

ОТЗЫВ

официального оппонента
заведующего 2-й кафедрой детских болезней
учреждения образования

«Гродненский государственный медицинский университет»
доктора медицинских наук, профессора Парамоновой Нэллы Сергеевны
на диссертацию Песковой Надежды Александровны
«Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите

Диссертационное исследование Песковой Надежды Александровны «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера» представлено к защите по специальности 14.01.02 – эндокринология. Соискатель провела комплексную оценку антропометрических данных, полового развития, гормональных и метаболических показателей детей с наиболее распространенной хромосомной аномалией – синдромом Тернера, что дало возможность разработать модели прогнозирования ростового ответа у девочек с данным заболеванием для персонифицированного подхода к заместительной гормональной терапии.

Тема диссертационного исследования соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» от 22.04.2015 г. № 166, постановление Совета Министров Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы» от 12.03.2015 г. № 190, Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» от 07.05.2020 г. № 156), Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 гг. Выполнена в рамках задания «Разработать методы диагностики генетических форм низкорослости и лечения детей с низким ростом при рождении или ростом ниже возрастной нормы» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации», 2018–2021 гг. (№ государственной регистрации 20181734).

Диссертационная работа «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера» по содержанию, цели, задачам, объекту и предмету

исследования, положениям, выносимым на защиту, методам исследования, полученным научным результатам и выводам соответствует специальности 14.01.02 – эндокринология (пп. 4, 7 раздела «Области исследования» паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь №116 от 23.04.2018) и отрасли медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Синдром Тернера впервые описан в 1938 г., но до настоящего времени вопросы о сроках и режимах гормональной терапии в целях коррекции низкорослости и восполнения дефицита половых стероидов остаются дискуссионными.

Заболевание характеризуется высокой распространенностью (25 – 210 на 100 000 живорождений) в популяции и представляет собой сочетание эндокринных, репродуктивных, сердечно-сосудистых, психосоциальных нарушений и пороков развития. В Республике Беларусь распространенность синдрома Тернера среди детского населения составляет 5,73 случая на 100 000 детей. Ежегодно регистрируется 8-10 новых случаев заболевания. До настоящего времени комплексная клиничко-гормональная оценка белорусской популяции пациентов с данной хромосомной аномалией не проводилась, не анализировалась эффективность терапии у таких детей.

Низкорослость регистрируется в 95–100% случаев синдрома Тернера. Для терапии низкорослости при генетических синдромах широко применяются лекарственные препараты гормона роста. Однако прогнозирование ответа на лечение затруднено, так как дефицит гормона роста не является причиной задержки роста при синдроме Тернера. В основе низкорослости при данной хромосомной аномалии могут лежать нарушения синтеза, секреции, регуляции или биологического эффекта соматропина. Эндокринные и метаболические изменения, часто сопровождающие синдром, также могут быть причиной низкого роста. Варибельный ответ на лечение соматотропным гормоном не всегда позволяет достичь конечного роста, близкого к среднему популяционному росту здоровых женщин. Это ухудшает качество жизни и социальную адаптацию пациентов с синдромом Тернера.

Поставленные автором исследования задачи – проанализировать основные эндокринные нарушения у детей с синдромом Тернера, выявить особенности метаболического статуса, параметров композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани в зависимости от наличия признаков пубертата, оценить динамику и достигнутые в результате применения препаратов соматропина показатели конечного роста и определить предикторы ростового ответа

при синдроме Тернера – позволили автору разработать модели прогнозирования эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с изучаемым синдромом с учетом долечебных антропометрических показателей, их динамики на первом году применения гормона роста и возраста пубертата для проведения персонафицированной гормональной терапии, что, в связи с вышеизложенным, является весьма актуальным.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Положения, выносимые на защиту, и полученные результаты исследования имеют высокую степень научной новизны, так как автором впервые:

- дана комплексная клинико-гормональная и метаболическая характеристика белорусской популяции пациентов с синдромом Тернера разного возраста с учетом кариотипа и стадии полового развития;
- определена частота дисфункции щитовидной железы и ее ассоциация с аутоиммунитетом, проанализирован возраст манифестации тиреоидной патологии у детей с синдромом Тернера;
- установлена связь параметров метаболического статуса, композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани с возрастом девочек с синдромом Тернера в допубертате;
- определен возрастной порог и гормональные лабораторные маркеры спонтанного пубертата у пациентов с данной хромосомной аномалией;
- проведена оценка эффективности применения лекарственных препаратов соматропина у детей с синдромом Тернера и установлены наиболее значимые факторы, определяющие ответ на терапию и индикаторы эффективности, оцениваемые после первого года лечения;
- разработаны классификационные схемы, позволяющие с высокой степенью вероятности прогнозировать эффективность терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с синдромом Тернера на основе долечебных антропометрических показателей и их динамики на первом году применения гормона роста с учетом возраста пубертата.

Обоснованность и достоверность заключительных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Н.А.Песковой представляет собой законченную научно-практическую работу, содержащую изложение собственных результатов труда автора, и отвечает требованиям, установленным главой 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении

ученых званий в Республике Беларусь».

Сформулированные в диссертационной работе Н.А.Песковой заключительные выводы и рекомендации по практическому использованию, основанные на результатах комплексной оценки параметров антропометрического, метаболического и гормонального статусов, проведенной на достаточном числе клинических наблюдений, соответствуют поставленным цели и задачам.

В исследовании использованы современные высокоинформативные методы диагностики, что позволило получить объективные и достоверные результаты. Группы пациентов для сравнительного анализа были сопоставимы по возрасту и наличию пубертатного развития, сформированы с учетом критериев включения и исключения.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как использованы современные методы статистического анализа. Методы исследования соответствуют клиническому материалу, позволяют описать и проанализировать закономерности, сформулировать выводы и рекомендации.

Весь полученный материал был статистически обработан на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», IBM SPSS Statistics 23 (№ лицензии 44W5806-D). Математические модели риска неблагоприятного результата лечения разрабатывались на основе логистической регрессии, классификационные схемы – на основе коэффициента логистической регрессии после проведения категоризации количественных переменных с помощью cut-point анализа. В целом использованные статистические методы соответствуют клиническому материалу, позволяют описать и проанализировать закономерности, сформулировать выводы и рекомендации.

Методические подходы, использованные автором при проведении исследования, являются современными и соответствуют уровню развития исследований по данной проблеме как в Республике Беларусь, так и за рубежом. Заключение и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию работы и ее результатам, отраженным в публикациях автора. Практические рекомендации обоснованы и акцентируют прикладную направленность работы. Корректное использование методов исследования, логика и последовательность проведения исследований, соответствие выдвинутых гипотез полученным выводам позволяют считать результаты диссертационного исследования обоснованными и заслуживающими доверия.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Диссертационное исследование имеет научную, практическую, социальную и экономическую значимость. В ходе выполнения диссертационной работы проведен ретроспективный сбор данных 192 пациентов с синдромом Тернера, наблюдавшихся в эндокринологическом отделении государственного учреждения "Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в период с 2000 по 2022 год, для установления особенностей антропометрического, тиреоидного статусов, полового созревания и оценки эффективности гормональной терапии низкорослости у девочек с разными вариантами кариотипа.

В клинический раздел работы включена исследуемая группа, состоящая из 120 девочек и разделенная на подгруппы в зависимости от варианта кариотипа, стадии полового развития по Таннеру: допубертатная (□ стадия по Таннеру) и пубертатная (□–□ стадия по Таннеру). Группу контроля составили 89 девочек соответствующего возраста без хронических заболеваний.

Научная значимость работы определяется актуальностью и новизной рассматриваемых положений, которые расширяют и углубляют знания по наиболее значимым проблемам лечения и наблюдения детей с синдромом Тернера.

