

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Сафиной Асии Ильдусовны по диссертации Мерзляковой Динары Рафкатовны «Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения», представленной на соискание

9	№	33
ЛИСТОВ	05	09 2023
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-1043		

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

В современное время недостаток и дефицит витамина D является предиктором возникновений риска ряда заболеваний. Остеопения является важной проблемой, которой придаётся всё большее значение в развитии ребёнка. Практически все недоношенные дети, рождённые с массой тела <1500 г, имеют остеопению. Запасы витамина D формируются с 24-й недели гестации, поэтому, чем меньше срок гестации, на котором произошли роды, тем выше риск и степень последующего развития дефицита кальция и фосфора, так как максимально обеспечить высокую скорость усвоения кальция и фосфора соответственно внутриутробной, в неонатальном периоде у недоношенных детей практически невозможно.

Нарушение минерализации костной ткани плода происходит вследствие недостаточного поступления витамина D в антенатальный период, однако патогенез нарушений костного метаболизма у недоношенных детей не ограничивается дефицитом только витамина D. Неонатологи и педиатры всё большее внимание уделяют проблемам изучения минерального обмена. В связи с неуклонным ростом остеопении у недоношенных и остеопороза среди детей и подростков всё большее значение придаётся своевременному выявлению факторов риска патологии в возрастном аспекте,

особенно в критические периоды роста, одним из которых являются первые три года жизни

Сегодня очень важно как можно раньше обратить внимание на признаки и симптомы проявления остеопении. В данном случае речь идёт о недостаточном количестве в организме как детей, так и родителей основных веществ, витаминов и питательных элементов. Так как проблема достаточно серьёзная, её необходимо эффективно решать и предпринимать какие-либо способы и варианты профилактики. Для детей организм мамы в самые первые месяцы является основным источником питательных веществ, средой для развития, но существует много факторов риска, которые приводят к достаточно серьёзным проблемам в развитии плода, и страдает, прежде всего, костная система.

Особый интерес представляет изучение остеопении недоношенных детей, рождённых с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), с учётом определения ряда полиморфизмов определённых генов, ассоциированных с развитием метаболической болезни костей или протектирующих её (VDR, COL1A1, ACTN3). Таким образом, исследование особенностей здоровья и развития недоношенных детей, сопровождающихся нарушениями костного метаболизма, является актуальной задачей теоретической и практической медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Проведена комплексная оценка состояния здоровья недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, рождённых с применением метода ЭКО, до 3 лет. Выявлены антенатальные факторы риска матерей в нарушении костного метаболизма (osteopenia) у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рождённых с применением метода ЭКО: четвёртая беременность, ранний токсикоз, анемии, угроза прерывания и отёки во время беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФН), хроническая гипоксия плода (ХГП), гипертоническая болезнь и варикозная болезнь

нижних конечностей; у матерей (ЭКО): возраст матери от 31 года и старше, курение во время беременности и работа с вредными условиями труда.

Впервые установлено, что у детей с ОНМТ и ЭНМТ (ЭКО и не ЭКО), были снижены показатели С-концевых телопептидов коллагена I типа по сравнению с нормальным содержанием, особенно у детей, рождённых с ЭНМТ (ЭКО).

Было выявлено, что более ранняя неделя рождения, более низкая масса тела, длина тела, окружность головы и окружность груди при рождении в 3, 6 месяцев скорректированного возраста являются факторами риска развития недостаточности витамина D. Также было выявлено, что недостаточность витамина D ассоциирована с более поздним возрастом прорезывания зубов, ЭНМТ (против ОНМТ), проживание в городе (против проживания в селе), а также искусственным или смешанным вскармливанием (против грудного вскармливания).

По результатам ультразвуковой денситометрии выявлено, что у детей ЭКО (ОНМТ и ЭНМТ) снижение прочности кости ($SOS < 10\%$ и $> 3\%$) наблюдалось у 48,5 % детей.

Впервые были изучены гены рецептора витамина D (VDR, COL1A1, ACTN3 и MYH 7) у детей с ОНМТ и ЭНМТ, рождённых с применением метода ЭКО, выявлено статистически значимое повышение частоты гомозиготного генотипа T/T и непротективного аллеля *T полиморфного варианта rs1800012 гена COL1A1. Получены статистические различия в исследуемых группах по полиморфному варианту rs1544410 гена VDR. У недоношенных детей, рождённых методом ЭКО, значительно чаще встречается гомозиготный генотип В/В и непротективный аллель *В, которые характеризуют предрасположенность к нарушению развития костно-мышечной системы и ассоциируются с низкими показателями уровня витамина D в сыворотке крови детей.

Новизна диссертационной работы подтверждена свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ «Риск остеопении у детей». Результаты работы обсуждены на конференциях различного уровня.

Основные положения диссертации отражены в 13 публикации, из них 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 статья в журнале, входящем в МБД Scopus. Также разработаны методические рекомендации для врачей-педиатров и получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684621 от 15.12.2022 года «Риск остеопении у детей».

Результаты исследования, полученные автором, позволили сформулировать рекомендации для внедрения в клиническую практику и учебный процесс.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Мерзляковой Динары Рафкатовны не вызывают сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне, размер исследуемой выборки из 189 недоношенных детей достаточен, использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования.

Статистическая обработка данных проведена на современном уровне и адекватна поставленным исследованиям.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Значимость данной диссертационной работы для науки связана с тем, что в ней впервые выявленные факторы риска нарушений костного метаболизма у детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рождённых с применением метода ЭКО, которые позволяют выделять группы риска среди детей первых 3-х лет жизни, прогнозировать развитие остеопении, нарушений роста, своевременно проводить подбор профилактических,

абилитационных мероприятий, направленных на предотвращение развития остеопении, включающих сбалансированное питание, адекватную физическую активность, массаж, гимнастику, отказ от курения матери во время беременности и работ с вредными условиями труда. Показано, что у недоношенных детей первого года жизни была выявлена максимальная частота дефицита и недостаточности витамина D, что связано с интенсивным ростом и набором массы тела в этот период.

