

УТВЕРЖДАЮ

Ректор учреждения
образования «Гомельский
государственный медицинский
университет»

И.О. Стома



ОТЗЫВ

оппонирующей организации учреждения образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
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

В соответствии с приказом № 88-ас ректора учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» от 30.08.2024 г. на основании решения Совета Д 03.18.10 по защите диссертаций при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» об избрании учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» в качестве оппонированной организации по диссертации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук Песковой Надежды Александровны «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера», руководствуясь п.п. 41-42 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 17.11.2004 г. в редакции от 02.06.2022 г. № 190 проведено научное собрание сотрудников кафедр внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии и ОВП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 06.09.2024 г.

Председателем научного собрания назначен заведующий кафедрой поликлинической терапии и ОВП кандидат медицинских наук, доцент Бакалец Наталья Федоровна. Эксперт по диссертации: доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, кандидат медицинских наук, доцент Каплиева Марина Петровна. Секретарь научного собрания: доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами

эндокринологии и гематологии, кандидат медицинских наук, доцент Махлина Елена Семеновна.

Заслушан доклад Песковой Надежды Александровны, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Выступила эксперт по диссертации Каплиева М.П., в докладе которой были отражены следующие положения.

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

Диссертационное исследование Песковой Надежды Александровны посвящено проблеме оптимизации наблюдения и лечения детей с синдромом Тернера путем прогнозирования эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина с учетом антропометрических показателей, особенностей гормонального, метаболического статуса, параметров композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у девочек с данной хромосомной аномалией.

Изучены анамнестические сведения 192 пациентов с синдромом Тернера, включая особенности антропометрического, тиреоидного статуса и полового созревания, оценена эффективность применения лекарственных препаратов соматропина для лечения низкорослости. В ходе клинического этапа работы определены параметры антропометрии и композиционного состава тела, показатели метаболического, гормонального статусов, общей минерализации костной ткани; оценена их взаимосвязь с наличием пубертатного развития у детей с синдромом Тернера с разными вариантами хромосомных нарушений в зависимости от возраста. Сформирована совокупность прогностических факторов и разработаны классификационные схемы прогнозирования эффективности терапии препаратами гормона роста.

В диссертации цель и задачи исследования, методическая часть, клинический материал, а также основные научные результаты и практические рекомендации, обоснованные автором, в полной мере соответствуют 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 г.), по которой работа представлена в Совет по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Автором совместно с научным руководителем определена научная задача, сформулирована основная гипотеза исследования, поставлены цель и задачи, обозначены пути их реализации и объем исследования. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом

современных научных источников по теме диссертационной работы, разработан дизайн исследования. Автором лично выполнена выкопировка данных из 192 «Медицинских карт амбулаторного пациента» (форма 025/у-07) детей, вошедших в ретроспективный этап работы. Проведен отбор пациентов, формирование групп исследования, получено информированное согласие родителей (законных представителей) для участия в исследовании. Организованы и осуществлены все этапы исследования, включая сбор анамнеза, определение антропометрических показателей, оформление документации. Совместно с врачами-специалистами ГУ РЦМРиБ выполнены лабораторные и инструментальные исследования 2-го этапа исследования. Соискателем создана компьютерная база данных детей с синдромом Тернера и группы контроля, выполнена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. Совместно с доцентом кафедры моделирования и проектирования государственного учреждения образования «Белорусский государственный аграрный технический университет», к.т.н. А.П. Мириленко разработаны прогностические модели и классификационные схемы для определения эффективности применения лекарственных препаратов соматропина у детей с синдромом Тернера (степень участия диссертанта – 80%).

По материалам диссертации опубликованы статьи в рецензируемых журналах и сборниках материалов конференций, тезисы докладов, в которых отражены результаты исследования. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях – 90%. По теме диссертационной работы подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению (вклад диссертанта – 80%). Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и учреждений здравоохранения Республики Беларусь. Высокий методический уровень научной работы, высокоинформативный характер проведенных исследований, качественный анализ полученной информации с использованием современных методов статистической обработки результатов, а также достаточное количество наблюдений свидетельствуют о достоверности полученных автором результатов и о значимом научном вкладе в решение важной задачи по оптимизации наблюдения и повышению эффективности лечения детей с синдромом Тернера.

Конкретные научные результаты, за которые соискателю может быть присуждена искомая степень

В диссертационной работе Песковой Н.А. впервые дана комплексная клинико-гормональная характеристика пациентов детского возраста с синдромом Тернера, получающих терапию лекарственными препаратами гормона роста.

