

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кравченко Андрея Яковлевича 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. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как осложнение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризуется высоким уровнем смертности, значительными затратами и требует внимательного амбулаторного наблюдения пациентов. Вопросам патогенеза и лечения ХСН посвящено значительное число работ. В последние годы внимание многих исследователей привлекают проблемы коморбидности у больных с ХСН. Одним из частых коморбидных состояний у пациентов с ХСН является дефицит железа (ДЖ).

Проблема железодефицита у больных с ХСН исследовалась разными авторами, однако многие вопросы, связанные с данной коморбидной патологией, остаются не изученными. Так, фактически не исследована зависимость наличия и выраженности ДЖ у больных с ХСН от фенотипа сердечной недостаточности, пола и возраста больных, функционального класса (ФК) ХСН, наличия субклинического системного воспаления. Мало изучено влияние ДЖ на функциональную активность и качество жизни больных, параметры эхокардиографии (ЭХО-КГ). Отсутствуют данные о прогностическом значении ДЖ у больных с ХСН в длительной перспективе, а в отношении факторов риска ДЖ имеются противоречия. Малоизученной проблемой терапии является лечение ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), в частности, возможности коррекции ДЖ у больных с ХСНсФВ.

Все вышеперечисленное определяет актуальность и практическую значимость работы М.П. Смирновой.

Научная новизна работы М.П. Смирновой определяется тем, что соискатель впервые изучила зависимость ДЖ у больных с ХСН от фенотипа и тяжести сердечной недостаточности, пола и возраста больных, активности системного субклинического воспаления. М.П. Смирнова впервые провела комплексное сопоставление функциональной активности больных, качества жизни, проявлений астении, депрессии, тревоги параметров ЭХО-КГ у пациентов с ХСН при наличии и отсутствии ДЖ при разных фенотипах и ФК ХСН, в группах мужчин и женщин разного возраста. Диссертантом впервые установлены предикторы долгосрочного неблагоприятного прогноза и выявлены некоторые новые факторы риска развития ДЖ.

М.П. Смирнова впервые установила возможность существенного повышения эффективности лечения железодефицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) с помощью комплексной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Теоретическая и практическая значимость исследования состоит в том, что проведенное исследование выявило некоторые механизмы, способствующие возникновению ДЖ у больных с ХСН. Помимо этого, М.П. Смирновой показано, что ДЖ у больных с ХСН оказывает существенное отрицательное влияние на клинико-функциональный статус больных, показатели крови и параметры эхокардиографии. Негативное влияние ДЖ особенно выражено у пациентов с ХСНсФВ.

Определение и учет установленных соискателем факторов риска ДЖ поможет практическим врачам оценить вероятность наличия ДЖ у больных с ХСН.

В ходе диспансерного наблюдения больных с ХСН и выявленными соискателем предикторами летального исхода (3-4 ФК ХСН, уровень Fe <12,5

мкмоль/л, КНТЖ <20%, ФВ ЛЖ <50%,) с целью улучшения прогноза целесообразно проведение коррекции ДЖ. Учет предикторов повторных госпитализаций при наличии сопутствующего ДЖ и дополнительное назначение препаратов железа к терапии ХСН может быть мерой профилактики прогрессирования ХСН у таких больных.

Доказанный соискателем положительный эффект комбинированного лечения, включающего, в дополнение к базисной терапии ХСН, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс открывает реальные перспективы повышения эффективности терапии больных с ХСНсФВ 2-3 ФК NYHA с ДЖ.

Личный вклад автора. Соискатель лично сформулировал цель и задачи исследования, определил адекватные клинические, лабораторные и функциональные методы исследования для проведения работы. М.П. Смирнова самостоятельно осуществляла набор, клиническое обследование и наблюдение пациентов в динамике, принимала участие в проведении лабораторных, биохимических исследований и эхокардиографии, с использованием полученных данных провела 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. На основании полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты работы обсуждены на различных всероссийских конгрессах и конференциях. Все результаты исследования отражены в публикациях.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в работе определяется достаточным числом обследованных больных, современными, адекватными методами исследования, современной статистической обработкой полученных результатов., что позволяет считать

полученные данные и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации достоверными и обоснованными.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели.

Структура и содержание работы. Диссертация Смирновой Марины Петровны является законченным научным трудом, написана в традиционной форме. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который включает 77 отечественных и 250 иностранных авторов. Работа изложена на 337 печатных страницах, иллюстрирована 104 таблицами и 15 рисунками.

