

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Баранова Виталия Леонидовича, на диссертационную работу Туркуновой Марии Евгеньевны "Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей", представленную к защите в диссертационный совет 21.2.062.2 (Д 208.087.05) на базе ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.19. – эндокринология

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире и представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную, помимо широкой распространенности, стремительным ростом заболеваемости, ранней инвалидизацией и высокой смертностью больных от различного рода осложнений. Традиционно, в подавляющем большинстве случаев, сахарный диабет у детей и подростков, сопровождающийся характерной полидипсией, полиурией и снижением массы тела на фоне гипергликемии, трактуется как диабет 1 типа. Однако, в настоящее время среди детей, страдающих диабетом, возросло число редких для данного возраста вариантов заболевания, таких как сахарный диабет 2-го типа и моногенный сахарный диабет. Моногенные формы СД встречаются гораздо реже традиционных, обусловлены наследованием одной или двух мутаций генов, ответственных за развитие, функционирование, регуляцию β -клеток, действие инсулина и отнесены к специфическим типам диабета, сочетающим диабет взрослого типа у молодых (MODY), неонатальный сахарный диабет и сахарный диабет в структуре генетических синдромов. При этом, распространенность и соотношение неиммунных форм СД изучены недостаточно. В связи с этим, представляется перспективным проведение эпидемиологических исследований в группах пациентов с моногенным СД.



которые несомненно расширяют наши представления о структуре одного из самых частых эндокринных заболеваний среди всех возрастных групп пациентов.

Своевременная и правильная диагностика моногенных форм сахарного диабета представляется крайне важной, поскольку ошибочно диагностированный у ребенка сахарный диабет 1-го или 2-го типа может повлечь назначение либо не вполне оптимальных, либо даже потенциально опасных схем лечения, привести к задержке верификации заболевания у других членов семьи. Тогда как, корректно идентифицированный тип СД определяет выбор тактики ведения, в том числе использование лекарств на основе доказанной патогенетической эффективности, позволяет сформировать персонифицированный алгоритм обследования и лечения пациента и прогнозировать течение заболевания. Именно вопросы, касающиеся верификации типа сахарного диабета у детей и подростков, особенно в тех случаях, когда клинико-лабораторная картина не укладывается в стандартные представления о 1 и 2 типах заболевания и стали предметом научного исследования М.Е. Туркуновой.

С внедрением молекулярно-генетических исследований в широкую клиническую практику появилась реальная возможность изучения генетических мутаций. Идентифицирован ряд генов, мутации в которых приводят к формированию нарушений углеводного обмена различной степени, активно изучаются взаимосвязи между особенностями клинической картины и генотипом, бурное развитие получили исследования о влиянии однонуклеотидных полиморфизмов в генах на фармакокинетику и фармакодинамику сахароснижающих препаратов. Однако, несмотря на имеющиеся в отечественной литературе работы, посвященные диагностике различных форм моногенного СД, в настоящее время отсутствуют единые унифицированные алгоритмы отбора кандидатов для проведения молекулярно-генетических исследований.

Учитывая все вышеизложенное, тема диссертационного исследования Туркуновой М.Е. "Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей", безусловно, перспективна и актуальна, поскольку посвящена оценке частоты встречаемости, оптимизации диагностики и структуры моногенных форм сахарного диабета у детей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Рецензируемая работа характеризуется глубокой и тщательной проработкой достаточного объема современной научной литературы, посвященной изучаемому вопросу. Обоснованность научных положений обусловлена репрезентативной выборкой – материалом для проведения исследования послужили результаты обследования 143 человек (117 пробандов, 3 sibса и 23 родителя). Среди 117 пациентов детского возраста с подозрением на моногенный сахарный диабет: 97 с подозрением на MODY, 13 пациентов с неонатальным СД и 7 пациентов с подозрением на СД в структуре генетического синдрома. Всем пробандам было проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие вариантов в таргетной панели 28 генов-кандидатов MODY, неонатального СД и синдромальных форм СД. Для определения наиболее значимых критериев MODY с целью создания прогностической модели проанализированы анамнестические, генеалогические, антропометрические и клинико-лабораторные данные пациентов с подтвержденным MODY (группа 1) и пациентов без установленных вариантов в каузативных генах MODY (группа 2).

Цель и задачи исследования сформулированы ясно, четко, лаконично и соответствуют теме диссертации. В диссертационной работе применялись корректные по отношению к цели и поставленным задачам современные методы исследования: клинико-лабораторные и молекулярно-генетические. Анализ и интерпретация полученных результатов проводились с

использованием лицензионных пакетов программ и современных методов обработки информации и статистического анализа.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и полученным статистически достоверным результатам исследования, обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором представлены новые данные о частоте, с которой встречается моногенный сахарный диабет среди детей в Санкт-Петербурге.