Установлено значительное отставание параметров роста у девочек с синдромом Тернера от среднепопуляционных показателей до начала терапии

гормоном роста вне зависимости от варианта кариотипа. На фоне непрерывного лечения препаратами гормона роста отмечена положительная динамика ростовых показателей, однако, не отмечено достижение среднепопуляционных значений показателей роста по результатам лечения.

Определена высокая частота тиреоидной дисфункции при синдроме Тернера (у 57,4% пациентов) с преобладанием субклинического гипотиреоза. Доля детей с впервые диагностированным гипотиреозом увеличивалась по мере взросления с пиком манифестации в 11,5–14,0 лет. Показана роль аутоиммунного компонента в изменении функционального состояния щитовидной железы, на что указывает ассоциация с повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе и эхоскопическими признаками тиреоидита.

Отсутствие собственного пубертатного развития зарегистрировано у 79,0%, а аменорея – у 94,3% девочек с синдромом Тернера. Чаще спонтанный пубертат и регулярный менструальный цикл отмечен у девочек с мозаичными вариантами кариотипа. Установлены особенности гормонального статуса детей с синдромом Тернера, выступающие в качестве критериев отсутствия спонтанного пубертата: выраженный рост уровней гонадотропных гормонов с достоверным повышением в сравнении со сверстниками контрольной группы концентрации фолликулостимулирующего гормона в возрасте 10 лет, лютеинизирующего гормона в возрасте 11 лет, низкие по сравнению с контролем значения антимюллера гормона и ингибина В вне зависимости от стадии пубертата, отсутствие повышения концентрации ингибина В по мере взросления.

Выявлена высокая распространенность избытка массы тела и ожирения у детей с синдромом Тернера – у 30,8%. Научно доказано формирование изменений композиционного состава тела с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, а также отклонение лабораторных показателей метаболического статуса в допубертате.

Зарегистрировано снижение денситометрических показателей всех исследованных областей у детей с синдромом Тернера вне зависимости от стадии пубертата и высокая частота дефицита минеральной плотности костной ткани (в регионе L_1-L_4 – у 16,7%, всего тела – у 19,8%). В период полового созревания отмечен недостаточный прирост костной плотности. Более высокие показатели минеральной плотности костной ткани отмечены у пациентов с синдромом Тернера в подгруппе спонтанного пубертата в сравнении с показателями подгруппы индуцированного пубертата.

Впервые с высокой степенью математической достоверности определены прогностические факторы, и с их использованием разработаны математические модели и предложены классификационные схемы для прогнозирования эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина при синдроме Тернера с учетом достижения стадии пубертатного развития, исходных ростовых показателей и их динамики на первом году терапии гормоном роста.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Песковой Н.А. «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера» является самостоятельно выполненным научным трудом, по структуре, объему, новизне и практической значимости полученных результатов отвечающим требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Поставленные в диссертации задачи полностью соответствуют цели исследования и основным положениям, выносимым на защиту.

Представленная диссертация является завершённой научно-исследовательской работой, выполненной с применением современных методов исследования математической статистики и содержит принципиально новые результаты, которые полностью опубликованы и представлены в докладах на республиканских и международных научных мероприятиях.

Личный вклад соискателя и качество проведенного исследования, уровень теоретической подготовки, владение современными методами исследования, способность анализировать и интерпретировать полученные результаты подтверждают соответствие научной квалификации Песковой Надежды Александровны ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Рекомендации по практическому применению результатов диссертационного исследования

Рекомендации по практическому применению результатов диссертационной работы обеспечивают решение важной прикладной задачи по улучшению наблюдения и лечения детей с синдромом Тернера и подтверждаются утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкцией по применению «Метод лечения детей с генетическими формами низкорослости» (регистрационный № 063-0621, утверждена 22.07.2021). Практическая значимость выводов подтверждена актами внедрения научных результатов в лечебно-диагностический процесс учреждений здравоохранения областного и республиканского уровней, оказывающих медицинскую помощь детям с данной патологией. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Практическое применение результатов исследования позволит индивидуализировать наблюдение и лечение детей с синдромом Тернера в Республике Беларусь, своевременно выявлять изменения гормонального и метаболического статусов, характерные для синдрома и усугубляющие задержку роста. Выделенные ранние маркеры спонтанного пубертатного развития при синдроме Тернера, включающие, наряду с мозаичным

вариантом кариотипа, гормональные лабораторные критерии, совместно с оценкой метаболического статуса и минеральной плотности костной ткани способствуют принятию решения о старте заместительной эстрогенотерапии. Использование предложенных классификационных схем прогнозирования эффективности применения лекарственных препаратов соматропина на старте и через 1 год терапии с учетом возраста начала пубертата позволит повысить эффективность применения лекарственных препаратов гормона роста у детей с синдромом Тернера, тем самым улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов. Классификационные схемы включают доступные для врача параметры, не требуют дополнительных финансовых затрат и специальной подготовки медицинского персонала.