В разделе **«Введение»** автором обоснована актуальность работы и чётко сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость работы, основные научные положения, выносимые на защиту.

Раздел **«Обзор литературы»** представляет собой подробный систематизированный анализ актуальных источников и дает возможность получить полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы – распространенности ХСН и её влиянии на прогноз, частоте встречаемости, клиническом значении и возможностям коррекции ДЖ.

Вторая глава, посвящённая описанию материала и методов исследования, демонстрирует хорошее владение автором навыками планирования исследования, получения материала, статистического анализа полученных данных. Материалы и методы соответствуют поставленной цели и способствуют успешному решению сформулированных задач.

В **3 главе** соискатель излагает результаты собственных исследований параметров обмена железа и системного воспаления у больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ в зависимости от фенотипа и тяжести ХСН, пола и возраста больных. Кроме того, в данной главе излагаются результаты изучения влияния ДЖ на клинические проявления ХСН, функциональную

активность больных, качество жизни, параметры крови и эхокардиографии при различных фенотипах и тяжести ХСН, у больных разного пола и возраста.

В 4 главе автором выполнено исследование факторов риска дефицита железа у больных с ХСН. Диссертантом установлены 7 факторов риска развития ДЖ. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа установлено совокупное влияние выделенных факторов на вероятность развития ДЖ.

С помощью факторного анализа диссертант выявил 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 симптомокомплекса ДЖ у больных с ХСН. Вместе с тем, переменные, характеризующие этот симптомокомплекс, при разных факторах риска развития ДЖ, имеют отличия.

Многомерный логистический регрессионный анализ 4 моделей, включающих установленные факторы риска ДЖ и выделенные при факторном анализе предикторы и последующий ROC-анализ изученных моделей позволил установить, что на начальном этапе для прогноза вероятности развития ДЖ целесообразно ориентироваться на клинические показатели, а для точного определения необходимо использовать вторую модель, включающую показатели крови и параметры обмена железа.

В 5 главе представлены результаты исследования прогностического значения наличия ДЖ у больных с ХСН. Установлено, что у пациентов с ХСН с ДЖ летальность достоверно выше, чем у больных без ДЖ. Помимо этого, при наличии ДЖ достоверно большая часть пациентов имеет повторные госпитализации в течение 1 года наблюдения, по сравнению с больными без ДЖ. Диссертантом установлены предикторы летального исхода и повторной госпитализации в течение 3 и 5 лет, в число которых, помимо показателей, характеризующих тяжесть ХСН, входят уровень железа $< 12,5$ мкмоль/л и коэффициент насыщения трансферрина железом $< 20\%$.

В 6 главе приведены результаты изучения эффективности комплексной терапии больных с ХСНсФВ 2-3 ФК NYHA с ДЖ, включающей, в дополнение к традиционному лечению, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Установлено, 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 сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии. М.П. Смирнова разработала и запатентовала новый оригинальный способ оценки эффективности лечения больных с ХСН с ДЖ комбинированной терапией, включающей препарат железа.

В главе "**Заключение**" соискатель анализирует полученные данные, сопоставляет их с литературными данными, представляет объяснение возможных механизмов негативного влияния ДЖ у больных с ХСН.

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

При знакомстве с текстом диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как была рассчитана достаточность объема выборки группы пациентов, получавших терапию препаратом железа?
2. Учитывалось ли влияние на течение ХСН, кроме дефицита железа, индивидуальных особенностей терапии пациентов с ХСН на протяжении 5 лет?

Существенных замечаний по оформлению и содержанию работы Смирновой Марины Петровны нет. В тексте диссертации присутствуют ряд опечаток, которые не носят принципиального характера и не умаляют ценности работы в целом.

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 факторов риска и механизмов развития ДЖ у больных с ХСН, влияние ДЖ на клиническо-лабораторные и эхокардиографические проявления ХСН и прогноз, а также разработка нового способа терапии больных с ХСНсФВ 2-3 ФК NYHA с ДЖ путем включения в комбинированную терапию 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:

Профессор кафедры факультетской терапии
ФГБУ ВО ВМГУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Кравченко Андрей Яковлевич
« 19 » 04 2024 г.

Подпись профессора Кравченко Андрея Яковлевича заверяю:

Начальник Управления кадров
ФГБУ ВО ВМГУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
Скорынин Сергей Иванович



ФГБУ ВО ВМГУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
+7(473) 259-89-90; mail@vmngmu.ru