

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

директора научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Демихова Валерия Григорьевича по диссертации Балашовой Елены Анатольевны на тему «Оптимизация диагностики железодефицитных состояний у детей на амбулаторном этапе», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

В мире, по оценке ВОЗ, анемией страдает около 1,6 миллиарда человек. Из них - более 1 миллиарда пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА). Наиболее подвержены риску развития анемии дети раннего возраста и подростки, беременные и женщины репродуктивного возраста.

ЖДА ассоциируется с повышенной заболеваемостью и летальностью, высоким риском преждевременных родов у беременных, снижением работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам у взрослых. У детей ЖДА способна приводить к нарушению когнитивных функций. Дефицит железа (ДЖ) негативно отражается на выраженности специфической и неспецифической резистентности, адаптационных ресурсах, темпах линейного роста растущего организма. Железо, являясь модулятором иммунной системы, отрицательно влияет на количество гранулоцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Рядом авторов у детей с ДЖ была отмечена высокая инфекционная заболеваемость, в 3 раза чаще формировались очаги хронических инфекций.

Несмотря на хорошую изученность данной темы, проблема ЖДА продолжает оставаться весьма актуальной для системы здравоохранения. В клинической практике нашей страны существует ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой дефицита железа. Среди них: плохой учёт железодефицитной анемии; отсутствие единых стандартов

Листов	Вх. №	58
21	09	2020
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации		

диагностики и лечения; медленное внедрение в клиническую практику современных информативных лабораторных тестов для диагностики (ферритин, сывороточный трансферриновый рецептор, гепцидин); неудовлетворительные результаты лечения и профилактики железодефицитной анемии, о чём свидетельствует высокая распространённость ДЖ и ЖДА у детей, женщин фертильного возраста и беременных. Именно по этим причинам в 2016 году ЖДА была включена в дорожную карту перспективных научных исследований в области гематологии. Приятно отметить, что ряд задач, поставленных Европейской гематологической ассоциацией (ЕНА) нашли отражение в данном научно-клиническом исследовании.

В связи с этим, актуальность работы Балашовой Е.А., направленной на решение проблемы диагностики железодефицитных состояний у детей раннего возраста и разработке программы ранней коррекции, начиная с антенатального этапа, является актуальной и своевременной, а разработанные автором рекомендации по профилактике дефицита железа у детей имеют большую значимость для педиатрической практики.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Достоверность полученных автором данных обеспечивается достаточным объёмом наблюдений: в исследование включено 858 детей в рамках ретроспективного (412 детей) и проспективного (446 детей) этапа. Используются современные методы клинко-лабораторного обследования, позволяющие получить качественные результаты, соответствующие масштабу решаемой автором проблемы. Тщательный анализ результатов клинического и лабораторного обследования детей раннего возраста позволил автору выявить основные факторы риска дефицита железа, предотвращение и устранение которых позволяет не только решить поставленные в исследовании задачи, но и существенно повышает качество профилактики ДЖ в практическом здравоохранении. Статистическая обработка проведена с помощью современных программ, что позволило

обеспечить объективность и достоверность оценки результатов исследования.

Диссертация имеет научную новизну. На основании результатов проведённого исследования получены данные о распространённости ДЖ у здоровых детей первого года жизни без очевидных факторов риска. Показан рост распространённости латентного дефицита железа во втором полугодии жизни, что является следствием недостаточной эффективности профилактических мероприятий в данной группе. Автором обнаружены значительные отличия факторов риска, действующих в современных условиях, от представленных в литературе. Доказано критическое значение проведения ферротерапии на этапе беременности для формирования запасов железа у ребенка на первом году жизни. Выявлено модифицирующее действие вида вскармливания на другие факторы риска, что может являться основанием программ профилактики и ранней коррекции. При этом установлено, что и исключительно грудное или преимущественно грудное вскармливание повышает риск развития железодефицитных состояний. Впервые автором выявлены гендерные отличия влияния прибавки веса на развитие дефицита железа.

