

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры эндокринологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
доктора медицинских наук, профессора Шепелькевич Аллы Петровны
на диссертационную работу Песковой Надежды Александровны
«Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология

На основании изучения текста диссертации, автореферата и печатных работ по теме диссертационного исследования Песковой Н.А. можно сделать следующее заключение:

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

Диссертационная работа Песковой Надежды Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и направленная на решение проблемы практической медицины по улучшению результатов лечения низкорослости у детей с синдромом Тернера, по цели, задачам, объекту и методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам, соответствует отрасли медицинские науки, 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 профилю совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

Синдром Тернера является генетически детерминированным заболеванием и встречается с частотой 1 случай на 2000-2500 девочек, рожденных живыми. К основным клиническим характеристикам синдрома относятся низкие темпы роста и низкий конечный рост (средний конечный рост - 140-147 см), дисгенезия гонад, а также целый ряд врожденных аномалий. Заболеваемость и смертность при данной хромосомной аномалии повышены по сравнению с общепопуляционной, а средний возраст на момент постановки диагноза составляет 15 лет. Клинически значимых отклонений в оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста у пациентов с синдромом Тернера не было описано. Тем не менее, доказано, что терапия лекарственными препаратами соматропина улучшает окончательный рост у детей с синдромом Тернера. Большинство девочек с синдромом нуждается в

проведении заместительной терапии препаратами эстрогенов для индукции и/или поддержания пубертата и достижения оптимального пика костной массы. Несмотря на многолетний опыт использования лекарственных препаратов соматропина и половых гормонов при данной хромосомной аномалии, ответ на лечение является переменным и не всегда позволяет достичь конечного роста, близкого к среднему популяционному росту здоровых женщин, что ухудшает психоэмоциональное состояние пациентов и социальную адаптацию. Изменения гормонального и метаболического статусов, характерные для синдрома, часто выявляются несвоевременно, что снижает эффективность коррекции имеющихся нарушений. Актуальным остается определение сроков начала, режима дозирования и продолжительности гормонального лечения с формированием персонализированного подхода к лечению.

Все вышеизложенное определяет своевременность и актуальность проведенного научного исследования, представленного в виде диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, цель которого – на основании комплексной оценки параметров антропометрического, метаболического и гормонального статусов установить факторы, определяющие эффективность лечения низкорослости у детей с синдромом Тернера, и разработать модели прогноза ростового ответа для персонализированной гормональной терапии.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Диссертационное исследование выполнено 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).

Научная новизна исследования заключается в проведении комплексного изучения параметров антропометрического, метаболического и гормонального статусов белорусской популяции пациентов с синдромом Тернера в разные возрастные периоды с учетом варианта кариотипа.

Впервые определена частота и структура тиреоидной дисфункции при синдроме Тернера, ее ассоциация с аутоиммунитетом и возрастной пик манифестации в 11,5–14,0 лет. Дана характеристика параметров метаболического статуса, композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани девочек с синдромом Тернера в зависимости от наличия пубертатного развития и показано формирование изменений

количественных и качественных показателей антропометрического статуса, метаболических нарушений, дефицита МПК у девочек с синдромом Тернера уже в допубертате. Установлены гормональные критерии отсутствия спонтанного пубертата у пациентов с данной хромосомной патологией, включающие: выраженный рост уровней фолликулостимулирующего гормона с превышением верхней границы референсных значений с 10 лет, низкие по сравнению с контролем значения антимюллера гормона и ингибина В, отсутствие повышения концентрации ингибина В по мере взросления.

Впервые в Республике Беларусь проведена оценка эффективности применения лекарственных препаратов соматропина у детей с синдромом Тернера и выделены наиболее значимые факторы, определяющие ростовой прогноз. Разработаны математические модели и классификационные схемы, прогнозирования эффективности применения лекарственных препаратов соматропина на старте и через 1 год терапии с учетом возраста начала пубертата.

