

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА  
НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 17.06.2021 г. № 200

**О присуждении Нагаевой Елене Витальевне, гражданке Российской  
Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Рост, гормональный и метаболический статус у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в разные возрастные периоды» по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 04.03.21 г. № 198/2 диссертационным советом Д 208.126.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851

Соискатель Нагаева Елена Витальевна, 1970 года рождения, в 1994 году окончила «Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации по специальности «лечебное дело» (диплом ЭВ № 144724).

В 1994-1999 гг. проходил обучение в клинической ординатуре ГУ «Эндокринологический научный центр» Российской Академии медицинских наук (ныне – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по специальности «Эндокринология». Освоила программу подготовки научно-педагогических

кадров в аспирантуре Государственного учреждения «Эндокринологический научный центр Российской Академии медицинских наук, год окончания – 2002 г.

С 2002 года работала в должностях научный, старший научный, ведущий научный сотрудник, в настоящее время работает в должности: заведующая отделением тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант** – Дедов Иван Иванович – доктор медицинский наук, профессор, академик РАН, Президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

- Алимова Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Болотова Нина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;



- Володин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Алимовой И.Ю. были обсуждены следующие вопросы:

1. По результатам МР-томографического исследования головного мозга «пустое», «частично пустое» турецкое седло или гипоплазия аденогипофиза были выявлены у 32 детей (21,77%). Оценивалась ли у этих детей соматотропная функция гипофиза, поскольку дефицит СТГ диагностирован у 19,4 % детей с задержкой внутриутробного развития?

МР-томографическое исследование головного мозга было проведено 147 низкорослым детям с ЗВУР, у всех из них была оценена соматотропная функция гипофиза посредством СТГ-стимуляционных тестов. Значимые корреляции между объемом гипофиза и базальными уровнями СТГ, ИФР1, максимально стимулированной концентрацией СТГ, а также средним значением СТГ на стимуляционной пробе, выявлено не было. По всей видимости, данный факт можно объяснить тем, что выявленные нарушения системы СТГ-ИФР носили парциальный характер. Детей с «классическим» тотальным СТГ-дефицитом в обследованной группе детей выявлено не было.

2. Чем обоснована практическая рекомендация о необходимости всем пациентам с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, перед началом терапии гормоном роста проведения МР-томографического исследования головного мозга, поскольку ни у одного ребенка автором не выявлены объемные образования, а установленные в 10,2% случаев МР-признаки поражения белого и серого вещества головного мозга не требовали каких-либо изменений тактики лечения?



Действительно, в обследованной группе детей объемные образования выявлены не были, МР-признаки поражения белого и серого вещества имели 10,2 % детей. Тем не менее, необходимость проведения МРТ головного мозга перед началом терапии гормоном прописана в клинических рекомендациях по диагностике и лечению детей с гипопитуитаризмом и синдромом Шерешевского-Тернера. Помимо этого, мы отдаем себе отчет в ограничениях проведенного исследования по численности, хотя она не маленькая, и по тому, что в работу вошли только доношенные пациенты (срок гестации более 37 недель). Вместе с тем, дети с ЗВУР могут быть как доношенными, так и недоношенными, частота патологии головного мозга, а также неврологических проблем у последних, как известно, выше. Обнаруженные нами МР-изменения головного мозга, в частности кисты, хотя и не влияли на тактику терапии, но требовали динамического наблюдения в плане безопасности лечения. В этой связи считаем необходимым перед началом терапии соматропином проведение МРТ головного мозга.

3. С какой целью при наличии характерного для синдрома Сильвера-Рассела фенотипа необходимо проведение молекулярно-генетического исследования (региона 11p15 и поиск материнской однородительской дисомии хромосомы 7), поскольку положительный результат тестирования был получен у 35 (57,38%) детей? Какая прогностическая значимость различных молекулярно-генетических нарушений в плане эффективности и безопасности терапии гормоном роста у больных с синдромом Сильвера-Рассела?