Впервые были изучены гены рецептора витамина D (VDR, COL1A1, ACTN3 и MYH 7) у детей с ОНМТ и ЭНМТ, рождённых с применением метода ЭКО. Также установлено, что у детей с ОНМТ и ЭНМТ (ЭКО и не ЭКО), были снижены показатели С-концевых телопептидов коллагена I типа по сравнению с нормальным содержанием, особенно у детей, рождённых с ЭНМТ (ЭКО).

Для улучшения работы педиатра предложена модель и алгоритм прогнозирования нарушений костного метаболизма. Материалы диссертации послужат основой для разработки и внедрения оптимальных схем профилактики остеопении у недоношенных детей. Таким образом, как с теоретической, так и с практической точки зрения данная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук.

Оценка содержания и оформления диссертации

Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 156 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов, основные результаты исследования с их обсуждением, а также выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 191 источник (88 отечественных и 103 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 33 таблицами.

Во введении освещена актуальность темы, обоснована необходимость проведения научной работы, четко сформулирована цель и задачи, научная

новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации. Задачи исследования аргументированы и адекватны поставленной цели.

В главе I «Обзор литературы» полностью отражен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной характеристике здоровья и методам его оценки у недоношенных детей (ЭКО и не ЭКО), описанию различных факторов, приводящих к развитию остеопении.

Оценка этого раздела работы свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта по изучаемой проблеме и способности автора критически анализировать данные, что позволило обосновано и логично сформулировать цель и задачи исследования.

В главе II «Материалы и методы» представлен дизайн работы, приведена характеристика обследуемой группы пациентов, критерии включения/невключения. Представлены критерии разделения пациентов на группы в зависимости от возраста, пола, массы тела. Подробно описаны методы исследования. Методы статистической обработки результатов современные, разнообразны и информативны. В целом, объем проведенных исследований обеспечивают получение объективных результатов.

В главе III представлены результаты изучения ante- и перинатальных факторов риска остеопении недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, а также проведен анализ соматической патологии недоношенных детей первых трёх лет жизни. Исследованы показатели фосфорно-кальциевого обмена, кальций-регулирующих гормонов, витамина D и генетические факторы. Проведен анализ состояния прочности костей по результатам скрининга ультразвуковой денситометрии у недоношенных детей, а также описано вскармливание недоношенных детей.

В четвертой главе дана оценка физического и психомоторного развития недоношенных детей с высоким риском остеопении при рождении и в возрасте трёх лет. Проведен анализ психомоторного развития детей в

зависимости от массы тела при рождении с использованием шкалы КАТ/КЛАМС.

В пятой главе проведен анализ значимости факторов риска нарушений костного метаболизма у детей (ОНМТ ЭКО и ЭНМТ ЭКО). В ходе работы вся выборка пациентов была разделена на обучающую, на которой проводилось построение прогнозирующей модели, и тестовую, на которой проводилась проверка качества разработанной модели. На следующем этапе нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности выявления недостаточности витамина D в год в зависимости от факторов риска методом бинарной многофакторной логистической регрессии. Для применения разработанной модели на практике была разработана номограмма, где сумма баллов 88 соответствует пороговой вероятности в 50 %

Представлен уникальный диагностический алгоритм наблюдения недоношенных детей с ОНМТ (ЭКО) и ЭНМТ (ЭКО) на пре-и постнатальном этапе с использованием прогностической модели.

В заключении и обсуждении результатов автором проанализированы полученные результаты и сопоставлены с данными научной литературы.

Содержание диссертационной работы соответствует теме исследования. Выводы научно обоснованы, соответствует цели и задачам диссертационной работы, логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию и положениям диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 13 статей, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для

публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук и 1 статья в журнале, входящем в МБД Scopus. Также разработаны методические рекомендации для врачей–педиатров. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684621 от 15.12.2022 года «Риск остеопении у детей» на основании заявки № 2022665232 от 10.08.2022 года.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на всероссийских конгрессах и съездах.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Автореферат полностью соответствует требованиям, отражает основные результаты, выводы, положения диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Какую коррекцию остеопении недоношенных проводили у детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рожденных с применением метода ЭКО? Какую дозу витамина Д и с какого возраста получали дети? Как этот фактор был учтен при проведении анализа факторов риска остеопении?

2. Аналогичный вопрос касается приема витамина Д матерью во время беременности: как этот фактор повлиял на риск развития остеопении у детей?

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

Диссертационная работа Мерзляковой Динары Рафкатовны на тему: «Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Дружининой Натальи Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершённой научной квалификационной работой, которая

содержит решение важной научной задачи современной педиатрии по обоснованию тактики наблюдения за недоношенными детьми с нарушением костного метаболизма (остеопении) первых трех лет жизни.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мерзлякова Д.Р. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии
имени проф. Е.М. Лепского
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России

А.И. Сафина

Подпись д.м.н., профессора А.И. Сафиной «заверяю»

Ученый секретарь
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
д.м.н., доцент



Е.А. Ацель
13.08.2023г.

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, д. 11

Тел.: +7(843)267-61-52 e-mail: ksma.rf@kgma.info; сайт: <https://kgma.info>

Тел.: +7 (843) 562-52-66 e-mail: Safina_asia@mail.ru

С отзывом ознакомлен Мерзлякова Д.Р. 05.09.23г.