Таким образом, степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям ВАК к диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании соискатель степени кандидата медицинских наук Н.А. Песковская четко сформулировала цель и задачи исследования, обосновала методы для их реализации, определила достаточный объем материала для ответа на поставленные вопросы, со знанием изучаемой проблемы интерпретировала полученные результаты и представила окончательное заключение, в котором изложила результаты собственного завершенного научного исследования, содержащего новые подходы к решению актуальной научно-практической проблемы детской эндокринологии – персонализации гормональной терапии у детей с синдромом Тернера.

Достоверность результатов проведенной работы, выводов и рекомендаций базируется на выполнении продольного, с ретроспективным сбором данных исследования по установлению особенностей антропометрического, тиреоидного статусов, особенностей полового созревания и с оценкой эффективности гормональной терапии низкорослости у 192 пациентов с синдромом Тернера с разными вариантами кариотипа, наблюдавшихся в эндокринологическом отделении государственного

учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в период с 2000 по 2022 год; клиническом, с одномоментными разделами, контролируемом исследовании параметров антропометрии и композиционного состава тела, показателей метаболического, гормонального статусов, общей минерализации костной ткани; оценка их взаимосвязи с наличием пубертатного развития у 120 детей с СТ с разными вариантами хромосомных нарушений в зависимости от возраста.

В диссертационной работе использованы современные и высокоинформативные инструментальные и лабораторные методы исследования. Полученный материал обработан с применением современных пакетов прикладных программ MS EXCEL for Windows 2016, Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 23 (№ лицензии 44W5806-D).

Научные положения, выносимые на защиту, логически выстроены и базируются на объективном анализе полученного материала с учетом современной научной информации по изучаемому вопросу. Содержание положений, выносимых на защиту, полностью отражает основные результаты исследования. Выводы и рекомендации четко сформулированы, хорошо обоснованы, соответствуют содержанию работы и достаточно полно отражены в публикациях автора. Высокий методический уровень проведенных исследований позволил получить новые достоверные данные. Поставленные цель и задачи исследования выполнены в полном объеме.

Таким образом, использование современных методов обследования пациентов и статистического анализа цифровых данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов и обоснованности выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций по их практическому использованию. Работа представляет собой завершенное научно-обоснованное квалификационное исследование.

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

Диссертационная работа обладает высокой степенью новизны научных результатов. Проведенные исследования позволили автору получить новые данные о состоянии здоровья у пациентов с синдромом Тернера с разными вариантами кариотипа в зависимости от наличия пубертатного развития, дать оценку особенностей антропометрического, тиреоидного и метаболического статусов, полового созревания девочек с синдромом, нуждающихся в терапии препаратами гормона роста, используя современные инструментальные и лабораторные методы. Соискателем определены

факторы эффективности лечения, определяемые на старте и в ходе терапии лекарственными препаратами гормона роста, показана связь возраста начала/инициации пубертата менее 12,5 лет с худшими результатами лечения препаратами соматропина. Выполненное автором исследование позволило разработать предиктивные модели, включающие характеристики пациентов до начала лечения и динамику ростовых показателей в процессе лечения. В результате использования таких моделей текущий терапевтический подход может остаться неизменным или быть скорректирован.

Практическая значимость полученных результатов заключается в персонализации наблюдения и лечения детей с синдромом Тернера, что позволит своевременно диагностировать нарушения тиреоидной функции и метаболический дисбаланс, прогнозировать эффективности применения лекарственных препаратов соматропина с использованием классификационных схем для коррекции дозы лекарственных препаратов гормона роста при лечении низкорослости у детей с синдромом Тернера и своевременного старта заместительной терапии половыми стероидами.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение и в учебный процесс. Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению: «Метод лечения детей с генетическими формами низкорослости» (регистрационный № 063-0621, Минск 2021). Получено 7 актов о внедрении результатов исследования в лечебный и учебный процесс учреждений Республики Беларусь.

Экономический эффект от внедрения в практическое здравоохранение результатов диссертационного исследования обусловлен снижением затрат на профилактику и лечение осложнений, связанных с низкорослостью и гипогонадизмом у пациентов с синдромом Тернера, за счет повышения эффективности применения препаратов соматропина и своевременного назначения заместительной терапии половыми стероидами.