Молекулярно-генетическая верификация диагноза при синдроме Сильвера-Рассела, безусловно увеличивает точность его диагностики, способствует дифференциальной диагностике со схожими по фенотипу синдромами, например, ЗМ, при котором терапия гормоном роста мало эффективна даже при применении высоких доз. Достоверных различий в плане эффективности и безопасности терапии соматропином при различных эпигенетических

нарушениях, нами выявлено не было, хотя есть несколько работ зарубежных авторов, свидетельствующих о том, что при нарушении метилирования H19 эффективность терапии несколько выше, выводы при этом были сделаны по результатам первых лет лечения. Нам не удалось подтвердить или опровергнуть данное наблюдение по причине малочисленности детей, достигших конечного роста.

4. Диссертационная работа была построена на сравнительном анализе полученных данных у детей без и с синдромом Сильвера-Рассела. Можно ли предложить конкретные практические рекомендации по лечению, наблюдению пациентов с синдромом Сильвера-Рассела?

В работе было продемонстрировано, что дети с синдромом Сильвера-Рассела очень схожи с детьми без данного синдрома. Вместе с тем, выраженность отставания физического развития, метаболических нарушений у них имеет более глубокий характер, а эффективность лечения гормоном роста ниже, вероятно, по причине более раннего наступления полового развития и закрытия зон роста. В этой связи представляется не целесообразным создание каких-либо отдельных рекомендаций по лечению и наблюдению данной когорты детей, за исключением нескольких моментов:

- разработка специализированного питания или методик по стимуляции аппетита
- начало терапии гормоном роста в максимально ранние сроки, возможно, не дожидаясь 2-х летнего возраста, особенно, в случаях молекулярно-генетического подтверждения диагноза и отсутствии сомнений в наличии данного заболевания,
- при преждевременном и ускоренном половом развитии – применение комбинированной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг гормона и повышенных доз соматропина.

В рамках дискуссии в отзыве Болотовой Н.В. были обсуждены следующие вопросы:



1. В работе получены интересные и значимые данные о различных нарушениях в системе СТГ\_ИФР1, которые сопровождаются снижением роста и при их наличии не требуется проведения стимуляционных проб определения выброса гормона роста. Какие возможности получения гормона роста имеет в этом случае пациент?

Действительно, в работе получены данные о существовании нескольких вариантов нарушений в системе СТГ-ИФР1: парциальном СТГ-дефиците, парциальных резистентностях к СТГ и ИФР1, однако все эти нарушения не соответствуют критериям диагностики «классического гипопитуитаризма», диагноза, все дети с которым подлежат обеспечению соматропином по федеральной программе «14 высокочувствительных нозологий». В соответствии с законодательством РФ, на сегодняшний день при наличии у ребенка с ЗВУР статуса «инвалид детства» возможно его обеспечение гормоном роста из регионального бюджета, если такого статуса нет – то лечение возможно с привлечением помощи благотворительных фондов или из средств семейного бюджета.

2. У детей с задержкой внутриутробного развития после рождения низкие темпы роста и прибавки массы тела. Был ли у Вас опыт назначения таким детям лечебного питания в виде гидролизатов белка или смесей с повышенным содержанием калорий?

С учетом крайне низкого, порой полностью отсутствующего аппетита, мы предпринимали попытки применения таких смесей в качестве дополнительного питания у детей с ЗВУР, в частности, «Педиашур малоежка», «Nutridrink», «Infatrini», «Frisco». К сожалению, значимых результатов получено не было по причине быстрого отказа детей от данных смесей.

3. Чем Вы объясняете крайне низкий аппетит у данной группы пациентов?

Не видите ли Вы возможность его стимуляции?

Предполагается, что в условиях патологически протекающей беременности происходит глубокая перестройка в организме плода: изменение секреции