На основании полученных данных автором разработана дифференцированная схема профилактики железодефицитных состояний у детей, в которую включен новый диагностический параметр – эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах. Данная схема внедрена в электронную информационную сетевую систему ведения детей первого года жизни с функцией планирования, разработанную по результатам комплексной оценки тактики амбулаторного ведения детей младшего возраста с ЖДА.

Автор одной из первых обосновала возможность использования показателя эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах как метода дифференциальной диагностики абсолютного ДЖ при нефрогенной анемии у детей на амбулаторном этапе.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается методологически правильным подходом к изучению проблемы; решением поставленных задач и результатами лично проведённого автором комплексного анализа данных детей раннего возраста с ДЖ и здоровых; успешным внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс, подтвержденным соответствующими актами о внедрении.

Выводы логично вытекают из содержания работы и отражают суть проведённых исследований. Практические рекомендации оптимизированы для внедрения лечебными учреждениями первичного звена здравоохранения, а также могут быть использованы в учебном процессе для студентов высшей школы и последипломного образования. В соответствии с поставленными задачами использованы современные методы исследования. Результаты работы документированы и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, из которых 16 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук, их них – 9 в журналах, входящих в международную базу Scopus. В опубликованных работах полученные научные результаты, положения и выводы диссертации изложены полностью. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен основной объем работы на всех этапах выполнения диссертации: проанализированы литературные источники и подготовлен обзор литературы, сформулированы цель и задачи

исследования, разработан дизайн исследования, позволяющий достичь выполнения поставленных задач, проведено клиническое наблюдение и статистическая обработка полученных данных и их интерпретация.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация оформлена по традиционному плану, изложена на 262 страницах текста, включая список литературы и приложения. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, материал которых иллюстрирован 55 таблицами и 55 рисунками. Из 348 литературных источников, 95 отечественных и 253 зарубежных.

Во введении отражена актуальность проблемы, формулируется цель и задачи исследования, обосновывается новизна и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы представлены данные об эпидемиологии ЖДА и латентного ДЖ, определены группы детей повышенного риска по развитию данных состояний. Описаны негативные последствия ДЖ на нервно-психическое развитие и состояние соматического здоровья. Обозначены актуальные проблемы диагностики железодефицитных состояний. Обзор литературы является содержательным и отражает современное состояние проблемы.

В главе Материалы и методы исследования подробно представлен дизайн исследования: условия проведения исследования, критерии включения и исключения детей, принимавших участие в исследовании на всех этапах, лабораторные методы диагностики, критерии постановки диагноза, а также статистические методы, используемые автором.

В третьей главе собственных исследований представлены результаты ретроспективного анализа тактики ведения детей раннего возраста с железодефицитной анемией на амбулаторном этапе. Автором выявлено первоочередное влияние несвоевременного лабораторного контроля эффективности медикаментозной коррекции на продолжительность течения

железодефицитной анемии. В рамках изучения форм 112/у обнаружена низкая частота проведения системного анализа данных физического и нервно-психического развития на амбулаторном этапе, что в дальнейшем стало основой создания электронной информационной сетевой системы.

В главе 4 «Результаты ретроспективного анализа факторов риска развития ЖДА у детей в раннем возрасте» приводится подробный сравнительный анализ возможных факторов риска развития железодефицитной анемии в раннем возрасте и сравнение выявленных факторов с представленными в литературе. У детей, страдавших железодефицитной анемией, выявлена тенденция к более высокой частоте осложненного аллергологического анамнеза. Обнаружено влияние продолжительности естественного вскармливания более 9 месяцев на риск железодефицитной анемии, что объясняется автором снижением объема прикорма в пользу грудного молока.