Соискателем изучены молекулярно-генетические характеристики сахарного диабета методами секвенирования нового поколения и выявлены 59 вариантов генов, 20 из которых ранее не были описаны.

Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность MODY - диабета у детей с нарушениями углеводного обмена.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Полученные и представленные автором результаты и сформулированные выводы диссертационного исследования имеют существенное теоретическое и практическое значение для педиатрии и клинической эндокринологии.

Результаты рецензируемой работы имеют высокую научную значимость, расширяют знания об эпидемиологии моногенного сахарного диабета у детей, углубляют представления о этиологии и патогенезе редких форм сахарного диабета, демонстрируют новые возможности молекулярно-генетического обследования данной группы пациентов методом секвенирования нового поколения, позволяют прогнозировать течение и

подчеркивают особенности оптимальной сахароснижающей терапии в зависимости от выявленного генетического варианта.

Практическая значимость работы заключается в том, что основываясь на выводах из результатов работы и практических рекомендациях практикующие педиатры и детские эндокринологи смогут своевременно заподозрить и диагностировать редкие формы сахарного диабета, определить круг пациентов, которым показано как стандартное молекулярно-генетическое исследование, так и полноэкзомное секвенирование. Представляется, что внедрение в широкую педиатрическую практику онлайн-калькулятора для диагностики MODY – диабета будет способствовать более качественной и своевременной диагностике данной формы моногенного сахарного диабета.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования Туркуновой М.Е. представлены на III Российском конгрессе с международным участием “Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное” (г. Санкт-Петербург, март 2015 г.), “ Ежегодной школе неонатологов” (г. Санкт-Петербург, март 2016 г.), XI международном научном конгрессе “ Рациональная фармакотерапия” (г. Санкт-Петербург, март 2016 г.), Национальном конгрессе с международным участием “ Здоровые дети - будущее страны”(г. Санкт-Петербург, март 2018 г.), 9-м международном конгрессе Europaediatrics (Дублин, июнь 2019).

По материалам исследования опубликовано 12 научных трудов, в их числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук, из них 1 публикация включенная в

международную реферативную базу данных Scopus. Опубликованные материалы в полной мере отражают основные результаты диссертационной работы.

Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Туркуновой М.Е. выполнена в дизайне проспективного когортного исследования, в ходе выполнения которого использованы инновационные методы обследования пациентов с сахарным диабетом. Исследование спланировано корректно, в соответствии с поставленными задачами, язык изложения материала соответствует научному стилю.

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с результатами собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы. иллюстративный материал представлен 21 рисунком и 21 таблицей. Библиографический список включает 257 источников из них 22 отечественных и 235 зарубежных источников.

Во введении изложена актуальность избранной темы, четко сформулирована цель и задачи исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, определяющие научную значимость диссертационного исследования, указана научная новизна, практическая ценность и реализация полученных данных, а также приведены результаты апробации работы.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературы. Автор подробно анализирует отечественные и зарубежные литературные источники, посвященные патогенетическим механизмам возникновения моногенного сахарного диабета у детей, а также эпидемиологические аспекты моногенных форм сахарного диабета в различных странах.

Представлен подробный анализ частоты выявляемых вариантов моногенного сахарного диабета в генах-кандидатах в зависимости от возрастных особенностей изучаемых групп. В обзоре продемонстрирована роль молекулярно-генетического исследования, целесообразность его проведения с целью возможности персонификации терапевтической тактики ведения и прогноза дальнейшего течения заболевания у детей с редко встречающимися формами сахарного диабета. Отражая в целом, состояние изучаемой проблемы, обзор выглядит несколько перегруженным.

В главе, посвященной материалам и методам представлен дизайн исследования. Автором описаны применяемые клинические, лабораторные методы, подробно охарактеризовано проведенное молекулярно-генетическое исследование, а также адекватные методы статистического анализа полученных результатов, выполненные с использованием непараметрических методов статистического анализа, бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

Третья глава содержит результаты собственных исследований и отражает результаты молекулярно-генетического тестирования, согласно которому диагноз генетически подтвержден 63 пробандам (54%): неонатального СД у половины обследованных, а MODY- диабет у 54,6%. По данным автора, по результатам генетического исследования наиболее часто (83%) встречались мутации в гене глюкокиназы (MODY-2), реже в гене гепатоцитарного ядерного фактора 1 α (MODY-3) доля которых составила 15,1% и еще примерно в 2% был диагностирован подтип MODY-9.

