

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Лариной Веры Николаевны 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

Одним из наиболее частых осложнений болезней сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Число пациентов с ХСН неуклонно увеличивается. В последние годы актуальной клинической проблемой стала ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), на долю которой приходится до половины всех случаев ХСН. Для данного фенотипа ХСН характерна полиморбидность, а одним из частых сопутствующих состояний у лиц с ХСН является дефицит железа (ДЖ), встречаемость которого достигает 50-80% независимо от наличия анемии. Несмотря на то, что в клинической практике ДЖ при ХСН встречается достаточно часто и оказывает несомненное отрицательное воздействие на течение заболевания, только в последние годы этой проблеме стали уделять достаточное внимание. Накоплено большое количество данных о негативном влиянии на течение и прогноз при ХСН как анемии, так и дефицита железа, как клинически явного, так и латентного. Важно отметить, что ДЖ ассоциируется с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, снижением качества жизни и физической активности, повышением функционального класса (ФК) ХСН, увеличением числа повторных госпитализаций, а также ухудшением выживаемости пациентов с ХСН.

Результаты исследований с использованием препаратов, стимулирующих

эритропоз, неоднозначны. В настоящее время нет утвержденных стандартов диагностики и лечения анемии и дефицита железа у пациентов с ХСН. В связи с этим задачи, касающиеся лечения ДЖ при ХСН, все чаще ставятся в мировой медицинской практике. Осторожность в этом вопросе связана с тем, что исследования, в которых предпринимались попытки коррекции ДЖ, достаточно небольшие по объему, короткие по времени и разные по дизайну. В настоящее время не существует принятых стандартов, когда начинать и прекращать лечение и какие показатели обмена железа являются целевыми. Последнее положение представляется особенно важным, так как отсутствие внятного ответа на этот вопрос приводит к пассивности практикующих врачей.

Вместе с тем, многие вопросы данной проблемы остаются не исследованными. Так, не изучены особенности обмена железа и активность системного воспаления в зависимости от тяжести ХСН, пола и возраста пациентов с ХСН. Не исследована связь клинических проявлений ХСН, лабораторных эхокардиографических (ЭХО-КГ) параметров с показателями обмена железа и субклинического воспаления. В литературе отсутствуют данные о прогностическом значении ДЖ при ХСН в длительной перспективе, имеются противоречия относительно факторов риска ДЖ у пациентов с ХСН. Практически не изученным является вопрос терапии пациентов с ХСНсФВ и ДЖ. Все вышеперечисленное определяет своевременность и актуальность диссертационной работы М.П. Смирновой.

### **Научная новизна работы**

Научная новизна работы обусловлена тем, что на основании проведенного комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования установлены особенности обмена железа у мужчин и женщин с ХСН разной тяжести и разными фенотипами. Показано, что встречаемость железодефицита у пациентов с ХСН, длительностью в среднем 5 лет, достигает 72,4%.

Выявлено, что повышение таких провоспалительных маркеров, как вчСРБ, гепсидин, интерлейкин-6, а также эритропоэтина и NT-proBNP статистически значимо чаще выявлялось в группе пациентов с ХСН и сопутствующим ДЖ, а при

увеличении функционального класса ХСН отмечено их прогрессирующее нарастание.

Сопоставление исследованных показателей в группах пациентов с ДЖ и без ДЖ показало, что при сопутствующем ДЖ снижается функциональная активность и качество жизни, увеличивается выраженность клинических проявлений, астении, тревоги и депрессии. Автором получены новые данные о факторах, повышающих вероятность развития ДЖ у пациентов с ХСН, включающие пожилой возраст (72,1 года), III-IV ФК ХСН, повышенный уровень гепсидина, длительный стаж ГБ (11,9 лет) и СД 2 типа (5,9 лет), прием в течение более года ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и пероральных антикоагулянтов. Установлены предикторы летального исхода и повторных госпитализаций у пациентов с ХСН в течение 3-х лет (III-IV ФК ХСН, концентрация железа сыворотки крови менее 12,5 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина железом менее 20%) и 5-ти лет (показатели обмена железа и ФВ ЛЖ менее 50%), что позволило дополнить современные представления о течении ХСН.

