

ОТЗЫВ

**официального оппонента профессора кафедры факультетской педиатрии
ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
д.м.н., доцента Казюковой Тамары Васильевны на диссертацию Лебедева
Вячеслава Вячеславовича на тему «Сравнительная эффективность и
безопасность железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II)
при лечении железодефицитной анемии у детей», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.21 – Педиатрия**

Актуальность темы диссертационного исследования. Работа посвящена важной проблеме педиатрии – поиску безопасных и эффективных методов лечения железодефицитной анемии у детей.

Железодефицитные состояния (ЖДС) широко распространены во всем мире, особенно среди детей до 5 лет, беременных и женщин фертильного возраста, оказывая негативное воздействие на функционирование органов и систем. Особенно неблагоприятное влияние дефицит железа (ДЖ) оказывает на когнитивное развитие детей.

Основу профилактики и лечения ЖДС составляют пероральные препараты железа. На современном этапе используют ферропрепараты, различающиеся по дозировке, составу, химическому состоянию железа (форма Fe^{2+} или Fe^{3+}), имеют разную биодоступность, эффективность, частоту побочных/нежелательных эффектов и стоимость курса лечения.

Количество работ отечественных авторов, посвящённых сравнительной эффективности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у детей, ограничено. Анализ публикаций по этой тематике свидетельствует о противоречивости данных по сравнительной эффективности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у детей и подростков с дефицитом железа. Окончательно не решён вопрос о сравнительной токсичности препаратов на основе Fe^{2+} и Fe^{3+} .

В связи с этим научное исследование Лебедева В.В., направленное на решение проблемы выбора оптимального препарата для лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у детей, с учётом полученных данных о

сравнительной эффективности и токсичности применяемых пероральных препаратов железа, несомненно, является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Исследование проведено на высоком методологическом уровне. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы полностью обоснованы, базируются на результатах проведенного исследования, согласуются с известными положениями и теориями, не противоречат известным научным фактам. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается успешным внедрением результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс, что подкреплено соответствующими актами о внедрении.

Основные положения работы представлены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях. По материалам и данным, полученным в ходе диссертационного исследования, опубликовано 13 научных статей, 5 (пять) из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, и одно методическое пособие для врачей. Полученные научные результаты, положения и выводы диссертации полностью изложены в опубликованных научных статьях и научно-практическом пособии.

Достоверность и новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования обеспечивается достаточным числом наблюдений, применением современных статистических методов обработки материала.

Работа Лебедева Вячеслава Вячеславовича, состоящая из двух этапов, включает анализ большого клинического материала. На I этапе проведен ретроспективный анализ результатов обследования (гемограмма и ФС) 260 детей и подростков от 1 года до 15 лет, на II этапе выполнено рандомизированное проспективное исследование, в которое вошли 62 ребенка в

возрасте от 6 мес. до 17 лет с подтверждённым диагнозом ЖДА. Используются современные методы обследования, позволяющие получить качественные результаты, соответствующие масштабу решаемой автором проблемы.

Статистическая обработка проведена с помощью современных программ, что позволило обеспечить объективность и значимость оценки результатов исследования в разных группах обследованных пациентов.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования получены данные о распространённости ЖДА и ЛДЖ у детей и подростков г. Рязани и Рязанской области. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков г. Рязани и Рязанской области соответственно. ЖДА выявлена у 7,4% и 10,8% детей соответственно. Впервые токсичность препаратов железа оценивалась методом комплексной оценки содержания продуктов окислительно модифицированных белков (ОМБ) в биологических жидкостях. Определяли количественные и качественные показатели окислительно модифицированных белков, а также резервно-адаптационного потенциала на фоне лечения ЖДА пероральными формами ГПК железа (III) и сульфата железа (II). Показана более высокая антианемическая эффективность сульфата железа (II), но при этом и его более высокая токсичность, по сравнению с железом (III) гидроксид полимальтозатом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования было установлено, что ЖДС широко распространены среди детей г. Рязани и Рязанской области. Получены данные по сравнительной эффективности Fe^{2+} и Fe^{3+} пероральных препаратов железа. Препараты из обеих групп оказались эффективными при лечении ЖДА у детей (увеличение Hb на 10 и более г/л через 1 месяц терапии). Однако препарат железа (II) сульфата показал более высокую эффективность на основании анализа полученных данных Hb по сравнению с ГПК железа (III): $115,35 \pm 9,47$ г/л против $106,52 \pm 12,30$ г/л ($p=0,008$) через 1 месяц терапии и $124,80 \pm 10,97$ г/л в группе

сульфата железа (II) против $116,83 \pm 10,15$ г/л в группе ГПК (III) ($p=0,019$) через 2 месяца терапии. Через 3 месяца лечения статистически значимых отличий отмечено не было: $130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$).

В результате приёма препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} были выявлены статистически значимые различия по числу нежелательных явлений (НЯ): у 48,4% пациентов, принимавших сульфат железа (II), и у 16,13% пациентов, получавших ГПК железа (III), $p=0,0053$. Помимо подсчёта общего количества НЯ, возникших на фоне приёма пероральных препаратов железа, получены данные о степени выраженности «окислительного стресса», оценён риск развития НЯ с помощью комплексной оценки продуктов окислительно модифицированных белков.

