

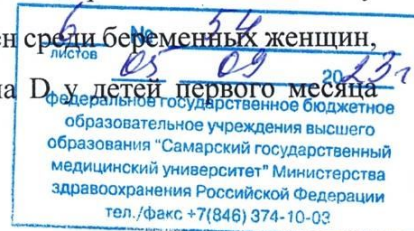
## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Рюминой Ирины Ивановны на диссертационную работу Мерзляковой Динары Рафкатовны «Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Динары Рафкатовны Мерзляковой посвящена изучению актуальной проблемы – профилактике нарушений метаболизма костной ткани у детей, рожденных недоношенными, с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. В настоящее время выживает все большее количество недоношенных детей, в том числе рожденных с помощью высокотехнологичных репродуктивных технологий, которым на протяжении длительного времени требуется специальное педиатрическое наблюдение, поскольку прогноз развития ребенка длительно остается неизвестным, и сохраняется риск формирования различной патологии, в том числе, и костной системы. Поиск эффективной системы медицинского сопровождения недоношенных детей, позволяющей своевременно выявлять, и корректировать отклонения в состоянии здоровья обосновывает исключительную актуальность выполненной диссертационной работы.

Сохраняющаяся устойчивая тенденция к росту патологии костно-мышечной системы среди детского населения России свидетельствует о несвоевременности выявления факторов риска и недостаточной эффективности существующих мер профилактики нарушений костного метаболизма недоношенных детей. В течение последнего десятилетия ни один другой микронутриент не вызывал столь значительный интерес специалистов различных областей здравоохранения и медико-биологических наук, как витамин D. Причинами такого мульти дисциплинарного интереса являются многочисленные системные биологические эффекты, оказываемые этим гормон подобным соединением и его активными метаболитами на различные органы и ткани, в которых находятся рецепторы к витамину D. Новорожденные и недоношенные дети - одна из наиболее чувствительных групп населения по развитию дефицита витамина D. Обеспеченность плода и новорожденного ребенка витамином D напрямую зависит от содержания витамина D у матери. Поскольку дефицит витамина D широко распространен среди беременных женщин, то этим объясняется и высокий уровень дефицита витамина D у детей первого месяца



жизни. 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. В связи с неуклонным ростом числа 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. В связи с этим, очевидно, что ранняя диагностика нарушений костного метаболизма у новорожденных и детей первого года жизни, а также внедрение эффективных мероприятий по их профилактике, является одной из важных задач педиатрии.

Автор поставила перед собой цель – определить факторы риска нарушений костного метаболизма у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рождённых с применением метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и разработать алгоритм ранней диагностики и профилактики выявленных нарушений в первые 3 года жизни.

В задачи исследования входило определение состояния здоровья и риск развития остеопении у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рождённых с применением метода ЭКО, в первые 3 года жизни в зависимости от антенатальных факторов риска, а также взаимосвязь развития у них остеопении с состоянием здоровья матерей, частотой полиморфизмов генов рецепторов витамина D. Задачей исследования также было определение характера и тяжести нарушений минерального обмена по биохимическим маркерам в крови состояния прочности костей по результатам скрининга ультразвуковой денситометрии, и разработка прогностической модели и алгоритма ранней диагностики нарушений костного метаболизма, рекомендаций по коррекции выявленных нарушений. Задачи соответствуют поставленной цели. Следует отметить, что основные выводы основывались на комплексной оценке состояния здоровья глубоко недоношенных детей в возрасте до трех лет, перенесших тяжелые заболевания в неонатальном периоде, что характеризует основательность и глубину работы, ее актуальность для педиатрии, как научное, так и практическое значение.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Результаты и выводы диссертационной работы основаны на материалах, включающих данные, полученные при обследовании 189 глубоко недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ в возрасте от 3-х месяцев скорректированного возраста до 3-х лет, в том числе, дети, родившиеся с помощью метода ЭКО. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации базируется на репрезентативном объеме выборочной совокупности что, безусловно, позволило автору получить достоверные и объективные



результаты. Для решения поставленных задач автор использовал биохимические, клинико-функциональные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования, психомоторное развитие детей в зависимости от массы тела при рождении с использованием шкалы КАТ/КЛАМС. Заслуживает внимания высокий методический уровень выполнения исследования, использование различных методов сбора и статистической обработки собранного материала и получения достоверных выводов, которые отражают выполнение цели и поставленных задач.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Мерзляковой Динары Рафкатовны, обусловлена адекватным дизайном исследования, использованием современных диагностических методов, высоким уровнем методов статистического анализа, позволивших автору получить аргументированные данные, сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации.