Синдром Тернера – заболевание с высокой частотой встречаемости и широким спектром клинических проявлений. Изменения гормонального и метаболического статусов, характерные для синдрома, часто выявляются несвоевременно, что снижает эффективность коррекции имеющихся нарушений. Несмотря на успешный опыт использования лекарственных препаратов соматропина и половых гормонов при синдроме Тернера, актуальным остается сложность прогнозирования эффективности терапии и влияния на окончательный результат. В настоящее время производится поиск предикторов развития спонтанного пубертата, дискутабельным остается оптимальный возраст начала заместительной терапии половыми гормонами.

Важно отметить, что Н.А.Песковая дала комплексную клинико-гормональную и метаболическую характеристику синдрома Тернера у девочек различного возраста, нуждающихся в терапии лекарственными препаратами соматропина, с учетом кариотипа и стадии полового развития. Выделены особенности основных эндокринных нарушений у детей с данной хромосомной аномалией: значительное отставание параметров роста от среднепопуляционных, высокая частота задержки

полового созревания (спонтанное телархе зарегистрировано только у 21%, регулярный менструальный цикл – у 5,7% детей с синдромом Тернера), гипофункция щитовидной железы у 57,4% пациентов с увеличением доли девочек с впервые диагностированной тиреоидной дисфункцией по мере взросления и ее ассоциация с аутоиммунитетом.

Большое внимание в работе уделено связи показателей метаболического статуса, композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани с пубертатным развитием девочек с синдромом Тернера. Выявлено формирование изменений изучаемых параметров по мере взросления девочек подгруппы допубертата.

Особого внимания заслуживают выявленные в ходе исследования антропометрические показатели, определяемые на старте и в ходе терапии лекарственными препаратами гормона роста, для использования в прогнозировании эффективности лечения соматропином. Определена ассоциация возраста начала/инициации пубертата менее 12,5 лет с худшими результатами лечения лекарственными препаратами гормона роста.

Выполненное автором исследование позволило разработать классификационные схемы для определения эффективности применения лекарственных препаратов соматропина у детей с синдромом Тернера в зависимости от показателя SDS роста до и через 1 год (Δ SDS роста) терапии с учетом возраста начала пубертата. Классификационные схемы включают доступные для врача параметры и позволяют принимать решение о коррекции проводимого лечения.

В работе гармонично сочетается научная новизна полученных результатов с *практической значимостью* рекомендаций по их применению. Практическая значимость полученных результатов заключается в индивидуализации наблюдения и лечения детей с синдромом Тернера для своевременной диагностики тиреоидной дисфункции, профилактики метаболического дисбаланса и прогнозирования эффективности применения лекарственных препаратов соматропина с использованием классификационных схем, что позволит повысить эффективность применения лекарственных препаратов гормона роста при лечении низкорослости у пациентов с синдромом Тернера.

Подтверждением практического применения результатов исследования служат инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 7 актов о внедрении результатов исследования в учебный процесс и практическое здравоохранение.

Экономическая значимость результатов диссертационного исследования. Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение позволит повысить эффективность лечения низкорослости и избежать проявлений гипогонадизма у детей с синдромом Тернера, тем самым существенно сократить расходы в здравоохранении за счет вклада в снижение детской заболеваемости и инвалидности, что является важным моментом в положительной оценке диссертации в экономическом плане.

Социальная значимость результатов диссертационного исследования. Социальная значимость результатов диссертации определяется достижением оптимальных темпов роста с учетом полового развития, что должно способствовать улучшению качества жизни и социальной адаптации пациентов с синдромом Тернера и оценивается как высокая.

Опубликованность результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования в полном объеме представлены в научной печати. В публикациях изложены основные результаты исследования, представленные в положениях, выносимых на защиту.

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ: 9 статей, из которых 4 – в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 5 – в сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций; 7 публикаций в сборниках материалов конференций; 9 публикаций в сборниках тезисов докладов. Полученные новые данные неоднократно докладывались соискателем на международных и республиканских конференциях. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено 7 актами внедрения.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация и автореферат Песковой Н.А. оформлены в соответствии с «Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной ВАК Республики Беларусь.