В главе 5 приводятся результаты проспективного наблюдения здоровых детей от рождения до 12 месяцев. Доказана важность своевременной медикаментозной коррекции гестационной железодефицитной анемии для формирования адекватных запасов железа у детей на первом году жизни. Обнаружены значительные различия в сроках развития железодефицитных состояний в зависимости от вида вскармливания детей. Ранний перевод на искусственное вскармливание остается важным фактором риска железодефицитных состояний, который реализуется к возрасту 6 месяцев. При условии неблагоприятного течения антенатального периода, естественное вскармливание также может повышать риск развития ЖДА и латентного ДЖ к 12 месяцам. Выявленная на ретроспективном этапе тенденция к связи ЖДА и аллергических заболеваний, нашла подтверждение на проспективном этапе. Автором обнаружена высокая частота железодефицитных состояний у детей с функциональными расстройствами пищеварения, которые могут быть отражением нарушения нормального формирования микробиоты кишечника.

Кроме того, выявлено принципиальное значение позднего введения зернового прикорма на развитие железодефицитных состояний в возрасте 12 месяцев. Представлены результаты обследования матерей через 6 месяцев после родов, которые обнаружили латентный ДЖ более чем у половины женщин.

В главе 6 «Особенности состояния здоровья детей, перенесших ЖДА в раннем возрасте» представлены данные системного ретро- и проспективного анализа состояния здоровья детей, страдавших железодефицитными состояниями. Автором обнаружено значительное негативное влияние ЖДА на инфекционную заболеваемость и речевое развитие, а также на вероятность судорожного синдрома и синдрома гиперактивности с дефицитом внимания. Выявлены гендерные различия влияния ДЖ на показатели физического развития детей.

В главе 7 приводятся собственные данные о частоте ЖДА и латентного ДЖ у здоровых доношенных детей на первом году жизни. Обнаружена высокая частота этих состояний и рост во втором полугодии, что требует изменения схем профилактики.

В главе 8 представлены результаты анализа возможности применения эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах для диагностики железодефицитных состояний на первом году жизни. Автором выявлена достаточная диагностическая точность данного параметра, а также его преимущества в сравнении с другими эритроцитарными индексами. Кроме того, обосновано применение эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах для дифференциальной диагностики абсолютного дефицита железа у пациентов с хронической болезнью почек.

В главе 9 автор приводит разработанную на основе полученных результатов схему профилактики и раннего вмешательства в зависимости от факторов риска ДЖ и электронную систему помощи принятия решения.

В заключении диссертационной работы автор приводит статистически доказанные аргументы, с высокой степенью достоверности подтверждающие положения, выводы и практические рекомендации.

Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствуют поставленной цели и задачам.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Однако весьма неудачными следует признать использование автором терминов «манифестный дефицит железа» вместо общепринятого ЖДА и характеристика сывороточного ферритина как «суррогатного» маркера запасов железа. Текст диссертации содержит значительное количество грамматических и, в меньшей степени, орфографических ошибок, требующих исправления.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как Вы можете объяснить, что ДЖ в послеродовом периоде чаще выявлялся у женщин не кормивших грудью – 73,5%, против 56,6% у женщин, сохранивших естественное вскармливание?
2. Чем Вы можете объяснить, что девочки с высоким темпом прибавки массы тела попали в группу риска по развитию ЖДА, а мальчики – нет?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её основные положения, результаты и выводы, даёт полное представление о работе.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Балашовой Елены Анатольевны на тему: «Оптимизация диагностики железодефицитных состояний у детей на

амбулаторном этапе», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной педиатрии по диагностике и профилактике дефицита железа у детей раннего возраста.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Балашовой Елены Анатольевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Балашова Елена Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент

директор научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.01.21 – Гематология и переливание крови),

профессор

Демихов Валерий Григорьевич

Подпись профессора В.Г. Демихова заверяю
проректор по научной работе и инновационному развитию,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Сучков

« 11 » 09 2020 г.



390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;
тел. +7 (4912) 971801;
E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

с одобрения *руководителя* *и.о. ректора*