Диссертационная работа построена традиционно и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 32 рисунками, клиническими примерами. Список литературы включает 191 источник, в том числе, 88 отечественных и 103 иностранных.

Положения, выносимые на защиту и выводы, логично вытекают и основываются на полученных автором научных результатах.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, в том числе 1 статья в журнале, входящем в МБД Scopus. Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования подтверждают правомерность представленных положений и выводов. 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 диссертационной работы Мерзляковой Д.Р. внедрены в практическую работу отделения патологии новорождённых и недоношенных детей, кабинета катамнеза ГБУЗ

«Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы, а также в учебном процессе на кафедре педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

**Научная новизна** работы заключается в том, что диссертантом впервые установлено, что у детей с ОНМТ и ЭНМТ (ЭКО и не ЭКО), снижены показатели С-концевых телопептидов коллагена I типа по сравнению с нормальным содержанием, особенно у детей, рождённых с ЭНМТ с помощью метода ЭКО. Было выявлено, что меньший гестационный возраст, более низкая масса тела, длина тела, окружность головы и окружность груди при рождении и в 3, 6 месяцев скорректированного возраста являются факторами риска развития недостаточности витамина D. Установлено, что недостаточность витамина D ассоциирована с более поздним возрастом прорезывания зубов, ЭНМТ, а также искусственным или смешанным вскармливанием. У детей, рожденных с помощью метода ЭКО снижение прочности кости наблюдалось почти в два раза чаще (в 48,5%), чем у детей, родившихся от беременности, наступившей естественным путем. Впервые были изучены гены рецептора витамина D (VDR, COL1A1, ACTN3 и MYH 7) у детей с ОНМТ и ЭНМТ, рождённых с применением метода ЭКО. Несмотря на статистически значимые различия в исследуемых группах по полиморфному варианту rs1544410 гена VDR, а также высокую частоту в основной группе гомозиготного генотипа В/В и непротективного аллеля \*В, который характеризуется более активной экспрессией гена и, следовательно, более активным ингибированием нормального синтеза коллагена, автор сделала совершенно обоснованный, на наш взгляд, вывод, что эти генетические различия наследуются от родителей и не связаны с процедурой ЭКО.

На основании анализа материнского анамнеза, комплексной оценки состояния здоровья недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ до 3 лет установлены антенатальные факторы риска нарушения костного метаболизма (остеопении) у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе у детей, рождённых с применением метода ЭКО.

**Практическая значимость** представленной работы и полученных результатов не вызывает сомнений. Установленные факторы риска нарушений костного метаболизма у детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рождённых с применением метода ЭКО, позволяют выделять группы риска среди детей первых 3-х лет жизни, прогнозировать развитие остеопении, нарушений роста, своевременно проводить подбор профилактических, реабилитационных 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.

Автором разработаны модель и алгоритм прогнозирования нарушений костного метаболизма, которые могут быть использованы для определения оптимальных схем профилактики остеопении у недоношенных детей.

Результаты и выводы диссертационного исследования представляют значительный интерес для педиатров, неонатологов, реаниматологов и детских пульмонологов. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научном и образовательном процессах на базе профильных организаций, в повседневной работе перинатальных центров, неонатологических и педиатрических стационаров.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Мерзляковой Динары Рафкатовны «Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения» нет. При рецензировании диссертационной работы возникают вопросы, которые могут быть предметом дискуссии.

1. Вами установлено, что у детей, рожденных с помощью ВРТ, чаще наблюдается снижение прочности кости по данным денситометрии. Каков механизм влияния ЭКО в данном случае?
2. Вы рекомендуете у всех недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ определять полиморфизм генов VDR и COL1A1?
3. Есть ли необходимость определять уровень витамина D у недоношенных детей не в год, а раньше, например, в 1 месяц?

Высказанные замечания не носят принципиального характера.

### **Заключение**

Диссертация Мерзляковой Динары Рафкатовны «Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения», выполненная при научном руководстве 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, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии, а именно разработки алгоритма ранней диагностики нарушений костного метаболизма и профилактики выявленных нарушений с использованием прогностической модели у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в том числе, с помощью метода ЭКО, в первые 3 года жизни

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Д.Р. Мерзляковой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Заведующая отделением патологии

новорожденных и недоношенных детей

ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ

Рюмина Ирина Ивановна

Подпись д.м.н., И.И. Рюминой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России, кандидат

медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

117997, г. Москва

ул. Академика Опарина, д.4

e-mail: secretariat@oparina4.ru

Телефон: 8(495)438-85-07

18.08.2023 г.

*С одобрением 18.08.2023*