Важными представляются данные о частоте (минимальной) моногенного СД среди детей и подростков Санкт-Петербурга, страдающих сахарным диабетом, которая по данным соискателя составляет 3,12%.

Несомненный интерес представляет подробная характеристика пациентов с MODY- диабетом. Анализ вероятности развития MODY у пациентов с СД в зависимости от установленных характерных анамнестических, генеалогических и клинико-лабораторных факторов с

помощью бинарной логистической регрессии позволил соискателю разработать прогностическую модель, которая позволяет выделять пациентов-кандидатов с подозрением на MODY для проведения молекулярно-генетических исследований.

К наиболее чувствительными маркерам MODY, по мнению автора, относятся: отягощенный семейный анамнез, сохранный уровень С-пептида (1,1-4,4 нг/мл), медленно прогрессирующее течение заболевания (HbA1C 6-7,1%) и отсутствие потребности в инсулинотерапии. Показано, что такие симптомы сахарного диабета, как снижение массы тела, кетонурия, потребность в экзогенном инсулине не всегда исключают диагноз MODY. Среди пациентов с неонатальным и сахарным диабетом в структуре генетических синдромов описаны крайне редкие варианты заболевания, которые, несомненно, являются украшением диссертации.

Заключительная глава посвящена обсуждению полученных результатов исследования. Автор дает обоснование полученных результатов, проводит сопоставление собственных данных и данных работ других авторов, представляет возможные объяснения существующим разногласиям.

Обоснованность и убедительность выводов и практических рекомендаций диссертации, соответствующих цели и задачам проведенного исследования и логично вытекающих из фактического материала, позволяют считать диссертационную работу Туркуновой М.Е. завершенной.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования в клинической практике и учебном процессе

Материалы диссертационного исследования могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике педиатров и детских эндокринологов при обследовании и выборе лечения детей с подозрением на редкие формы сахарного диабета, а также применяться в педагогическом процессе при проведении занятий со студентами и

клиническими ординаторами на педиатрических, эндокринологических и терапевтических кафедрах медицинских ВУЗов. Внедрение результатов и выводов диссертационной работы в учебный процесс при подготовке врачей-слушателей в рамках циклов повышения квалификации может способствовать формированию у практикующих врачей компетенций по использованию фармакогенетического тестирования для верификации моногенных форм сахарного диабета.

Результаты диссертационного исследования внедрены в повседневный лечебно-диагностический процесс и используются врачами детскими эндокринологами амбулаторного звена и эндокринологических отделений СПбГПМУ и ДГМКЦ ВМТ им. А.К. Раухфуса, а также в учебный процесс на кафедре детских болезней им. профессора И.М. Воронцова.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан в традиционном стиле и оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки России, полностью отражает основные научные факты, положения выносимые на защиту, результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации. Замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. Однако, хотелось бы обратить внимание соискателя на излишне перегруженный обзор литературы, при этом клинко-лабораторные особенности моногенных форм сахарного диабета у детей представлены скудно. В тексте диссертации встречаются отдельные стилистические погрешности и единичные опечатки, не снижающие научно-практическую ценность диссертационной работы.

В процессе знакомства с работой возник ряд вопросов дискуссионного характера:

1. Какова длительность наблюдения за пациентами и к каким выводам пришел исследователь при наблюдении за пациентами без установленных вариантов в генах-кандидатах моногенного сахарного диабета?
2. Автором диагностированы три подтипа MODY в процессе генетической верификации диагноза. Возможно ли использовать разработанную автором прогностическую модель диагностики MODY, экстраполируя ее на другие 11 подтипов MODY?

Представленные вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают общей положительной оценки проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Туркуновой Марии Евгеньевны на тему "Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей", представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.19. – эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Желениной Людмилы Александровны и кандидата медицинских наук, доцента Дитковской Лилии Викторовны, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение одной из актуальных задач для современной эндокринологии и педиатрии по оптимизации подходов к верификации редких типов сахарного диабета у детей и формированию на их основе персонифицированной тактики ведения пациентов детского возраста с различными формами моногенного сахарного диабета.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертация Туркуновой М.Е. полностью

соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в последней редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.19. – эндокринология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

(подпись)

В.Л. Баранов

«10» сентября 2022 г.

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, телефон: +7 (812) 303-50-00, электронная почта: rectorat@szgmu.ru, Vitalii.Baranov@szgmu.ru, сайт: [http:// www.szgmu.ru/](http://www.szgmu.ru/)

Подпись и контактные данные доктора медицинских наук, профессора Баранова Виталия Леонидовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

(подпись)

Е.А. Трофимов

«10» сентября 2022 г.

