

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины»
Минздрава России
Доктор медицинских наук,
профессор
Крихели Наталья Ильинична



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Смирновой Марины Петровны на тему «Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности: клиничко-лабораторные особенности, факторы риска, прогностическое значение и возможности коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа Смирновой Марины Петровны посвящена актуальной проблеме современной медицины - дефиците железа при хронической сердечной недостаточности (ХСН), в частности, клиничко-лабораторным особенностям, факторам риска, прогностическому значению и возможностям его коррекции.

ХСН – частое осложнение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХСН, её распространенность, особенно, ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) продолжает увеличиваться. Частой сопутствующей патологией у больных с ХСН является дефицит железа (ДЖ), который диагностируется

примерно у половины пациентов со стабильной ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия анемии.

ДЖ приводит к ухудшению работоспособности сердечной и скелетных мышц, что приводит к нарастанию симптомов сердечной недостаточности, увеличению функционального класса (ФК) ХСН, числа госпитализаций, снижению качества жизни и физической активности, а также ухудшению выживаемости пациентов с ХСН.

Несмотря на актуальность данной проблемы, многие вопросы железодефицита у больных с ХСН остаются не исследованными. Практически не изучены особенности обмена железа и их взаимосвязь с системным воспалением при и фенотипах ХСН, у пациентов различных возрастных групп, клиническими проявлениями ХСН разного ФК и параметрами эхокардиографии (ЭхоКГ). Недостаточно исследовано прогностическое значение ДЖ у больных с ХСН при средне- и долгосрочном наблюдении. Актуальным представляется изучение факторов риска ДЖ у больных с ХСН. В литературе отсутствуют данные об эффективности лечения больных ХСН с сохраненной фракцией выброса терапией, включающей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (венофер).

Таким образом, дефицит железа у больных хронической сердечной недостаточностью является сложной междисциплинарной проблемой, имеющей большое клиническое значение, в этой связи актуальность темы диссертационного исследования Смирновой Марины Петровны не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

В диссертации М.П. Смирновой впервые проведено комплексное исследование особенностей обмена железа и показателей системного воспаления у больных с ХСН разных фенотипов и тяжести, у мужчин и женщин разного возраста при наличии и отсутствии ДЖ. Выявлена связь нарушений обмена железа с субклиническим системным воспалением.

Выполненное диссертантом сопоставление исследованных показателей в группах больных с ДЖ и без ДЖ показало, что ДЖ у больных с ХСН снижает функциональную активность и качество жизни, увеличивает выраженность клинических проявлений, астении, тревоги и депрессии, способствует большему снижению уровня гемоглобина, гематокрита по сравнению с пациентами без ДЖ при аналогичных стадиях и ФК. Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола, в возрастной группе до 75 лет, а также при ХСНсФВ. ДЖ сопровождается отрицательной динамикой показателей внутрисердечной гемодинамики, снижением систолической и диастолической функции левого желудочка.

У пациентов с ХСН впервые установлены факторы риска развития ДЖ, такие как повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета 2 типа (СД2), прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) более 1 года и пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Кроме того, в диссертации определены предикторы госпитализаций и летального исхода у больных с ХСН в течение 3 и 5 лет.

Диссертантом впервые изучена эффективность сахарозы железа в составе комплексной терапии больных с ХСНсФВ с ДЖ. Установлено, что предложенный способ лечения приводит к улучшению показателей обмена железа, уменьшению клинических проявлений ХСН, повышению физической работоспособности и качества жизни, при этом эффект применения препарата железа сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Смирновой Марины Петровны выполнялась в рамках основных направлений научной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность научных исследований, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Смирновой Марины Петровны отличается четким планированием и высоким методическим уровнем ее выполнения. Значительное количество клинических наблюдений позволило получить и проанализировать достаточный объем фактического материала. При выполнении работы использовались современные методы исследования.

Сформулированные автором научные положения, выводы и рекомендации основываются на корректном статистическом анализе значительного объема полученных результатов исследования, полностью соответствуя цели и задачам диссертационной работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертация Смирновой Марины Петровны представляет несомненный интерес для науки и практического здравоохранения. Результаты выполненного диссертационного исследования следует оценить, как решение актуальной научной проблемы, что сопровождалось улучшением диагностики и повышением эффективности лечения пациентов с дефицитом железа на фоне хронической сердечной недостаточности.

В ходе проведенного исследования выделены особенности нарушений обмена железа и их связь с активацией системного субклинического воспаления у больных с ХСН в зависимости от тяжести и фенотипа, пола и возраста. Результаты работы демонстрируют выраженное негативное влияние ДЖ на функциональную активность и КЖ, способствующего нарастанию клинических проявлений, астении, тревоги и депрессии, усугублению нарушений некоторых показателей крови и ухудшению параметров ЭхоКГ, особенно выраженных в подгруппах пациентов мужского пола, в возрасте до 75 лет, а также при ХСНсФВ.

Определение выявленных диссертантом факторов риска ДЖ поможет предупреждать развитие клинических проявлений ДЖ у больных с ХСН.

Предикторы повторных госпитализаций за 3 и 5 лет, установленные соискателем, позволят планировать профилактические мероприятия при диспансерном наблюдении для уменьшения риска декомпенсации ХСН, а выявленные предикторы летального исхода за 3 года и 5 лет будут полезны для оценки и улучшения прогноза этой тяжелой категории больных.

Результаты комбинированной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению ХСНсФВ, сахарозу железа, позволяют рекомендовать использовать венофер у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ как новый эффективный метод повышения эффективности терапии данных больных.