Работа изложена на 167 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят главы, посвященные аналитическому обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, глава, посвященная обсуждению результатов, заключения, библиографического списка, списка публикаций соискателя ученой степени, приложений. Диссертация содержит 24 рисунка и 59 таблиц. Список использованных источников включает 173 источника, 26 публикаций диссертанта, 8 из которых на английском языке.

Диссертация является самостоятельно выполненной научной работой, посвящена решению актуальной научной задачи. Название диссертации отражает цель и исследования и соответствует ее содержанию. Заключение, научные положения, вынесенные на защиту диссертации, практические рекомендации соответствуют содержанию работы, ее результатам и отражены в публикациях.

Основные материалы диссертации отражены в автореферате, общая характеристика работы и заключение соответствуют по содержанию диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационная работа врача–детского эндокринолога кабинета детского эндокринолога эндокринологического отделения государственного учреждения "Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» Надежды Александровны Песковой «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера», представляет собой завершённую квалификационную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном и методическом уровне и решающую важную научно-практическую задачу – улучшению результатов лечения низкорослости у пациентов с синдромом Тернера путем разработки и обоснования персонализированного подхода к гормональной терапии, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Анализ диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также научный и врачебный опыт Н.А.Песковой доказывают, что соискатель полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата наук.

При анализе диссертационной работы выявлены отдельные опечатки и неудачные стилистические выражения. Однако данные

замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой научной и практической значимости работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Песковой Надежды Александровны «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является законченным, самостоятельно выполненным научным исследованием на актуальную тему, имеющим научную новизну и практическую значимость. Работа содержит новые научно обоснованные результаты по решению актуальной проблемы в эндокринологии – прогнозирование эффективности лечения низкорослости у детей с синдромом Тернера на основании комплексной оценки параметров антропометрического, метаболического и гормонального статусов, что позволит проводить персонализированную гормональную терапию при данном заболевании.

Согласно Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель – искомой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология может быть присуждена Надежде Александровне Песковой за совокупность новых научно обоснованных результатов, включающих:

1. оценку особенностей тиреоидного статуса у детей с синдромом Тернера и выявление высокой частоты гипофункции щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунитетом, с увеличением доли девочек с впервые диагностированной тиреоидной дисфункцией по мере взросления и пиком манифестации в возрасте 11,5-14 лет;

2. проведение комплексного анализа метаболического статуса детей с синдромом Тернера и установление высокой частоты избытка массы тела и ожирения с формированием изменений композиционного состава тела (повышением индексов жировой массы и АР/ГР) и лабораторных показателей (ростом уровней инсулина, НОМА-IR, триглицеридов) в допубертате;

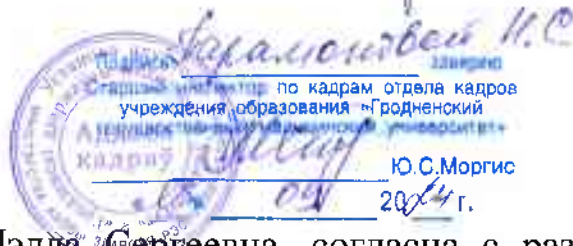
3. определение у детей с синдромом Тернера высокой распространенности дефицита минеральной плотности кости с

ухудшением денситометрических показателей по мере взросления в допубертате и отсутствием их улучшения на фоне пубертатного развития;

4. установление значимых факторов, определяющих ответ на терапию лекарственными препаратами гормона роста, и разработку на их основе классификационных схем для прогнозирования эффективности применения соматропина при синдроме Тернера, что позволяет персонифицировать проводимое гормональное лечение для достижения оптимального результата.

Официальный оппонент:
 доктор медицинских наук, профессор,
 заведующий 2-й кафедрой
 детских болезней
 УО «Гродненский государственный
 медицинский университет»
 _____ 2024 г.

Н.С.Парамонова



Я, Парамонова Нэлла Сергеевна, согласна с размещением отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»