ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Орловой Яны Артуровны на диссертацию Находновой Елены Сергеевны «Анемия и гепсидин у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста», представленную к защите в диссертационный совет Д.208.040.05 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертации

Наблюдаемое в последние десятилетия увеличение абсолютного числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) связывают с ростом распространенности факторов риска, в первую очередь сахарного диабета и ожирения, а также с увеличением численности пожилого населения.

По данным популяционных исследований встречаемость ХСН экспоненциально увеличивается с возрастом, что в значительной степени обусловлено снижением риска смерти в более молодом возрасте и успехами в лечении как сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся причиной ХСН, так и самой ХСН. Тема диссертационной работы Находновой Е.С является актуальной в связи с целым рядом особенностей ведения пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста, обусловленных их полиморбидностью и гериатрическим контекстом. Кроме того, анемия у этой категории пациентов может выступать не только как сопутствующее заболевание, но и как причина декомпенсации.

Железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ) являются наиболее частыми формами анемии у больных ХСН. В различных исследованиях соотношение между АХЗ и ЖДА существенно отличается, что зависит от тяжести основного заболевания и применяемых критериев анемии.

Механизмов развития анемий при ХСН много и не все они до конца понятны, но самыми распространенными являются: снижение синтеза эритропоэтина в почках, токсическое действие цитокинов и избыток гепсидина - гормоноподобного белка, регулирующего обмен железа, однако неизвестно какую роль играет этот белок в формировании анемии.

В ряде экспериментальных работах на животных моделях показана связь гепсидина с воспалением, характерным для АХЗ, однако на людях эта проблема исследована недостаточно, у больных пожилого и старческого возраста данные практически отсутствуют.

Известно, что системное воспаление играет существенную роль в развитии большинства возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе ХСН и АХЗ. Большое значение в регуляции продукции гепсидина при воспалении имеют цитокины, которые секретируются в ответ на провоспалительные стимулы, главным образом интерлейкин - 6, которые усиливают продукцию гепсидина. К важным маркерам системного воспаления при ХСН относится и С-реактивный белок. Роль маркеров воспаления в генезе АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста недостаточно изучена, кроме того, недостаточно изучены взаимосвязи гепсидина с маркерами воспаления.

Кроме избытка гепсидина и токсического действия цитокинов, выделяют еще один механизм развития анемии, связанный с нарушением синтеза эритропоэтина. Механизм развития АХЗ, обусловленный снижением уровня эритропоэтина, часто возникает при воспалении. Уровень эритропоэтина у больных с АХЗ обычно понижен, что объясняется действием цитокинов на образование эритропоэтина и его активность, однако в литературе имеются данные о повышенном уровне эритропоэтина у больных ХСН, а его роль неясна.

Все эти вопросы недостаточно изучены у пациентов ХСН пожилого и старческого возраста, в связи с чем цель данного исследования: изучение роли гепсидина в развитии анемии у больных ХСН пожилого и старческого

возраста является актуальной, как с теоретической, так и с практической точки зрения.

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

Не вызывает сомнений обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации. Представленный объем материала, его качество, применённые методы статистического анализа данных являются достаточными для решения сформулированных задач и полностью соответствуют поставленной цели.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Достоверность положений и выводов, выносимых на защиту, обусловлена достаточным объемом материала, высоким методическим уровнем проведенного исследования и корректностью методов статистической обработки полученных данных.

Диссертантом выявлена разная выраженность дефицита железа (абсолютный или истинный при ЖДА и функциональный или перераспределительный дефицит при АХЗ или его отсутствие).

Выявленные в исследовании у больных ХСН с АХЗ значимые связи между интерлейкином-6 и ферритином, интерлейкином-6 и С-реактивным белком подтверждают роль воспаления в патогенезе АХЗ. У больных ХСН с ЖДА, а также ХСН без анемии и в контрольной группе названные связи – незначимые, что указывает на отсутствие роли воспаления в патогенезе ЖДА.

Автором исследования уделено большое внимание анализу взаимосвязей гепсидина с лабораторными показателями у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА, в результате чего показана роль гепсидина в развитии АХЗ и отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Кроме того, автор в разделе «Графы корреляций» наглядно демонстрирует и обосновывает выявленные взаимосвязи гепсидина у больных ХСН с АХЗ, что позволило автору сделать вывод об определяющей

роли гепсидина у больных ХСН пожилого и старческого возраста именно при развитии воспаления, лежащего в основе АХЗ.

Интересным фактом является выявление повышенных уровней эритропоэтина не только у больных с ЖДА, но и у больных с АХЗ без значимых различий между ними, а связи между интерлейкином-6 и эритропоэтином могут указывать на формирование рефрактерности к эритропоэтину под влиянием интерлейкина-6, поскольку несмотря на повышенный уровень ЭПО компенсации анемии не происходит.

