

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Терещенко Сергея Николаевича на диссертационную работу Смирновой Марины Петровны «Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности: клинико-лабораторные особенности, факторы риска, прогностическое значение и возможности коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность работы. Проблема дефицита железа (ДЖ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) является многофакторной, требующей разработки и проведения уникальных диагностических и лечебных мероприятий. Несмотря на определенные успехи в лечении ХСН, её распространенность продолжает увеличиваться, особенно, ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). ДЖ является распространенной коморбидной патологией у больных с ХСН. ДЖ в настоящее время рассматривают как самостоятельное клинически значимое сопутствующее состояние, встречающееся примерно у половины пациентов со стабильной ХСН независимо от наличия или отсутствия анемии.

В последние годы большое внимание уделяется устранению ДЖ у пациентов с ХСН, что связано как с высокой распространенностью ДЖ у пациентов с ХСН, так и с доказанным отрицательным влиянием ДЖ на течение заболевания и исходы у пациентов с ХСН. ДЖ у пациентов, даже при отсутствии снижения гемоглобина, сопровождается нарушением аэробного метаболизма, способствует усугублению клинической симптоматики ХСН и потере качества жизни. Кроме того, ДЖ у пациентов с ХСН независимо связан со снижением способности к физической нагрузке, с повторными госпитализациями по поводу ХСН и повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на наличие работ, посвященных исследованию ДЖ у больных с ХСН, многие вопросы этой проблемы остаются мало изученными. В частности, практически не исследованы особенности обмена железа и их взаимосвязь с уровнем маркеров воспаления при разной тяжести ХСН, у больных разного пола, возраста, фенотипа ХСН, а также влияние ДЖ на клинические проявления ХСН и параметры эхокардиографии (ЭХО-КГ). В литературе совершенно отсутствуют

данные о прогностическом значении ДЖ у больных с ХСН в длительной перспективе, например, в течение 3 и 5 лет. Недостаточно изучен вопрос факторов риска ДЖ у больных с ХСН. Совершенно не исследовался вопрос эффективности лечения больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса комбинированной терапией, включающей сахарозу железа.

Учитывая вышесказанное, работа М.П. Смирновой представляется актуальной.

Научная новизна работы М.П. Смирновой заключается в том, что впервые изучены особенности обмена железа и уровни маркеров воспаления в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, ФВ левого желудочка, включая сохраненную ФВ у больных с наличием и отсутствием ДЖ. Установлена взаимосвязь нарушений обмена железа с нарастанием уровня маркеров воспаления. Впервые проведено комплексное исследование и сопоставление особенностей клинических проявлений ХСН, показателей крови и параметров ЭХО-КГ в группах больных с ДЖ и без ДЖ при разной тяжести ХСН, у мужчин и женщин, в разных возрастных группах и при разном фенотипе ХСН. Впервые выявлены такие факторы риска развития ДЖ, как повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета 2 типа (СД2), прием более 1 года препаратов групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Впервые установлены предикторы летального исхода и госпитализаций у больных с ХСН в течение 3 и 5 лет.

Впервые изучена эффективность комплексной терапии железодефицитных больных с ХСНсФВ 2-3функционального класса (ФК) по NYHA, включающей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, и показано, что данное лечение достоверно улучшает показатели обмена железа и уменьшает клинические проявления ХСН, выраженность астении, тревоги и депрессии и повышает физическую работоспособность и качество жизни. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования состоит в том,

что проведенное исследование выявило особенности нарушений обмена железа и их связь с активацией системного воспаления у больных с ХСН различного фенотипа и тяжести, у мужчин и женщин разного возраста. Полученные данные показали, что ДЖ у больных с ХСН оказывает значительное негативное влияние на функциональную активность и качество жизни, способствует нарастанию клинических проявлений, астении, тревоги и депрессии, усугубляет нарушения показателей крови и ухудшает параметры эхокардиографии. Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола, в возрастной группе моложе 75 лет, а также при ХСН с сохраненной ФВ.

Определение и учет таких установленных факторов риска как возраст 72 года и более, 3-4 ФК ХСН NYHA, повышенный уровень гепсидина (> 25 нг/мл), длительность анамнеза ГБ 12 лет и более, длительность СД2 6 лет и более, прием более 1 года препаратов групп ИАПФ и НОАК поможет оценить вероятность наличия ДЖ у больных с ХСН. Установленные предикторы летального исхода за 3 года и 5 лет должны учитываться при диспансерном наблюдении больных с ХСН для оценки и улучшения прогноза, а предикторы госпитализаций за 3 и 5 лет – при планировании профилактических мероприятий для уменьшения риска обострений.

Положительный эффект комбинированной терапии, включающей, в дополнение к традиционной терапии ХСН, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони, у больных с ХСНсФВ, установленный соискателем, позволяет рекомендовать данную терапию у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ для повышения эффективности лечения.

Личный вклад автора. Соискателем была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные клинические, лабораторные, биохимические и функциональные методы исследования для проведения научной работы. Автор осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом, участвовал в проведении лабораторных, биохимических исследований и эхокардиографии. Диссертантом проведен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica и MedCalc, включая методы параметрического и непараметрического

анализа, корреляционный анализ, факторный анализ, ROC-анализ, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Полученные данные были обобщены, проанализированы и обсуждены. Сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Все результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в работе определяется достаточным числом обследованных (294 больных с ХСН разного фенотипа и ФК), а также современными, адекватными методами исследования и тщательной статистической обработкой полученных результатов. Все вышперечисленное позволяет считать полученные данные и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели.

