

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования
«НИЖЕГОРОДСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО НижГМА
Минздрава России)
603950, Нижний Новгород
пл. Минина и Пожарского, 10/1
тел: (831)-439-09-43
факс: (831) - 439-01-84
e-mail: rector@nizhgma.ru

В диссертационный совет
Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский
университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России

26 МАЙ 2017 № 926

На № _____

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Халецкой Ольги Владимировны по диссертационной работе Гаджимурадовой Н.Д. на тему «Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность избранной темы диссертационного исследования.
Изучение состояние здоровья детей, появившихся на свет в результате применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и факторов, его определяющих, является актуальным в связи с широким внедрением в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий. Имеющиеся литературные данные о показателях заболеваемости, физическом и нервно-психическом развития таких детей недостаточны и требуют расширения представлений. Надо отметить, что зачатие, развитие и созревание плода в результате применения вспомогательных

репродуктивных технологий происходит в условиях, резко отличающихся от физиологической нормы. Чувствительность эмбриона к факторам внешней среды на доимплантационном этапе очень высока и может стать причиной формирования патологии плода в зависимости от стадии его гестации. Одни авторы утверждают, что одним из главных отягощающих факторов, влияющих на здоровье младенцев из группы ЭКО, является инвазивность метода. Другие считают, что высокая заболеваемость и отклонения в развитии таких детей связаны исключительно с осложненным течением беременности и родов. Некоторые ученые высказывают предположение, что неблагоприятные перинатальные исходы связаны исключительно с многоплодной беременностью после ЭКО. Однако исследования последних лет свидетельствуют об увеличении риска рождения больного ребенка даже от одноплодной беременности после ЭКО, при этом сведений по данному вопросу недостаточно. При этом в научной литературе практически не затрагиваются вопросы сочетанного воздействия биологических, социальных и психологических факторов на формирование соматического здоровья детей, родившихся после ЭКО, в зависимости от числа перенесенных эмбрионов. Учитывая, наметившуюся в последнее время тенденцию к увеличению селективного переноса только одного эмбриона, актуальной задачей является изучение факторов риска нарушений здоровья с целью разработки их прогнозирования у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО. Это позволит целенаправленно и дифференцированно подходить к профилактике наиболее частых патологических состояний у этих детей и снизить риск их реализации.

С учетом выше изложенного, диссертационная работа Гаджимурадовой Н.Д. является актуальной для педиатрической науки и практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Целью исследования явилось установить особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после

экстракорпорального оплодотворения, научно обосновать и разработать алгоритм прогнозирования нарушений их здоровья. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями.

Обоснованность и достоверность результатов проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с достаточным количеством обследованных детей (420 чел.), применением современных методов исследования, грамотной интерпретацией и статистической обработкой полученных результатов.

На первом этапе проведено ретроспективное сплошное обсервационное исследование 210 детей раннего неонатального периода, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, за период 2012–2013 гг. в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Методом выкопировки данных из медицинской документации изучены показатели здоровья этих детей.

На втором этапе были сформированы две группы детей: основная – дети, родившиеся от одноплодной беременности после ЭКО ($n = 121$) (сплошным методом), контрольная – дети от одноплодной беременности, зачатые естественным путем ($n = 121$), за которыми было осуществлено лонгитудинальное наблюдение в течение первого года жизни. Контрольная группа была подобрана парно-сопряженным методом и сопоставима с основной по полу, гестационному возрасту, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар при рождении.

Оценка состояния здоровья детей проводилась путем комплексного подхода с использованием клинических, функциональных, социологических и статистических методов.

Для статистической обработки результатов использовались программы MS Excel XP и STATISTICA 6.0. Расчет отношений шансов и относительного риска различных факторов проводился в программе «OpenEpi» с определением 95%-го доверительного интервала. С помощью ROC-анализа

оценивалась диагностическая значимость исследуемых показателей. При составлении прогностических таблиц использовался метод Вальда, определялись информативность и прогностическая значимость отдельных факторов.

Положения, выносимые на защиту, отличаются новизной. Выводы отражают основные положения диссертации, соответствуют задачам и логично вытекают из совокупности результатов диссертационной работы. Практические рекомендации конкретны, могут быть использованы в практической работе врачей педиатров.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором представлена комплексная детальная сравнительная характеристика состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, включая особенности заболеваемости, физического и нервно-психического развития, резистентности организма и вегетативной регуляции.

