



«Утверждаю»
Директор,
ФГБУ "НИДОИ им. Г.И. Турнера"

Минздрава России,

д.м.н., профессор,

член-корреспондент РАН

Баиндурашвили А.Г.

«13» сентября 2016г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной новизне и практической значимости диссертационной работы Яхяевой Гузал Тахировны «Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Актуальность темы

Переломы костей в раннем детском возрасте требуют незамедлительной и тщательной оценки с рассмотрением случайной или преднамеренной травмы, а также исключения большого количества генетических нарушений, которые предрасполагают к переломам. Хрупкость костей описывалась при более чем 100 генетических нарушениях, таких как скелетные дисплазии, врожденные нарушения метаболизма и другие. Самой частой причиной переломов костей из наследственных заболеваний считается несовершенный остеогенез.

Несовершенный остеогенез - редкое генетическое заболевание соединительной ткани, которое характеризуется повышенной хрупкостью костей, низкой костной массой, низким ростом и другими признаками поражения соединительной ткани. Основными признаками болезни являются

повторяющиеся переломы костей, в т.ч. компрессионные переломы позвоночника, приводящие к инвалидизации и снижению или потере способности к самообслуживанию и трудоспособности.

В настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики несовершенного остеогенеза у детей. Недостаточно изучены мутации, приводящие к развитию различных его типов, отмечаются значительные трудности в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной. Нет единых подходов к лечению детей с несовершенным остеогенезом, что приводит к проведению им многочисленных неэффективных схем терапии.

Прогрессирующие деструктивные изменения костной ткани способствуют развитию тяжелых деформаций и патологических переломов, которые являются основным фактором инвалидизации и определяют качество жизни больных. Разработка алгоритма лечебно-диагностических мероприятий необходима для своевременной верификации типов несовершенного остеогенеза с прогнозированием эффективности лечения.

Планирование специализированной помощи больным с редкой патологией, лекарственное обеспечение, качество лечебно-профилактической помощи, подготовка и обеспечение специалистами требуют достоверной информации, которую можно собрать путем создания и регулярного анализа регистра.

В связи с вышесказанным, актуальность работы Г.Т. Яхяевой не вызывает сомнений, данное исследование является и своевременным, и актуальным.

Научная новизна работы

В диссертационной работе Яхяевой Г.Т. впервые в российской педиатрической практике изучено естественное течение заболевания у детей с несовершенным остеогенезом, с оценкой симптомов при манифестации заболевания, семейного анамнеза, а также диагностической значимости

лабораторных и инструментальных исследований. Оценены антропометрические данные пациентов с различными типами несовершенного остеогенеза и в зависимости от степени тяжести течения болезни.

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения с использованием панели с определением мутации в генах, которые вызывают 12 наиболее распространенных заболеваний соединительной ткани. В результате молекулярно-генетического исследования показало наличие лишь у половины пациентов мутаций в генах кодирующих цепи коллагена, что свидетельствует о генетической гетерогенности заболевания.

Предложен инструмент для определения показаний к началу терапии бисфосфонатами – два клинико-терапевтических варианта болезни – требующий лечения (А) и не нуждающийся в терапии (В), который позволяет своевременно начать лечение даже в отсутствие генетического подтверждения диагноза.

Представлены результаты первого аудита Федерального регистра Министерства здравоохранения Российской Федерации пациентов с диагнозом «несовершенный остеогенез». Проанализированы клинические данные представленной медицинской документации на соответствие критериям постановки. Оценены естественное течение болезни в большой когорте детей, возраст манифестации заболевания, антропометрические данные (масса тела и рост) пациентов, частота назначения терапии бисфосфонатами, а также препаратов, не имеющих доказательной базы эффективности применения при несовершенном остеогенезе.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании полученных в исследовании данных сформулированы и предложены клинические рекомендации по ведению детей с несовершенным остеогенезом.

Показано, что использование молекулярной диагностики для выявления мутаций при несовершенном остеогенезе не меняет тактику лечения у конкретного пациента при наличии показаний к проведению бисфосфонатной терапии.

Предложена оптимизация лечения и мониторингования детей с несовершенным остеогенезом с помощью выделения двух клинико-терапевтических вариантов болезни.

Автором проведена оценка Федерального регистра детей с несовершенным остеогенезом, проанализировано наличие у детей критериев принадлежности предложенным клинико-терапевтическим вариантам. Полученные результаты свидетельствуют, что в терапии бисфосфонатами нуждается большинство пациентов, в то время как лечение по факту проводилось только одной трети из них. Остальные дети получали необоснованную медикаментозную терапию, не способствующую уменьшению риска развития переломов и улучшению минерализации костной ткани.

Достоверность и обоснованность положений, выносимых на защиту

Диссертация написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. В приведенном списке литературы значится 119 источников, из которых 20 отечественных и 99 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована рисунками, таблицами и клиническими наблюдениями. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследований, обоснованы большим фактическим материалом и отражают их содержание.

Во введении обоснована актуальность исследования; четко сформулированы цель и задачи работы. В главе, посвященной обзору литературы, представлены современные сведения о клинической картине и

молекулярно-генетической основе заболевания, а также современные методы диагностики и патогенетической основы терапии бисфосфонатами при несовершенном остеогенезе. Во второй главе отражены материалы, методы и объем исследования, также представлен дизайн исследования и описание примененных методов статистической обработки.

Обоснованность и достоверность полученных результатов определяются современным научно-методическим уровнем и достаточным объемом материалов исследования. Все полученные результаты проанализированы с помощью современных статических методов и статистически значимы.

При обсуждении полученных данных использовано сопоставление собственных результатов с данными публикаций по теме исследования, установлены совпадающие и новые, уточняющие сведения.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVIII и XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2015 и 2016 гг.), а также на международном мастер-классе для молодых ученых (2015 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации построены на основании доказательных исследований и могут быть широко использованы в практической работе в лечебных учреждениях, специализирующихся в области костной патологии, наследственных болезней. Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров и травматологов-ортопедов.

Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации

Необходимо отметить большой объем выполненной автором работы. В целом, диссертационная работа написано грамотно, научным языком, имеет правильную структуру. Работа затрагивает малоизученные аспекты редкой патологии и представляет значительный интерес для специалистов, занимающихся с редкой патологией, а также ортопедов-травматологов, педиатров, эндокринологов.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования Г.Т. Яхяевой нет.

В ходе рассмотрения диссертации возник следующий вопрос к диссертанту:

1. Имеет ли значение наличие перелома костей во время введения бисфосфонатов, а также влияет ли проводимая терапия на сроки консолидации перелома?

Заключение

Диссертационная работа Яхяевой Гузал Тахировны «Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Л.С. Намазовой – Барановой и научного консультанта к.б.н. К.В. Савостьянова, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии научной задачи - совершенствование методов диагностики и лечения детей с несовершенным остеогенезом.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013г. № 842 (с изменениями от 21.04. 2016г), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на