Структура диссертации построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 4 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 327 литературных источников, в том числе 77 отечественных и 250 иностранных авторов. Диссертация изложена на 337 страницах. Работа содержит 104 таблицы и 15 рисунков.

Во введении автор подчеркивает актуальность и обосновывает необходимость выполнения настоящего исследования, ясно определяет цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы, приводит основные положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы** последовательно излагается современное состояние проблемы ХСН: распространенность, влияние на прогноз, коморбидность у больных с ХСН, частота встречаемости и клиническое значение анемии и дефицита железа при ХСН, возможности их коррекции.

Вторая глава посвящена клинической характеристике пациентов, описанию

клинических, лабораторных, функциональных методов исследования и дизайна исследования по лечению больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса с ДЖ комбинированной терапией, включающей препарат железа венофер.

В 1 разделе 3 главы соискатель излагает результаты собственных исследований параметров обмена железа и системного воспаления у больных с ХСН при наличии и отсутствии дефицита железа в зависимости от тяжести сердечной недостаточности, пола, возраста больных, фенотипа ХСН, показывает наличие взаимосвязи дефицита железа с субклиническим системным воспалением. Во втором, третьем и четвертом разделах данной главы излагаются результаты исследования влияния дефицита железа на клинические проявления ХСН, функциональную активность больных, выраженность астении, тревоги, депрессии, качество жизни, параметры крови и эхокардиографии в зависимости от тяжести сердечной недостаточности, фенотипа ХСН, пола и возраста больных.

В 4 главе представлены результаты исследования факторов риска дефицита железа у больных с ХСН. Факторный анализ позволил выявить наличие совокупности специфических и неспецифических клинических, лабораторных, биохимических и эхокардиографических изменений, имеющих достоверные связи с наличием ДЖ у больных с ХСН, что позволяет говорить о наличии синдрома ДЖ у больных с ХСН. Автором проведен многомерный логистический регрессионный анализ 4 моделей, включающих установленные факторы риска ДЖ и выделенные при факторном анализе предикторы. ROC-анализ изученных моделей показал, что для прогноза вероятности развития ДЖ на этапе скрининга целесообразно использовать модель, учитывающую клинические показатели, а для точного определения необходимо пользоваться второй моделью, учитывающей изменения показателей крови и параметры обмена железа.

В 5 главе излагаются результаты исследования частоты летальных исходов и повторных госпитализаций у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ. Показано, что у больных с ХСН с ДЖ летальность за 3 и 5 лет достоверно выше, а время выживания меньше, чем у пациентов без ДЖ. Установлено, что предикторами летального исхода за 3 года являются 3-4 ФК ХСН, уровень железа

< 12,5 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) < 20%, а предикторами летального исхода за 5 лет - ФВ ЛЖ < 50%, уровень КНТЖ < 20%, концентрация железа < 12,5 мкмоль/л.

Диссертант также выявил, что доля больных, имевших повторные госпитализации в течение 1 года, в группе с ДЖ достоверно выше, по сравнению с лицами без ДЖ. Установлены предикторы повторных госпитализаций у больных с ХСН, в число которых входят стаж ГБ > 10 лет, СД2 > 5 лет, КНТЖ < 20%, средний объем эритроцита < 80 фл, NT-proBNP > 125 пг/мл, систолическое давление в легочной артерии > 25 мм.рт.ст. Кроме того, предикторами повторных госпитализаций больных с ХСН на протяжении 3 лет являются 3-4 ФК ХСН, давление заклинивания легочной артерии > 14 мм. рт. ст и уровень железа < 12,5 мкмоль/л, а в течение 5 лет – концентрация интерлейкина-6 > 15 пг/мл.

В 6 главе излагаются результаты исследования эффективности лечения больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) комплексной терапией, включающей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Показано, что данная терапия достоверно улучшает показатели обмена железа и уменьшает клинические проявления ХСН, выраженность астении, тревоги и депрессии и повышает физическую работоспособность и качество жизни больных. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии. М.П. Смирнова предложила и запатентовала оригинальный способ оценки эффективности лечения больных с ХСН и ДЖ при комбинированной терапии, включающей препараты железа, позволяющий объективизировать результативность такого лечения.

В главе «**Заключение**» М.П. Смирнова проводит глубокий анализ полученных результатов, сопоставляет их с данными других исследователей, дает возможную трактовку полученных результатов.

Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленным задачам, логично обоснованы, четко сформулированы, полностью вытекают из полученных данных. По результатам исследования сформулированы конкретные **практические рекомендации**.

По ходу ознакомления с диссертацией возникли замечания, которые не затрагивают принципиальных положений диссертации.

Заключение

Диссертация М.П. Смирновой на тему «Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности: клинико-лабораторные особенности, факторы риска, прогностическое значение и возможности коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы – изучение патогенеза дефицита железа у больных с ХСН и влияния железодефицита на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ХСН, повторные госпитализации и летальность таких больных, а также разработка нового более эффективного способа лечения больных с ХСНсФВ с ДЖ путем включения, в дополнение к традиционной терапии ХСН, железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор Смирнова Марина Петровна достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности
ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Терещенко Сергей Николаевич
« 23 » 04 2024 г.

Подпись профессора Терещенко Сергея Николаевича заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России,
доктор медицинских наук Скворцов Андрей Александрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
121552, г. Москва, ул. Ак. Чазова, д.15а. Тел. +7(495)150 44 19; e-mail:
info@cardioweb.ru