Полученные данные по сравнительной эффективности и токсичности препаратов сульфата железа (II) и ГПК железа (III) могут помочь практическим врачам оценить степень риска НЯ и выбрать оптимальный ферропрепарат для стартовой терапии ЖДА у детей.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом и качества ее оформления. Диссертация представляет собой полностью завершенный труд, написанный по традиционному плану, изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 162 источника зарубежных и отечественных авторов, двух приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 34 рисунками и 30 таблицами.

Автором подробно изложена актуальность изучаемой проблемы, четко сформулированы научные положения, выносимые на защиту, новизна и практическая значимость работы.

Глава первая посвящена обзору данных литературы за 1979 – 2020 гг. (глубина проработки 41 год), где проанализированы теоретические вопросы о распространенности ЖДС, факторах риска их развития у детей, современные

представления о механизмах обмена железа. Важным разделом обзора литературы является описание современных методов диагностики, лечения и контроля эффективности терапии ЖДС у детей.

Во второй главе, посвященной методологии и методам исследования, подробно описан дизайн исследования, использованные в работе статистические методы анализа данных. Замечаний по второй главе нет.

В третьей главе собственных исследований представлены результаты ретроспективного анализа распространённости ЖДА и ЛДЖ у детей. Автором подтверждён факт высокой встречаемости ЖДС на территории г. Рязани и Рязанской области. Отражен анализ основных клинико-anamнестических данных детей с ЖДА, включённых в исследование. Получены результаты по сравнительной эффективности препаратов сульфата железа (II) и ГПК железа (III) при лечении ЖДА. Оба препарата оказались эффективными в лечении ЖДА у детей - через 1 месяц терапии прирост концентрации Hb составил 10 г/л и более. Однако время, затраченное на восстановление основных гематологических показателей, оказалось более длительным при использовании ГПК железа (III), а средняя концентрация ферритина сыворотки (ФС) при использовании железа (II) сульфата была выше, чем у детей, принимавших железа (III) ГПК. Количество НЯ, наблюдаемых в ходе исследования, подтвердило данные зарубежных и отечественных исследователей при использовании разных ферропрепаратов. Впервые оценён риск развития НЯ с помощью метода комплексной оценки содержания продуктов ОМБ. Препарат железа (II) сульфата оказывает более выраженное токсическое действие, вызывая большее количество НЯ со стороны ЖКТ. Анализ результатов показал, что токсичность препаратов на основе железа (II) сульфата оказалась выше препаратов на основе ГПК железа (III). Однако резкое повышение количества продуктов ОМБ при приёме препарата железа (II) сульфата является кратковременным и нормализуется при дальнейшем приёме. Таким образом, высокая эффективность сульфата железа (II) по способности восстанавливать запасы железа в депо, но при этом более высокая его токсичность по сравнению

с ГПК железа (III), выявленные по результатам оценки НЯ и продуктов ОМБ, при относительно одинаковой способности повышать концентрацию Нв через 3 месяца терапии, позволяет рекомендовать препараты ГПК железа (III) как более предпочтительные при лечении ЖДА у детей. Глава наглядно иллюстрирована таблицами и схемами, благодаря чему результаты анализа результатов исследования легко воспринимаются.

В заключительной главе автором подведены итоги проведенного исследования, результатов работы и их значимость для науки и клинической практики, сформулированы логичные выводы на основании данных, полученных в ходе диссертационной работы. Оформление и содержание заключения не вызывает возражений.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТа. Диссертация написана литературным языком, изложение научное, имеются стилистические и терминологические неточности, не искажающие смысл содержания.

Принципиальных замечаний по дизайну исследования, объему клинического материала, лабораторному обследованию, полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям нет.

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание и имеет все необходимые разделы, в том числе такие важные разделы, как положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Лебедева Вячеслава Вячеславовича на тему «Сравнительная эффективность и безопасность железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) при лечении железодефицитной анемии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия представляет собой законченную научно-квалификационную работу.

В работе содержится новое решение актуальной научной проблемы современной педиатрии относительно выбора эффективного и безопасного ферропрепарата для лечения ЖДА у детей, основанное на оценке процессов окислительно модифицированных белков.

Таким образом, по своей актуальности, новизне, объему и уровню проведенных исследований, практической значимости полученных результатов и их достоверности, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426), а её автор – Лебедев Вячеслав Вячеславович заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской педиатрии ПФ
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
д.м.н., доцент

Казюкова Тамара Васильевна

Подпись доктора медицинских наук Казюковой Т.В. удостоверяю:

Ученый секретарь

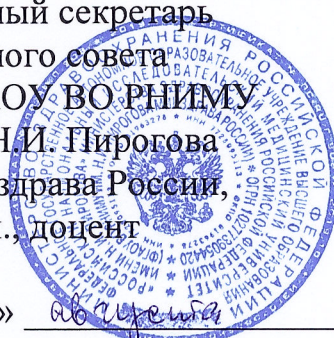
Ученого совета

ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова

Минздрава России,

к.м.н., доцент



Демина О.М.

« 26 » августа 2022 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1;
Электронная почта: rsmu@rsmu.ru