Социальная значимость результатов диссертации определяется достижением параметров роста, близких к среднепопуляционным, и своевременной инициации пубертата, что должно способствовать улучшению таких аспектов качества жизни у детей с синдромом Тернера, как физическое и психоэмоциональное состояние, уровень самооценки и социальный аспект жизни.

Таким образом, результаты диссертационной работы, безусловно, обладают научной, практической и медико-социальной значимостью.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования соискателем опубликовано 26 научных работ, в том числе 4 статьи (2,36 авторского листа) в рецензируемых научных журналах, соответствующих п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 5 статей (1,65 авторского листа) – в сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций; 7 публикаций в сборниках материалов конференций и 9 публикаций в сборниках тезисов докладов общим объемом 1,4 авторского листа. Результаты диссертационной работы докладывались соискателем на международных и республиканских конференциях. Издана инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено 7 актов внедрения результатов диссертационного исследования в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь и учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Публикации полностью отражают все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация 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. Работа изложена на 167 страницах печатного текста, содержит 24 рисунка и 59 таблиц. Библиографический список содержит 173 источника из них 10 русскоязычных, 163 иностранных.

Диссертация является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, посвящена решению актуальной научной задачи, имеет внутреннее единство и отражает результаты научных исследований автора.

Диссертационная работа и автореферат идентичны по приводимым в них результатам научных исследований и 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.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Песковой Н.А. посвящена решению актуальной научно-практической задачи – оптимизации наблюдения и лечения детей с синдромом Тернера, является самостоятельно выполненной

квалификационной научной работой и свидетельствует о личном вкладе автора в науку, что соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Полученные автором новые научные результаты опубликованы, доказаны на основе научной методологии, принятой в данной отрасли науки, и объективно оценены в сопоставлении с известными.

Все вышеуказанное, а также уровень теоретической подготовки, владение современными методами исследования, способность интерпретировать полученные данные, врачебный опыт соискателя, свидетельствуют о соответствии научной квалификации врача-детского эндокринолога кабинета детского эндокринолога эндокринологического отделения государственного учреждения "Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» Н.А.Песковой требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Песковой Надежды Александровны «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной самостоятельно и решающей актуальную проблему оптимизации наблюдения и лечения детей с синдромом Тернера.

Новизна, достоверность и обоснованность результатов исследования, теоретическая, практическая и медико-социальная его значимость свидетельствуют о соответствии диссертационной работы требованиям пп. 20, 21 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), а соискатель Песковая Надежда Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - эндокринология за:

- совокупность новых данных об особенностях антропометрического, гормонального и метаболического статусов у пациентов с синдромом Тернера с разными вариантами кариотипа в зависимости от наличия пубертатного развития;

- характеристику тиреоидного статуса пациентов с синдромом Тернера с разными вариантами кариотипа и определение высокой частоты субклинического гипотиреоза (у 47,5% детей) с максимальным количеством

новых случаев в возрастном диапазоне 11,5-14,0 лет и сочетанием с лабораторными и эхоскопическими признаками аутоиммунного тиреоидита;

– установление маркеров отсутствия спонтанного пубертата у детей с синдромом Тернера, а именно – вариант кариотипа, отличный от мозаичного, рост уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови с превышением верхней границы референсных значений с 10 лет, низкие уровни антимюллера гормона и ингибина В;

– выявление у детей с синдромом Тернера формирования изменений композиционного состава тела (повышение индексов жировой массы и АР/ГР), лабораторных показателей (рост уровней инсулина, НОМА-IR, триглицеридов), ухудшения денситометрических показателей по мере взросления в допубертате;

– выделение факторов прогноза эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с синдромом Тернера, и разработку на их основе классификационных схем для использования в лечебной практике с целью выявления у пациентов негативного прогноза эффективности применения лекарственных препаратов соматропина и оптимизации проводимого лечения.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры

эндокринологии

УО «Белорусский государственный

медицинский университет»

_____ 2024 г.

А.П.Шепелькевич