Полученные новые научные данные вносят определенный вклад в понимание патогенеза заболевания, в улучшение диагностики и результатов лечения ХСН.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты свидетельствуют о высокой практической значимости проведенного исследования.

Практические рекомендации, приведенные в соответствующем разделе диссертации, конкретны, логичны и соответствуют полученным результатам. Эти рекомендации могут быть полезны в реальной клинической практике как врачам первичного звена здравоохранения, так и узким специалистам.

Полученные автором данные могут быть рекомендованы для включения в учебные программы терапевтических дисциплин высших медицинских учебных заведений, в том числе последипломного образования.

Личный вклад автора

Диссертантом выбрано направление исследования, проведен анализ литературы, определены цель и задачи работы, разработан дизайн исследования. Соискатель осуществляла набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом, участвовала в проведении лабораторных, биохимических исследований и эхокардиографии.

Была разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Проведен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica и MedCalc, включая методы параметрического и непараметрического анализа, корреляционный анализ, факторный анализ, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ.

По результатам подробного анализа и обсуждения полученных данных 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%.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Смирновой Марины Петровны имеют высокую степень достоверности и обоснованности. Это определяется достаточным количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования и детальной статистической обработкой полученных данных. При проведении исследования использованы сертифицированные приборы. Выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, последовательны, вытекают из существа исследования и полученных результатов, отражают основные результаты работы.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Смирновой Марины Петровны изложена на 337 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 327 литературных источников, в том числе 77 отечественных и 250 иностранных авторов, а также 3 приложений. Работа содержит 104 таблицы и 15 рисунков.

Во введении автор продемонстрировал недостаточную степень разработанности вопроса и обосновал актуальность темы исследования, четко определил цель и задачи исследования, научную новизну, методологию исследования и практическую значимость работы, представил основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно излагается современное состояние проблемы ХСН: распространенность и прогностическое влияние, проблемы коморбидности у больных с ХСН, причины и клиническое значение анемии и дефицита железа при ХСН, способы их коррекции.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, использованные автором при проведении диссертационного исследования, представлен дизайн исследования по лечению больных с ХСНсФВ с ДЖ комбинированной терапией, включающей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, описаны методы статистической обработки данных.

В 1 разделе 3 главы изложены результаты собственных исследований показателей 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 приведены результаты изучения влияния дефицита железа на клинические проявления ХСН, функциональную активность больных, выраженность астении, тревоги, депрессии, качество жизни, параметры крови и ЭХО-КГ при разных ФК и фенотипах ХСН, у пациентов различных гендерных и возрастных групп.

В 4 главе приводятся результаты исследования факторов риска дефицита железа у больных с ХСН. Установленная в ходе факторного анализа совокупность клинических, лабораторных, биохимических и эхокардиографических изменений, имеющих достоверные связи с наличием ДЖ у больных с ХСН является характеристикой симптомокомплекса ДЖ у больных с ХСН.

В 5 главе представлены результаты исследования частоты летальных исходов и повторных госпитализаций у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ. Соискателем установлено, что при наличии ДЖ летальность пациентов с ХСН за 3 и 5 лет достоверно выше, а время выживания меньше, чем у обследованных без сопутствующего ДЖ. Кроме того, в исследовании установлены предикторы летального исхода и повторных госпитализаций за 3 года и 5 лет.

В 6 главе изложены результаты изучения эффективности лечения больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) с сопутствующим ДЖ при добавлении к традиционной терапии железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Установлено, что при дополнительном назначении препарата железа отмечается достоверное улучшение показателей обмена железа, уменьшение клинических проявлений ХСН, выраженности астении, тревоги и депрессии, а также повышение физической работоспособности и качества жизни больных. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии. Соискателем предложен и запатентован оригинальный способ оценки эффективности лечения больных с ХСН и ДЖ при комбинированной терапии, включающей препараты железа, способствующий объективизации результатов проведенного лечения.

В главе "Заключение" М.П. Смирнова проводит разносторонний анализ полученных результатов и представляет их возможную трактовку в сопоставлении с данными других исследователей.

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

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в традиционном стиле согласно нормативным документам. Изложенные в нем материалы полностью

соответствуют существу исследования и раскрывают содержание диссертационной работы. Замечаний по содержанию автореферата и его оформлению нет.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования представлены в 64 научных работах, полностью отражающих содержание диссертации, 14 из которых – в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 3 – в изданиях, индексируемых в Международной базе данных Scopus/Web of Sciences, получен 1 патент РФ на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Заключение

Таким образом, диссертация Смирновой Марины Петровны на тему «Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности: клинико-лабораторные особенности, факторы риска, прогностическое значение и возможности коррекции» является законченным научным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная и актуальная научная и клиническая проблема внутренних болезней – повышение эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью на основании изучения гендерных, фенотипических и возрастных особенностей, роли системного воспаления, факторов риска, клинического и прогностического значения дефицита железа и разработки нового способа его коррекции.

По актуальности, научной новизне и научно-практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор, Смирнова Марина Петровна, заслуживает

присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв принят на совместном заседании кафедры госпитальной терапии
№1 лечебного факультета ФГБОУ ВО РУМ Минздрава России, протокол №
10 от 24 апреля 2024 г.

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии №1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО Российского университета
медицины Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

«25» апреля 2024 г.



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РОСУНИМЕД
Минздрава России),
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, дом 4.;
Тел. +7 (495) 609-67-00; e-mail: info@rosunimed.ru