гормонов и тканевой чувствительности к ним. Это позволяет перераспределить имеющиеся в дефиците питательные вещества и кислород к наиболее важным для выживания органам, в первую очередь – структурам центральной нервной системы и, таким образом, адаптироваться плоду к неблагоприятным условиям развития. После рождения такие механизмы адаптации должны перестать работать, что и происходит у большинства детей с ЗВУР, позволяя им догнать сверстников. Предполагается, что при глубоких изменениях гормональной секреции и чувствительности, восстановления нормального функционирования не происходит, организм родившегося ребенка продолжает существовать в «экономном» режиме». Этим, очевидно, можно объяснить низкий аппетит, дефицит роста и массы тела у данной категории детей.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) давно и широко применяется в реабилитации детей с ДЦП. В 2016 году опубликованы результаты пилотного рандомизированного контролируемого исследования применения ТМС при неврогенной анорексии (Королевский колледж Лондона), свидетельствующие об эффективности терапии. НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева также работает в этом направлении. Данных по использованию ТМС у детей с ЗВУР пока нет, однако изучение влияния такого лечения на аппетит детей может быть интересным и перспективным.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии педиатрического факультета ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Логачевым Михаилом Федоровичем, указала, что диссертация Нагаевой Елены Витальевны «Рост, гормональный и метаболический статус у детей, рожденных с



задержкой внутриутробного развития в разные возрастные периоды» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором работ изложены выводы о клинко-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических особенностях низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития, причинах, лежащих в основе данного вида низкорослости, эффективности терапии гормоном роста, условиях ее успешности и безопасности, отдаленных последствиях. Результаты проведенных исследований имеют большую научную и практическую значимость и могут быть использованы специалистами детскими эндокринологами при ведении низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития, а также при лечении их соматотропином.

Соискатель имеет 38 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 15 статей по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены различным аспектам низкорослости, обусловленной ЗВУР, соматотропной недостаточности у детей и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%, автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени. Общий объем научных изданий составляет 2,5 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Воронцов А.В., Безлепкина О.Б., Владимирова В.П., Волеводз Н.Н., **Нагаева Е.В.**, Петеркова В.А., Дедов И.И. Состояние гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью. // Проблемы эндокринологии. 2002. – Т.48 – №5 – С. 11-18



2. Петеркова А.В., Фофанова О.В., **Нагаева Е.В.** Эффективность и безопасность применения растворимой формы рекомбинантного гормона роста при лечении низкорослости у детей с задержкой внутриутробного развития. // Проблемы эндокринологии. 2005. – Т.51 – №4 – С.27-31
3. Шандин А.Н., **Нагаева Е.В.**, Петеркова В.А., Дедов И.И. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью. // Проблемы эндокринологии. 2010. – Т.56 – №6 – С.14-23
4. **Нагаева Е.В.**, Ширяева Т.Ю. Внутриутробное программирование гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. // Проблемы эндокринологии. 2010. – Т.56 – №6 – С.32-40
5. Волеводз Н.Н., Ширяева Т.Ю., **Нагаева Е.В.**, Петеркова В.А. Состояние липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью и эффективность коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным гормоном роста Растан. // Эффективная фармакотерапия. 2012. – №1 – С.14-20
6. Гаврилова А.Е., **Нагаева Е.В.**, Ширяева Т.Ю., Реброва О.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А., Дедов И.И. Клинико-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, обусловленным мутациями в гене *PROPI*: эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста. // Проблемы эндокринологии. 2017. – Т.63 – № 2 – С.72-81
7. Воронцова М.В., **Нагаева Е.В.**, Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипофизарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста. // Проблемы эндокринологии. 2017. – Т.63 – № 2 – С.82-91

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Ворохобиной Натальи Владимировны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии им. Академика В.Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Вотяковой Ольги Иннокентьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детских болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. Гирш Яны Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней Медицинского института Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»;
4. Коваленко Татьяны Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
5. Моруговой Татьяны Вячеславовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
6. Храмовой Елены Борисовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детских болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения



высшего образования «Тюменский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Нагаевой Елены Витальевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области диагностики, лечения и ведения детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития и имеющих при рождении низкую массу тела, а также детей с задержкой физического развития. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Алимовой Ирины Леонидовны являются следующие:

1. Конюшек А.Г., Алимова И.Л. Возможности применения нормативов ВОЗ для оценки физического развития детей в практике педиатра // *Смоленский медицинский альманах*. – 2020 – № 2. – С. 89-92
2. Шалкина Л.А., Алимова И.Л. Факторы риска нарушения углеводного обмена у новорожденных от матерей с чрезмерным гестационным увеличением веса // *Смоленский медицинский альманах*. – 2020 – № 2. – С. 157-161
3. Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимова И.Л. Оценка физического развития и режима питания детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске // *Вопросы питания*. – 2019 – Т. 88. – № 4. – С. 34-40
4. Цукарева Е.А., Алимова И.Л., Авчинников А.В. Состояние здоровья младших школьников Смоленска // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. – 2019 – № 4. – С. 52-53
5. Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимова И.Л., Нестеров Е.Г., Стунжас О.С., Демина Е.Г. Гигиеническая оценка распространенности избыточной массы

- тела и ожирения у младших школьников г. Смоленска // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2018 – Т. 17. – № 2. – С. 41-46
6. Алимова И.Л., Шалкина Л.А. Антропометрические показатели новорожденных при избыточной гестационной прибавке массы тела // *Вопросы детской диетологии*. – 2017 – Т. 15. – № 1. – С. 45-46
  7. Шалкина Л.А., Алимова И.Л., Покусаева В.Н., Кривенко А.С., Каландия М.Р. Патологическая гестационная прибавка массы тела, антропометрические показатели новорожденных и течение раннего периода адаптации // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2017 – Т. 16. – № 1. – С. 111-114
  8. Алимова И.Л., Драчева Н.А., Виноградова А.П., Гуркина О.В. Использование нормативов Всемирной Организации Здравоохранения для оценки длины тела новорожденных // *Смоленский медицинский альманах*. – 2017 – № 3. – С. 20-23
  9. Алимова И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015 – Т. 60. – № 1. – С. 66-70
  10. Шалкина Л.А., Алимова И.Л., Покусаева В.Н. Антропометрические показатели у новорожденных детей от матерей с патологической гестационной прибавкой массы тела // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015 – Т. 60. – № 4. – С. 164-165
  11. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в зависимости от критериев диагностики у детей и подростков школьного возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015 – Т. 60. – № 4. – С. 242

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Болотовой Нины Викторовны являются следующие:

1. Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Чехонацкая М.Л., Поляков В.К., Седова Л.Н., Сомова В.А. Диагностика врожденной патологии полового развития у



- мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата // *Проблемы эндокринологии*. – 2019 – Т. 65. – № 4. – С. 236-242
2. Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Поляков В.К., Захарова Н.Б., Аверьянов А.П. Показатели полового развития здоровых мальчиков в различные периоды гипофизарно-гонадной активности // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2019 – Т. 98. – № 6. – С. 91-97
  3. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Чередникова К.А., Поляков В.К., Аверьянов А.П. Клинико-гормональные особенности пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата // *Практическая медицина*. – 2019 – Т. 17. – № 5. – С. 60-67
  4. Поляков В.К., Новикова Е.П., Болотова Н.В. Физическое развитие школьников Саратова // *Вопросы практической педиатрии*. – 2018 – Т. 13. – № 1. – С. 7-11
  5. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Чередникова К.А. Сравнительная характеристика современных методов лекарственной терапии конституциональной задержки роста и пубертата // *Практическая медицина*. – 2018 – № 8. – С. 63-69
  6. Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Назаренко К.А. Современная диагностика низкорослости у детей // *Лечащий врач*. – 2016 – № 11. – С. 74

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Володина Николая Николаевича являются следующие:

1. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Володин Н.Н., Буренков Р.А. Эффективность и безопасность применения искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом в родильном зале у детей с массой тела менее 750 г // *Анестезиология и реанимация*. – 2021 – № 1. – С. 46-54
2. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Павлова Е.С., Петрова Н.А., Володин Н.Н., Макаренко Е.В. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2020 – Т. 99. – № 1. – С. 175-185
3. Быковская Т.Ю., Выгонская Т.В., Ерошенко А.Ю., Брыскина Е.Ю., Володин Н.Н. Региональный непрерывный мониторинг критических перинатальных

ситуаций // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2020 – Т. 99. – № 1. – С. 217-220

4. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Педиатрия. Продукция ростовых факторов и цитокинов плодом как прогностический фактор развития легочной гипертензии у глубоконедоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2020 – Т. 99. – № 1. – С. 64-69
5. Ворона Л.Д., Ротанова Р.И., Ишутина Ю.Л., Букреева Е.А., Катыхенков А.А., Панкратьева Л.Л., Володин Н.Н. Опыт восстановительной терапии дисфагии у детей с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2020 – Т. 99. – № 1. – С. 88-92
6. Панкратьева Л.Л., Володин Н.Н. Методические проблемы реабилитации недоношенных детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2019 – Т. 98. – № 2. – С. 14-18

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Богомаз Д.С., Папышева О.В., Шурыгина Д.А., Богомаз Л.В. Нутритивный статус детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021 – Т. 185. – № 1. – С. 67-74
2. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии // *Вопросы практической педиатрии*. – 2020 – Т. 15. – № 4. – С. 69-74
3. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Заваденко А.Н., Нестеровский Ю.Е., Хондкарян Г.Ш. Синдром дефицита внимания и гиперактивности в сочетании с тикозными расстройствами: подходы к диагностике и лечению // *Фарматека*. – 2020 – Т. 27. – № 3. – С. 129-135
4. Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии // *Лечение и профилактика*. – 2020 – Т. 10. – № 1. – С. 29-35



5. Ярошенко Е.С., Демидова Т.Ю. Ранние нарушения углеводного обмена и их влияние на сердечно-сосудистые риски // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2020 – Т. 9. – № 4. – С. 100-101
6. Хан М.А., Чубарова А.И., Дегтярева М.Г., Микитченко Н.А., Румянцева М.В., Куянцева Л.В. Современные нелекарственные технологии медицинской реабилитации детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2020 – Т. 97. – № 6. – С. 50-58
7. Заваденко Н.Н., Гузева В.И., Гайнетдинова Д.Д., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н., Романова Т.А. Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6-12 мес, рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019 – Т. 119. – № 10. – С. 30-39
8. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Неврологические нарушения и расстройства психического развития у детей, рожденных недоношенными (с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019 – Т. 119. – № 12. – С. 12-19
9. Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Надеждин Д.С. Сравнительный анализ методик оценки физического развития детей и подростков: бесконечная дискуссия в науке и практике // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2019 – Т. 98. – № 5. – С. 196-200
10. Мухамедрахимов Р.Ж., Цветкова Л.А., Антонова Н.А., Аринцина И.А., Вершинина Е.А., Михайлова Ю.В., Наумова О.Ю., Одинцова В.В. Социобиологические факторы физического развития детей при рождении: курение матери во время беременности и социальное окружение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2019 – Т. 98. – № 5. – С. 201-207

11. Березина Н.О., Степанова М.И. Физическое развитие современных дошкольников: результаты динамических наблюдений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2019 – Т. 98. – № 5. – С. 208-212
12. Сахарова Е.С., Ильенко Л.И., Албагачиева Д.И. Исходы неврологического развития детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, к 24 месяцам скорректированного возраста // *Детская и подростковая реабилитация*. – 2019 – Т. 40. – № 4. – С. 58
13. Харитоновна Л.А., Папышева О.В., Богомаз Л.В., Богомаз Д.С. Физическое развитие новорожденных, родившихся от матерей с различными нарушениями углеводного обмена // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019 – Т. 161. – № 1. – С. 88-98

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** научная концепция диагностики, лечения и ведения низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития;

**предложены** новые подходы к коррекции линейного роста и нормализации конечного роста у детей с задержкой внутриутробного развития, в том числе синдроме Сильвера-Рассела;

**определены** особенности костного созревания и полового развития низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития и их вклад в показатели конечного достигнутого роста;

**введены** новые представления о низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития, имеющей ряд отличительных особенностей: развивается с рождения, сопровождается выраженным дефицитом массы тела, повышенной частотой врожденных аномалий внутренних органов, высокой частотой дислипидемии;

**доказано**, что при условии рано начатого, непрерывного, длительного (до достижения конечного роста) лечения гормоном роста, улучшение конечного роста составляет около 10 см, профиль безопасности данной терапии