Замечания

1. При исследовании метаболического статуса и композиционного состава тела у пациентов с синдромом Тернера проведен одномоментный анализ показателей, но не выделено сколько из 91 пациентов этой группы получали терапию эстрогенами и препаратами гормона роста, которые однозначно влияют на метаболический статус и композиционный состав тела.

2. Автором выделена отдельная глава 6 «Обсуждение полученных результатов», но результаты были описаны в каждой главе исследований с выводами. Также написано заключение с обобщением результатов исследований. В итоге объем текста диссертации без приложений очень большой (152 страницы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность, научная новизна, научно-методический уровень и объем выполненной Песковой Надеждой Александровной диссертационной работы «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера», а также практическая значимость полученных при проведении данного исследования результатов отвечают требованиям п. 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республики Беларусь», предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Данная диссертационная работа является завершенным квалификационным самостоятельно выполненным научным трудом, содержит новые научно обоснованные данные, использование которых обеспечивает решение важной прикладной задачи, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени за:

1) получение новых данных об особенностях клинико-гормонального и метаболического статуса белорусской популяции пациентов с синдромом Тернера разного возраста с учетом кариотипа и стадии полового развития;

2) установление у детей с синдромом Тернера высокой частоты тиреоидной дисфункции (57,4% пациентов), преобладания в ее структуре субклинического гипотиреоза с пиком манифестации в возрасте 11,5–14 лет и

сочетанием с лабораторными и эхоскопическими признаками аутоиммунного тиреоидита;

3) выделение при синдроме Тернера генетических и гормональных маркеров отсутствия спонтанного пубертата: вариант кариотипа, выраженный рост сывороточного содержания фолликулостимулирующего гормона в возрасте 10 лет, низкие значения антимюллерова гормона и ингибина В, отсутствие повышения концентрации ингибина В по мере взросления;

4) выявление у детей с синдромом Тернера повышенной в сравнении с общей популяцией частоты избытка массы тела и ожирения (30,8%) и доказательство формирования изменений композиционного состава тела (повышение индексов жировой массы, индексов абдоминального распределения) и лабораторных показателей метаболического статуса (рост уровней инсулина, НОМА-IR, триглицеридов) в допубертате;

5) установление ассоциации показателей минеральной плотности кости с возрастом в подгруппе допубертата детей с синдромом Тернера, недостаточного прироста костной плотности в период полового развития при синдроме Тернера;

6) выделение наиболее значимых прогностических факторов, определяющих ответ на терапию препаратами соматропина и создание классификационных схем, позволяющих с высокой степенью вероятности прогнозировать эффективность применения препаратов гормона роста у детей с синдромом Тернера с учетом возраста пубертата.

Диссертация Песковой Надежды Александровны «Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера», представленная в Совет по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», рекомендуется для защиты на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

На научном собрании присутствовало 19 человек. Отзыв принят открытым голосованием. В голосовании приняли участие 14 человек, в том числе докторов наук – 1, кандидатов наук – 13.

Результаты голосования «за» – 14, «против» – нет, «воздержались» – нет (протокол № 14 от 06.09.2024 г.).

Председатель научного собрания

заведующий кафедрой поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет»

кандидат медицинских наук, доцент

Н.Ф. Бакалец

Подпись (и)

удостоверяю

Инспектор по кадрам

Эксперт

доцент кафедры внутренних болезней № 1
с курсами эндокринологии и гематологии
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»
кандидат медицинских наук, доцент

М.П. Каплиева

Секретарь

доцент кафедры внутренних болезней № 1
с курсами эндокринологии и гематологии
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»
кандидат медицинских наук, доцент

Е.С. Махлина

Подпись(и)
удостоверяю
Инспектор по кадрам

М.П. Каплиева
Е.С. Махлина
И.И. Мельник