Существенно, что диссертантом впервые изучена эффективность железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в составе комплексной терапии пациентов с ХСНсФВ с ДЖ и показано, что такое лечение улучшает показатели обмена железа, уменьшает клинические проявления ХСН, повышает физическую работоспособность и качество жизни. Следует отметить ещё существенный результат работы: положительный эффект препарата железа сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В диссертационном исследовании автором проанализированы и определены особенности обмена железа и их связь с активацией системного воспаления, тяжестью сердечной недостаточности, а также полом, возрастом и фенотипом ХСН. Результаты работы убедительно показали, что ДЖ у пациентов с ХСН оказывает существенное отрицательное влияние на клинические проявления, функциональную активность, качество жизни и увеличивает нарушения

показателей крови и параметров эхокардиографии, особенно в подгруппах пациентов мужского пола, в возрастной группе моложе 75 лет, а также при ХСН с сохраненной ФВ.

Несомненна и практическая значимость данного исследования, которая отражена в обоснованных рекомендациях. Определение выявленных факторов риска ДЖ поможет прогнозировать вероятность его наличия у пациентов с ХСН.

Установленные предикторы летальности позволят планировать профилактические мероприятия при диспансерном наблюдении и будут полезны для оценки и улучшения прогноза.

Результаты комбинированной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению ХСН, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, позволяют рекомендовать его использование у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ как новый метод повышения эффективности терапии. Это является важным разделом работы с практической точки зрения.

#### **Личный вклад автора**

Соискателем четко сформулированы цель и задачи исследования, выбраны адекватные клинико-лабораторные и функциональные методы исследования для выполнения работы.

Диссертант самостоятельно осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов, участвовал в проведении лабораторных, биохимических исследований и эхокардиографии. Автором 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. На основании полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты работы обсуждены на всероссийских конгрессах и конференциях, отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

## **Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций**

В работе достаточное число обследованных (294 пациентов с ХСН разных фенотипов и тяжести), а также современные, адекватные методы исследования и статистической обработки полученных результатов. Все вышеперечисленное позволяет считать полученные данные и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели.

### **Структура и содержание диссертации**

Работа построена по традиционному типу 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. Диссертация изложена на 337 страницах. Работа содержит 104 таблицы и 15 рисунков.

Во введении автор обосновывает необходимость выполнения исследования, формулирует цель и задачи, научную новизну и практическую значимость работы, приводит основные положения, выносимые на защиту.

**Обзор литературы** изложен на 38 страницах, содержит 327 литературных источников, в том числе 77 отечественных и 250 иностранных авторов. В нем подробно освещаются такие вопросы проблемы ХСН, как распространенность, снижение качества жизни, необходимость госпитализаций, неблагоприятный прогноз, а также излагаются современные данные о распространенности, клиническом значении и лечении анемии и дефицита железа у пациентов с ХСН.

Во **второй главе** представлена клиническая характеристика обследованных пациентов, критерии включения/не включения в исследование, описание клинических, лабораторных, функциональных методов исследования и методология использования сахарата железа для лечения пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса и ДЖ.

В **третьей главе** диссертант излагает результаты собственных исследований параметров обмена железа и системного воспаления у больных

ХСН с ДЖ и без ДЖ при разной тяжести и разном фенотипе сердечной недостаточности, у мужчин и женщин разного возраста. Выявлена связь дефицита железа с субклиническим системным воспалением, тяжестью ХСН, женским полом и возрастом 75 лет и старше. Помимо этого, в данной главе излагаются результаты исследования влияния ДЖ на клинические проявления ХСН, функциональную активность и качество жизни пациентов, показатели крови и параметры эхокардиографии при разной тяжести сердечной недостаточности, у лиц разного пола и возраста с различными фенотипами ХСН.

В **четвертой главе** излагаются результаты исследования факторов риска развития дефицита железа у пациентов с ХСН. Выявлено, что факторами риска ДЖ у пациентов с ХСН являются возраст, 3-4 ФК ХСН NYHA, повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза ГБ, длительность СД2, прием препаратов групп ИАПФ и НОАК более 1 года. 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 ЭХО-КГ изменений, имеющих статистически значимые связи с наличием ДЖ у пациентов с ХСН. При разных факторах риска развития ДЖ симптомокомплекс, характеризующий это состояние, представлен разными переменными.