Выявлены особенности биологического и социального анамнеза, психологических характеристик матерей у этих детей. Автором выделены значимые биологические и психологические факторы риска и доказана их прогностическая значимость для наиболее частых нарушений здоровья у детей от одноплодной беременности после ЭКО.

Впервые предложены объективные биохимические критерии и доказана их прогностическая значимость для развития хронической гипоксии плода и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Уровень тиреотропного гормона в венозной крови матери, взятой перед процедурой экстракорпорального оплодотворения, является объективным критерием, позволяющим прогнозировать хроническую гипоксию плода (более 1,92 мМЕ/л) и внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденного (более 2,1 мМЕ/л).

Оценка практической значимости. Практическая значимость работы

заключается в разработанных автором формализованных таблицах прогнозирования развития хронической гипоксии и задержки роста плода, нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденного, недоношенности, врожденных аномалий развития, железодефицитной анемии, атопического дерматита, отсутствия компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, на первом году жизни.

Предложены новые способы прогнозирования хронической гипоксии плода и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных на основании уровня тиреотропного гормона в венозной крови матери, взятой перед процедурой ЭКО.

Впервые разработан алгоритм прогнозирования наиболее частых нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, включающий выявление факторов риска с расчетом прогностических коэффициентов и выделение групп риска для слежения за их реализацией.

Результаты исследования и рекомендации внедрены в работу «Центра планирования семьи и репродукции», «Консультативно-диагностического центра» ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора. Диссертационная работа Гаджимурадовой Н. Д. построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список цитируемой литературы включает 303 источника, в том числе 219 отечественных и 84 иностранных, проиллюстрирована 14 рисунками и содержит 36 таблиц. Рисунки и таблицы оформлены правильно, содержат комментарии, раскрывающие суть представленных материалов.

Основные положения диссертации отражены в 27 научных работах, из

них 7 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получены приоритетные справки на изобретение «Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения» № 2016101943 от 21.01.2016 и «Способ прогнозирования развития хронической гипоксии плода у женщин, забеременевших с помощью метода экстракорпорального оплодотворения» № 2016125174 от 24.06.2016.

Диссертация написана грамотным профессиональным языком, хорошо воспринимается и показывает уровень компетентности автора по изучаемым вопросам.

Основные положения работы неоднократно обсуждались на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Гаджимурадовой Н.Д. нет.

При работе с диссертацией возникли следующие вопросы, которые не носят принципиального характера и не уменьшают ценность выполненной диссертации:

1. Отличается ли структура неонатальной заболеваемости у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, и детей, родившихся от естественной беременности?
2. При сравнении показателей здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, и детей, родившихся от естественной беременности, установлено, что в группе детей после ЭКО чаще встречаются последствия перинатальных поражений нервной системы, несмотря на то, что сравниваемые группы были сопоставимы по фактору - оценка по шкале Апгар при рождении, т.е. по фактору перинатальной гипоксии-асфиксии. Какова этиология перинатальных поражений нервной системы у детей после ЭКО?

3. Вами установлена повышенная активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и сниженная вегетативной реактивностью у детей от одноплодной беременности после ЭКО. Каково практическое значение выявленных вами изменений?
4. Среди клинических проявлений перинатальных поражений нервной система по Вашим данным лидирует синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии, который чаще регистрируется у доношенных детей. Чем это обусловлено? Уточните диагностические критерии данного синдрома.
5. Среди факторов риска формирования нетравматических ВЖК Вами не указан такой значимый фактор, как недоношенность. Особенности строения мозга недоношенного ребенка, а именно наличие герминативного матрикса, является морфологической основой ВЖК. Чем это обусловлено? Установлены ли Вами какие-либо принципиально новые факторы риска развития ВЖК, по сравнению с уже имеющимися данными?

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертация Гаджимурадовой Н.Д. на тему: «Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для педиатрии, заключающееся в выявлении особенностей состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, и прогнозирование его нарушений для последующей коррекции факторов риска и проведения профилактических мероприятий, начиная с антенатального периода.

Диссертационная работа Гаджимурадовой Н.Д. по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объему проведенных исследований, полученным результатам и выводам, их значению для теоретической и клинической педиатрии соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с внесенными изменениями постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Халецкая Ольга Владимировна

Подпись д.м.н., профессора О.В. Халецкой удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации



доктор биологических наук

Дата 26.05.2014г

Андреева Наталья Николаевна

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Телефон: +7-831-439-09-43

Электронная почта: rector@gma.nnov.ru

Официальный сайт: www.nizhgma.ru