

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Румянцева Сергея Александровича 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 при железодефицитной анемии у детей.

Железодефицитные состояния имеют высокую распространенность среди детей, оказывая крайне негативное действие на функционирование многих органов и тканей. Особенно неблагоприятное влияние дефицит железа оказывает на когнитивное развитие детей.

Пероральные препараты железа составляют основу профилактики и лечения железодефицитных состояний. Для терапии дефицита железа на современном этапе используют железосодержащие препараты, которые различаются по дозировке, составу, химическому состоянию железа (форма Fe^{2+} или Fe^{3+}), а также имеют различную биодоступность, эффективность, частоту побочных 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 пациентов с дефицитом железа. Окончательно не решён вопрос и о сравнительной токсичности препаратов на основе Fe^{2+} и Fe^{3+} .

В связи с этим, актуальность работы Лебедева В. В., направленной на решение проблемы выбора стартового препарата для лечения

железодефицитной анемии у детей, с учётом полученных данных о их сравнительной эффективности и токсичности, является несомненно актуальной и своевременной.

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 друг другу и известным данным. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается успешным внедрением результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс, подкреплённая 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 работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, а также 1 пособие для врачей. В опубликованных работах полученные научные результаты, положения и выводы диссертации изложены полностью.

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 выполнена на большом клиническом материале: в первой части работы (скрининг ЖДА и ЛДЖ) участвовало 260 детей, во второй части работы - 62 ребёнка, с подтверждённым диагнозом ЖДА. Используются современные методы клинико-лабораторного

обследования, позволяющие получить качественные результаты, соответствующие масштабу решаемой автором проблемы.

Статистическая обработка проведена с помощью современных программ, что позволило обеспечить объективность и достоверность оценки результатов исследования.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования были получены данные о распространённости ЖДА и ЛДЖ у детей и подростков города Рязани и Рязанской области. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков города 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 ОМБ в биологических жидкостях. Определяли количественные и качественные показатели окислительно модифицированных белков, а также резервно-адаптационного потенциала на фоне лечения ЖДА пероральными формами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфатом железа (II). Показана более высокая эффективность и более высокая токсичность сульфата железа (II) 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 железодефицитные состояния широко распространены среди детей города 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 Нб на 10 и более г/л по истечении месяца лечения). Однако, препарат сульфата железа (II) показал более высокую эффективность на основании анализа полученных данных Нб 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 достоверно 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 в количестве НЯ (НЯ были выявлены у 48,4% пациентов, принимавших сульфат железа (II) и у 16,13% пациентов, получивших ГПК железа (III) $p=0,0053$). Помимо подсчёта общего количества НЯ, получены данные о степени выраженности «окислительного стресса», а также оценён риск возможных НЯ с помощью комплексной оценки содержания продуктов ОМБ на фоне приёма пероральных препаратов железа.

Полученные данные по сравнительной эффективности и токсичности препаратов сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата помогут практикующим врачам оценить степень риска появлений НЯ и окажут помощь в вопросе выбора препарата для стартовой терапии ЖДА у детей.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом и качества ее оформления. Диссертация представляет собой полностью завершённый 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, включающих 162 источник 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.

Обзор литературы освещает интересные теоретические данные о распространенности железодефицитных состояний, факторах риска их возникновения, современные представления о механизмах обмена железа в

организме. Особенно важные разделы обзора литературы подробное описание современных методов диагностики, лечения и контроля эффективности терапии железодефицитных состояний у детей.

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

В третьей главе собственных исследований представлены результаты ретроспективного анализа распространённости ЖДА и ЛДЖ у детей на территории г. Рязани и Рязанской области. Автором подтверждён факт высокой встречаемости данных состояний. Отражены основные клиническо-анамнестические данные детей с ЖДА, включённых в исследование. Получены данные по сравнительной эффективности препаратов сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата у детей с ЖДА. Оба препарата оказались эффективными в лечении ЖДА - прирост концентрации Нб составил 10 г/л и более через 1 мес. терапии. Однако время, затраченное на восстановление основных гематологических показателей, оказалось более длительным при использовании в качестве терапии ЖДА препарата железа (III) гидроксид полимальтозата, а средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат. Количество НЯ, наблюдаемых нами в ходе исследования, подтвердило данные авторов зарубежных и отечественных работ по данной тематике. Препарат сульфата железа (II) оказывают более выраженное токсическое действие на слизистую желудка и вызывает большее количество НЯ со стороны ЖКТ. Впервые оценён риск возможных НЯ с помощью метода комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков. Анализ полученных данных показал, что токсичность препаратов на основе сульфата железа (II) оказалась выше препаратов на основе ГПК железа (III). При этом резкое повышение количества продуктов ОМБ при приёме препарата сульфата железа (II) является кратковременным и нормализуется при дальнейшем приёме препарата железа. Более высокая эффективность сульфата

железа (II), в частности, по способности восстанавливать запасы железа в депо, является поводом для предпочтительного использования солевых препаратов железа (II) в стартовой терапии ЖДА. Однако, сравнительно более высокая токсичность препаратов сульфата железа (II), по сравнению с ГПК железа (III) - количество НЯ и ОМБ при относительно одинаковой способности повышать концентрацию Нб через 3 месяца терапии позволяет рекомендовать препараты ГПК железа (III) при ЖДА у детей раннего возраста. Глава наглядно иллюстрирована таблицами и схемами, благодаря чему результаты анализа данных исследования понятны и легко воспринимаются.

В заключении подведены итоги проведенного исследования, дана оценка результатов работы и их значимость для науки и практики, сформулированы выводы, логично вытекающие из результатов диссертационной работы. Оформление и содержание заключения не вызывает возражений.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТа. Диссертация написана литературным языком, изложение строго научное, читается с интересом.

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 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 решение актуальной научной проблемы современной педиатрии по вопросу выбора эффективного и безопасного препарата для лечения ЖДА у детей.

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:

Заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(ученая специальность 3.1.21 – Педиатрия)

д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН



С.А.Румянцев

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

Подпись доктора медицинских наук С.А. Румянцева удостоверяю:

Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент

О.М.Демина

«19» апреля 2022 года