Многомерный логистический регрессионный анализ 4 моделей, включающих установленные факторы риска ДЖ и выделенные при факторном анализе предикторы, и последующий ROC-анализ изученных моделей установили, 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 **пятой главе** представлены результаты оценки влияния ДЖ на частоту летальных исходов и повторных госпитализаций у пациентов с ХСН. Выявлено, что при наличии ДЖ летальность пациентов с ХСН в течение 3 и 5 лет значимо

выше, а время выживания - меньше, чем у пациентов без ДЖ. Диссертантом установлены предикторы летального исхода за 3 года и 5 лет, в число которых входит уровень железа  $< 12,5$  мкмоль/л и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ)  $< 20\%$ .

В исследовании выявлено, что при наличии ДЖ большая доля пациентов имела повторные госпитализации в течение 1 года, по сравнению с пациентами без ДЖ. Установлены предикторы повторных госпитализаций больных с ХСН в течение 3 и 5 лет, в число которых, наряду с клиническими, лабораторными и эхокардиографическими показателями входят также уровень железа  $< 12,5$  мкмоль/л и КНТЖ  $< 20\%$ .

**Шестая глава** посвящена изучению эффективности комплексной терапии пациентов с ХСНсФВ, включающей, в дополнение к традиционному лечению, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Установлено, что данная терапия значительно повышает эффективность лечения таких пациентов, что проявляется улучшением показателей обмена железа, уменьшением клинических проявлений ХСН и повышением физической работоспособности и качества жизни. Положительный эффект препарата железа сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии. Диссертантом разработан принципиально новый способ оценки эффективности лечения железодефицитных больных с ХСН комплексной терапией, включающей сахарозу железа, на который получен патент.

В главе **«Заключение»** соискатель проводит анализ полученных результатов, сопоставляет их с литературными данными, дает объяснение возможных механизмов негативного влияния ДЖ у пациентов с ХСН.

С учетом сопоставления полученных данных с существующими литературными источниками, целесообразно было представить данную главу как «обсуждение», а в разделе «заключение» изложить свой взгляд на итоги выполненной работы в целом.

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

практические рекомендации.

Автореферат диссертационного исследования оформлен в соответствии с государственным стандартом – ГОСТ Р 7.0.11-2011, полностью отражает основные положения выполненной работы.

По материалам диссертации опубликовано 66 научных работ, отражающих основные положения диссертации, в том числе 11 статей в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 1 патент на изобретение.

По содержанию и оформлению диссертационной работы Смирновой М.П. принципиальных замечаний нет. С учетом высокой научной ценности диссертационной работы, хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующему вопросу:

На сегодняшний день рассматривается обоснованное наблюдение за параметрами обмена железа у всех пациентов с ХСН, независимо от уровня гемоглобина. С учётом полученных Вами результатов, какие дополнительные рекомендации по тактике ведения пациентов с ХСН возможно предложить врачам первичного звена здравоохранения?

Могли бы Вы охарактеризовать перспективы дальнейшей разработки темы исследования?

### **Заключение**

Диссертация Смирновой Марины Петровны «Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности: клинико-лабораторные особенности, факторы риска, прогностическое значение и возможности коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы дефицита железа у больных с ХСН – установление факторов риска дефицита железа у больных с сердечной недостаточностью и значения ДЖ для усугубления клинического состояния, функциональных возможностей и прогноза у больных с ХСН, а также разработка нового способа



коррекции данных нарушений у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса путем включения в комбинированную терапию железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, что имеет существенное значение для специальности Внутренние болезни.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Смирнова Марина Петровна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**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, профессор

Ларина Вера Николаевна

«25» 04 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лариной В.Н. заверяю

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес организации: 117513, г. Москва, Островитянова, д. 1, стр. 6. Телефон: 8(495) 434-22-66, Адрес электронной почты: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)  
Сайт организации: <https://rsmu.ru>