



ул. Островитянова, дом 1, г. Москва, 117997
ИНН 7728095113 | КПП 772801001 | ОГРН 1027739054420
Тел./факс +7 495 434 0329, +7 495 434 6129 | E-mail: rsmu@rsmu.ru

6	№	33
листов	05	09 2023г.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03		

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д. б. н. профессор РАН Д.В. Ребриков
«28» _____ 2023г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации **Мерзляковой Динары Рафкатовны** на тему «**Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения**», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. - Педиатрия

Актуальность темы

Совершенствование технологий ведения беременных женщин, преждевременных родов и выхаживания новорождённых с высокими факторами риска, переход отечественного здравоохранения на международные критерии живорождения неуклонно ведут к увеличению числа выживших недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Критериями успеха современной перинатальной медицины является не только сохранение жизни недоношенного ребёнка, но и возможность его дальнейшего нормального развития, полноценное участие в общественной деятельности.

В настоящее время выживает все большее количество недоношенных детей, в том числе с низкой и экстремально низкой массой при рождении, которым на протяжении длительного времени требуется специальное педиатрическое наблюдение, поскольку прогноз развития ребёнка длительно остаётся неизвестным и сохраняется риск формирования неврологической патологии, болезней органов дыхания. Поиск эффективной системы медицинского сопровождения недоношенных

детей, позволяющей своевременно выявлять и корректировать отклонения в состоянии здоровья, является одной из самых сложных задач современной педиатрии. 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 у глубоко недоношенных детей.

Недостаточное поступление витамина D в антенатальный период приводит к нарушению минерализации костной ткани плода, однако патогенез нарушений костного метаболизма у недоношенных детей не ограничивается дефицитом только витамина D. Неонатологи и педиатры все большее внимание уделяют проблемам изучения минерального обмена. 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. Необходимость ранней диагностики нарушений остеогенеза, обусловленных дефицитом в организме матери и ребёнка витаминов, макро- и микроэлементов, возникающем при нарушении их поступления, усвоения или из-за избыточных потерь, не вызывает сомнения. Организм матери является для будущего ребёнка непосредственной окружающей средой; антенатальные и интранатальные факторы риска приводят к нарушению развития плода и способствуют нарушению формирования костного скелета и минерализации костей.

Особый интерес представляет изучение остеопении недоношенных детей, рождённых с ОНМТ и 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 глубоко недоношенных детей, сопровождающихся нарушениями костного метаболизма, и прогнозирование его нарушений является актуальной задачей теоретической и практической медицины.

Работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (регистрационный номер АААА-А16-116121410099-9).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Проведена комплексная оценка состояния здоровья недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), в том числе рождённых с применением метода ЭКО, до 3 лет. Выявлены факторы риска остеопении по результатам отягощенного перинатального риска, связанные с возрастом матерей и рождением детей с ЭНМТ.

Выявлены антенатальные факторы риска в нарушении костного метаболизма (osteopении) у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, в том числе, рождённых с применением метода ЭКО: четвёртая и последующие 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 и 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.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В период с 2017 по 2021 годы в условиях ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница г. Уфы было проведено обследование 189 недоношенных детей, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела (ЭКО и не ЭКО).

Для анализа работы и написания внешнего отзыва, автором были представлены документы по проверки первичной документации, первичных данных лабораторных исследований и заключение Центра доказательной медицины г. Самары по корректности дизайна и соответствия статистической обработки.

Достаточный объём клинических наблюдений и проведённых исследований, современные информативные методы исследования, статистическая достоверность полученных результатов, в достаточной мере обосновывают анализ, заключение, выводы и рекомендации, вытекающие из полученных результатов исследования. Наиболее существенным с научной точки зрения является генетическое исследование, которое позволяет объяснить различия в реализации нарушений минерального обмена у детей одного срока гестации и примерно одних и тех же

антенатальных факторов риска. Эта часть работы является базисной и определяет перспективны научных исследований, которые могут в дальнейшем определять персонафицированный подход к ведению недоношенных детей в зависимости от выявленного генотипа при различных рисках формирования патологий.

Более практическое значение имеет разработка клинико-лабораторного алгоритма наблюдения/ведения недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), рождённых с использованием метода ЭКО, на пре- и постнатальном и постнеонатальном (после выписки из неонатального стационара, на амбулаторном педиатрическом участке) этапе с использованием прогностической таблицы риска развития остеопении в возрасте до 3-х лет.

Диссертационная работа – это результат самостоятельной работы автора от обоснования актуальности, постановки цели и задач исследования до статистической обработки и анализа полученных данных, формулировки выводов и разработки практических рекомендаций.

Основные положения доложены и обсуждены на VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2020); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (Астрахань, 2020); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (Волгоград, 2021), на научно-практической онлайн-школе «Управление рисками в здоровье детей» (Уфа, 2021).

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается комплексным подходом к решению проблемы остеопении у недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), рождённых с применением метода ЭКО.

Выявленные факторы риска остеопении у недоношенных детей, рождённых с применением метода ЭКО, позволяют сформировать группу риска по данной патологии и могут быть учтены при диагностике и разработке профилактических мероприятий в работе врачей-педиатров.

Выявленные 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. Показано, что максимальная частота дефицита и недостаточности витамина D была выявлена у недоношенных детей первого года жизни, что связано с интенсивным ростом и набором массы тела в этот период.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Для улучшения работы педиатра предложены программа ЭВМ «Риск остеопении у детей» для выявления риска развития остеопении у недоношенных детей, рождённых с применением метода ЭКО, и алгоритм наблюдения недоношенных детей с ОНМТ (ЭКО) и ЭНМТ (ЭКО).

Материалы диссертации послужат основой для разработки и внедрения оптимальных схем профилактики остеопении у недоношенных детей.

Материалы диссертации используются в работе отделения патологии новорождённых и недоношенных детей, кабинета катамнеза государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы, а также в учебном процессе на кафедре педиатрии с курсом ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заключение

Диссертационная работа Мерзляковой Дианы Рафкатовны на тему «Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рождённых после экстракорпорального оплодотворения», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным под руководством д.м.н., проф. Дружининой Натальи Анатольевны, направленным на снижение частоты и тяжести нарушений здоровья – в частности минерального обмена, остеопении, профилактика ортопедических нарушений и остеопороза у детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, в том числе после ВРТ технологий, что имеет существенное значение для современной педиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа **Мерзляковой Динары Рафкатовны** соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г. В ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21.–Педиатрия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова (протокол № _6_ от «21» __июня_2023 г.).

Руководитель отдела неонатологии
и патологии детей раннего возраста ОСП
Научно-исследовательского клинического
института педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
д.м.н., профессор



Е.С.Кешишян

Подпись профессора Кешишян ЕС «удостоверяю»

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



Демина Ольга Михайловна

28.06.2023г.

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, д. 1

Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

С отзывом ознакомлен Мерзлякова Динара Рафкатовна 05.09.23г.