благоприятный, предпочтительнее применение расчетной дозы 0.033 мг/кг/сут. по сравнению с дозой 0.060 мг/кг/сут.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**определены** характерные фенотипические и гормонально-метаболические особенности низкорослых детей, родившихся маленькими относительно срока гестации, **впервые представлены** показатели спонтанно достигнутого конечного роста данных пациентов в российской популяции;

применительно к проблематике диссертации результативно, с использованием комплекса базовых методов исследования – определения стимулированной секреции соматотропного гормона и базальных значений ИФР1, ИФР2, ИФРСБЗ, **раскрыты** возможные варианты нарушений регуляции системы СТГ-ИФР1, вносящие вклад в расширение представлений о механизмах развития низкорослости у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития;

**доказана** эффективность длительного непрерывного применения соматропина в отношении нормализации конечного роста у низкорослых детей, родившихся маленькими относительно срока гестации;

**обоснованы** положения безопасности лечения гормоном роста низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития как непосредственно во время применения, так и в отсроченном периоде времени после его завершения, **определены** прогностические факторы эффективности терапии соматропином;

**изложена** концепция об отсутствии влияния на эффект соматропина при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития значений СТГ на стимуляционной пробе и полиморфизма гена рецептора гормона роста, что свидетельствует о нецелесообразности проведения СТГ-стимуляционных проб и определения полиморфизма гена рецептора гормона роста у данной категории пациентов.

**изучены** частота встречаемости эпигенетических аномалий, лежащих в основе синдрома Сильвера-Рассела: нарушения метилирования H19 региона 11p15 и материнской однородительской дисомии хромосомы 7; частота

встречаемости различных фенотипических признаков данного синдрома; характерные отличия детей с синдромом Сильвера-Рассела от детей без данного синдрома;

**определены** перспективные направления дальнейшей работы для более детального изучения особенностей физического развития недоношенных и глубоко недоношенных детей;

Диссертационная работа Нагаевой Е.В. может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения ауксологических и гормонально-метаболических особенностей низкорослости у недоношенных и глубоко недоношенных детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела.

**Значение** полученных соискателем результатов исследования для **практики** подтверждается тем, что на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации:

**разработаны и внедрены** в работу клинических отделений, а также кафедр институтов рекомендации по использованию терапии соматропином при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития, с указанием оптимально эффективных и безопасных доз, а также наиболее важных для мониторинга гормональных и биохимических показателей;

**создана** система практических рекомендаций по диагностике низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития, комплексному обследованию и выявлению характерных гормонально-метаболических и молекулярно-генетических нарушений у данной категории детей с целью персонализированного подхода к выбору оптимальной схемы ведения и лечения для каждого низкорослого ребенка с задержкой внутриутробного развития в анамнезе;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию системы детального изучения особенностей физического развития недоношенных и глубоко недоношенных детей, включающие исследование их физического и



полового развития, эндокринного и соматического статуса с целью своевременной коррекции имеющихся нарушений в рамках комплексной реабилитации данной когорты пациентов.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим числом наблюдений и клинических групп, включенных в работу, применением современных лабораторных и инструментальных методов обследования, а также использованием современных методов статистической обработки медицинских данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах: анализе литературы по теме диссертации, создании и разработке дизайна этапов исследования, сборе и оценке клинического материала, самостоятельном клиническом обследовании пациентов, проведении функциональных тестов, лечении пациентов, анализе и интерпретации данных. Соискателем осуществлялись ведение базы данных, систематизация материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, апробация результатов исследования, подготовка и презентация докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Нагаевой Елены Витальевны на тему «Рост, гормональный и метаболический статус у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в разные возрастные периоды» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335

«О внесении изменений в Положении о присуждении ученых степеней». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной проблемы – изучению различных аспектов: клинико-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития, оценке ростового эффекта терапии гормоном роста, анализу его безопасности, что имеет существенное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 17 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Нагаевой Елене Витальевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 26 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 26, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя  
диссертационного совета,  
академик РАН

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук  
Михайловна



Шестакова Марина Владимировна

Платонова

Надежда

«17» июня 2021 г.