Следует отметить, что в исследование были включены больные исключительно пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе наличие различных воспалительных заболеваний, что делает данное исследование очень важным, поскольку исследования, включавших больных исключительно пожилого и старческого возраста, единичны, в основном такие пациенты являются критериями не включения в исследования.

Таким образом, достоверность и новизна исследования Находновой Е.С. не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты исследования имеют существенное теоретическое и практическое значение. В результате проведенного исследования автором показано, что для больных ХСН с ЖДА характерен абсолютный дефицит железа (когда помимо сниженного сывороточного железа выявляется крайне низкий уровень ферритина), в связи с чем назначение препаратов железа показано всем больным с ЖДА.

В отличие от больных ХСН с ЖДА, у половины больных ХСН с АХЗ развивается функциональный дефицит железа (когда снижено сывороточное железо, а уровень ферритина нормальный), при котором также необходима коррекция анемии препаратами железа, а у половины больных ХСН с АХЗ, дефицит железа отсутствует (когда снижено сывороточное железо, а уровень ферритина высокий), в связи с чем назначение препаратов железа чревато развитием осложнений.

В связи с выявленным повышенным уровнем эритропоэтина у больных ХСН с АХЗ, не рекомендуется назначения этим больным при лечении анемии препаратов эритропоэтина. Определение уровня гепсидина, ферритина, а также С-реактивного белка в крови дает возможность более точной дифференциальной диагностики анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Разработанные в диссертационном исследовании практические рекомендации, позволяют повысить уровень диагностики анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста и соответственно - эффективность их лечения, а коррекция анемии приводит к улучшению качества жизни, повышению толерантности к физическим нагрузкам, уменьшению рисков сердечно-сосудистых событий. Кроме того, для профилактики развития АХЗ необходима профилактика декомпенсаций ХСН, в первую очередь за счет повышения приверженности к лечению на амбулаторном этапе.

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, могут использоваться в любом звене практического здравоохранения.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа представлена на 130 страницах печатного текста, имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа содержит 17 рисунков и 19 таблиц. Список литературы состоит из 250 источников (52 отечественных и 198 иностранных).

Во введении изложена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, четко обозначены новизна исследования и практическая значимость.

Обзор литературы написан грамотно, понятно и полно, основан на последних данных отечественных и зарубежных исследователей, демонстрирует хорошее знание автором современного состояния проблемы.

Детально описаны лабораторные показатели феррокинетики и воспаления, их предполагаемая роль в развитии ХСН и анемии.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлена клиническая характеристика больных, приводится дизайн исследования, описываются методы исследования, достаточно понятно изложены критерии включения/исключения пациентов в исследование, описаны лабораторные методики и методы статистической обработки.

Поставленные автором задачи раскрываются последовательно в главе «Результаты собственного исследования». Глава изложена очень подробно и аргументированно, в ней представлен большой объем статистического и корреляционного анализа.

В главе «Обсуждение полученных результатов» приводится анализ полученных результатов и сопоставление их с данными цитируемой литературы. Глава является логическим обобщающим завершением диссертационной работы и охватывает основные результаты исследования.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам, что характеризует завершенность работы. Практические рекомендации четко сформулированы, а их значение для практики не вызывает сомнений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа написана грамотным литературным языком, легко, с интересом читается и производит положительное впечатление.

Результаты диссертационного исследования доложены автором и обсуждены на Российских и Европейском конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Находновой Е.С. нет. В то же время обращает на себя внимание отсутствие указаний на проверку данных на нормальность распределения в разделе «Материалы и методы исследования». При этом при анализе ряда переменных в работе использовались непараметрические статистические методы. Кроме того, при оценке взаимосвязей параметров корреляционный анализ имеет смысл в последующем дополнить многофакторным регрессионным анализом.

Заключение

Таким образом, диссертация Находновой Елены Сергеевны «Анемия и гепсидин у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи-изучение роли гепсидина в развитии анемии у больных ХСН пожилого и старческого возраста. Данная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Находнова Е.С. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент
д.м.н. (14.01.05 – кардиология),
заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний
обособленного подразделения Медицинский
научно-образовательный центр (МНОЦ) ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»
«___ »_____2018 года Орлова Яна Артуровна

Подпись д.м.н. Я.А.Орловой «заверяю».
Заместитель директора по научно-образовательной
работе МНОЦ ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Акопян Жанна Алексеевна

119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корп.10;
+7(495)-531-27-43; YAOrlova@mc.msu.ru