной логистической регрессии выявлено не было.

Впервые изучена динамика индексов миокардиальной работы у пациентов, получавших ЖКМ, по сравнению с контрольной группой. Выявлено достоверное улучшение индексов миокардиальной работы (GWI, GCW, GWE) через 3 месяца после назначения 1500 мг ЖКМ внутривенно, что, вероятно, указывает на улучшение контрактильной способности миокарда.

Практическая значимость диссертационной работы

Продемонстрировано, что ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию ассоциирован с более тяжёлым течением СН, так как эти пациенты имеют более высокие баллы ШОКС, уровень NT-proBNP, проходят меньшую дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы.

При диагностике ДЖ важно определять уровни ферритина и КНТЖ, так как эти показатели влияют на смертность от всех причин и комбинированную конечную точку (госпитализация + смерть от всех причин) в течение 1 года. При чём прогноз был хуже при уменьшении КНТЖ и увеличении ферритина. Ферритин продемонстрировал прогностическую ценность как общевоспалительный маркёр, а не как маркёр ДЖ.

На достижение жёстких конечных точек влияли: ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию, анемия, СНнФВ, снижение КНТЖ, повышение ферритина.

У пациентов с СН и ДЖ, получивших 1500 мг ЖКМ внутривенно, на фоне ОМТ выявлено улучшение показателей систолической (на основании показателей ФВЛЖ, MAPSE, показателей деформации миокарда и миокардиальной работы) и диастолической функции ЛЖ (на основании показателей, отражающих эффект присасывания в диастолу - вращение и скручивание). Данный эффект, вероятно, обусловлен уменьшением объёмной перегрузки благодаря ОМТ и улучшением энергетики кардиомиоцитов, приводящей к повышению контрактильности миокардиальных волокон.

Ценность научных работ соискателя, полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в автореферате и в 7 работах соискателя в том числе 1 работе в изданиях из перечня РУДН, 6 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

1. sST2 and NT-proBNP levels depending on presence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure / A.A. Lapshin, S.A. Galochkin, Zh.D. Kobalava // European Journal of Heart Failure. – 2021. – №23. – (Suppl. S2): 2–322, P. 109
2. The Prognostic Value of Admission-To-Discharge Change in Integral Congestion Assessment for Predicting Adverse Outcomes in Patients with Decompensated Heart Failure / Kobalava, Z., Tolkacheva, V., Cabello-Montoya, F., Sarlykov, B., Galochkin, S., Lapshin, A. A., & Diane, M. L. // Archives of Razi Institute. – №77(3). – p. 1049–1058.
3. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования / Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А., Казахмедов Э.Р., Лапшин А.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефремушкина А.А., Киселева Е.В., Барбараш О.Л., Печерина Т.Б., Галявич А.А., Галеева З.М., Балеева Л.В., Козиолова Н.А., Веклич А.С., Дупляков Д.В., Максимова М.Н., Якушин С.С., Смирнова Е.А., Седых Е.В., Шапошник И.И., Макарова Н.А., Землянухина А.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Спиропулос Н.А., Середенина Е.М., Орлова Я.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Федин М.А. // Кардиология. – 2022. №62(5). –С. 4-8
4. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа / Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Толкачева В.В., Галочкин С.А. // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - №7. - С. 844-849.

5. Dynamic of bedside ultrasound venous and pulmonary congestion assessment in patients with arterial hypertension and decompensated heart failure / R.Sh Aslanova, A.A. Lapshin , R.T. Andriamanueri , D.I. Abdulloev, F. Cabello Montoya , Zh.D. Kobalava , A.F. Safarova , V.P. Efimova // Journal of Hypertension. – 2022. - №40 (Suppl 1): e72-e73
6. Dynamics of venous congestion (VExUS) and liver stiffness by transient elastography in patients with arterial hypertension and decompensated heart failure / R.Sh Aslanova, A.A. Lapshin , R.T. Andriamanueri , D.I. Abdulloev, Zh.D. Kobalava , A.F. Safarova , V.P. Efimova // Journal of Hypertension. – 2022. - № 40 (Suppl 1): e73
7. Клиническая роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом / Р.Ш. Асланова, Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, А.А. Лапшин // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – №30(3). – С. 76-80

Соответствие представленного исследования специальностям защиты

По своей актуальности, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости диссертационная работа может быть рекомендована к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «Кардиология» (медицинские науки), а именно пунктом 13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационная работа Лапшина А.А. является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи – изучить клинические ассоциации и прогностическое значение ДЖ у пациентов с СН, определить изменение систолической и диастолической функции сердца после терапии карбоксимальтозатом железа (ЖКМ) по данным современных эхокардиографических параметров.

Автор корректно решает поставленные задачи, исследования выполнены на высоком научно-методическом уровне, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и с задачами исследования.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также соответствует специальности 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки).

Диссертация Лапшина А.А. «Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании кафедры 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».


На заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» по апробации диссертации Лапшина Артема Алексеевича на тему: «Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы», присутствовало всего – 47 человек, в том числе 21 человек, имеющих ученую степень. Результаты голосования: за – 21 чел., против – нет, воздержавшихся – нет; протокол № 0300-43-04/07 от 11.01.2023г.

Результаты голосования:

За – 21 чел., против – нет, воздержавшихся – нет.
Протокол № 0300-43-04/07 от «11» января 2023 года.

Председатель:

Профессор кафедры
внутренних болезней с курсом
кардиологии и функциональной
диагностики
имени академика Моисеева В.С.
д.м.н., профессор



Караулова Юлия Леонидовна

Подпись д.м.н., профессора Карауловой Ю.Л. заверяю

Секретарь:

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент



Максимова Гатьяна Владимировна

