

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе
доктор медицинских наук, доцент
Е.В. Ивченко

«18» 01 2022 г.
рег. № 4/16/26

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Туркуновой Марии Евгеньевны на тему: «Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21-Педиатрия и 3.1.19-Эндокринология

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме детской эндокринологии – изучению неоднородной группы моногенных форм сахарного диабета у детей. Несмотря на достижения в диагностике, лечении и ведении больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов, его генетические формы, в частности, MODY варианты, остаются еще малоизученными. В силу недостаточной доступности методов генетического типирования вопросы эпидемиологии моногенных форм сахарного диабета в настоящее время требуют уточнения, тем более что своевременное их выявление оказывает влияние на течение заболевания, и отчасти, на подходы к лечению данной группы эндокринной патологии. В этой связи, разработка подходов к диагностике различных форм моногенного диабета, прогнозирование их течения, дифференцированный подход к терапии являются весьма актуальными в детской эндокринологии. Для создания дифференцированного подхода к оказанию помощи данным пациентам необходимо уточнение как генетических, так и эпигенетических факторов

ОГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Е. № 422 от 20.01.2022 г.

риска быстрого прогрессирования нарушений углеводного обмена.

В диагностике генетических форм сахарного диабета решающая роль отводится трудоемкому и дорогостоящему молекулярно-генетическому анализу или секвенированию генома. Поэтому очень важно, в том числе с экономических позиций, определение показаний для таких исследований, отбор детей и подростков с высокой вероятностью развития у них «неклассических» форм сахарного диабета.

Диссертационное исследование представляет собой труд, направленный на решение важнейших физиологических, фармакологических и практических медицинских задач. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает работу диссертанта не только актуальной, но и практически значимой.

Следует также подчеркнуть, что число подобных исследований, проводимых в России, пока еще сравнительно мало из-за сложности методических подходов, требующих высокоточной исследовательской техники. Однако это не умаляет данную проблему, а указывает лишь на то, что данное направление имеет большие перспективы в развитии.

Работа выполнена в соответствии с планом научной работы в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные руководители: доктор медицинских наук профессор Желенина Л.А., кандидат медицинских наук доцент Дитковская Л.В.

Анализ диссертации показал, что тема выполненной работы весьма актуальна, соответствует паспортам научных специальностей «педиатрия» и «эндокринология», а также имеет практическую значимость для данных областей медицины.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Целью исследования было определение частоты различных форм моногенного сахарного диабета у детей и оптимизация их диагностики на

основании собственных данных клинико-анамнестического, лабораторного и молекулярно-генетического обследования 120 детей и 23 родителей Санкт-Петербурга. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ» и частичной финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках темы фундаментальных научных исследований 2019-2021 гг. (AAAA-A19-119021290033-1).

Диссертация имеет дизайн проспективного когортного исследования. Для определения наиболее значимых критериев MODY с целью создания прогностической модели был проведен анализ анамнестических, генеалогических, антропометрических и клинико-лабораторных данных пациентов с подтвержденным MODY (группа 1) и пациентов без установленных вариантов в генах, обуславливающих развитие MODY (группа 2). Исследования выполнены с соблюдением всех правил доказательной медицины (выбор и рандомизация пациентов, формирование обследуемых групп, выбора методов статистической обработки полученных данных). Высокую степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивает использование высокоточного современного сертифицированного оборудования. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Представленный объем данных полученных автором, их корректная статистическая обработка, иллюстрация в виде наглядных диаграмм и таблиц и их обстоятельное описание позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными.

Научная новизна исследования

Работа Туркуновой М. Е., несомненно, характеризуется научной новизной. Так, в исследовании впервые проведено изучение частоты встречаемости моногенных форм сахарного диабета у детей в Санкт-Петербурге с использованием методов секвенирования нового поколения, что позволило автору выявить ряд ранее неописанных вариантов мутаций.

Впервые в отечественной практике было проведено исследование промоторной области гена *GCK*, позволяющее дополнить представления о

патогенезе диабета MODY2, описаны редкие варианты неонатального сахарного диабета, обусловленные вариантами генов *GATA6*, *GCK*, а также сахарный диабет, ассоциированный с вариантами в *SLC19A2*. Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития MODY у детей с различными вариантами нарушений углеводного обмена.

В этой связи, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, также отличаются научной новизной.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Результаты диссертационной работы имеют как научную, так и практическую значимость. Полученные результаты исследования позволили автору разработать алгоритм диагностики у детей моногенных форм сахарного диабета с целью раннего выявления и назначения своевременного, адекватного и патогенетически обоснованного лечения. Кроме того, был разработан онлайн-калькулятор на основе прогностической модели, построенной с использованием метода бинарной логистической регрессии, для определения вероятности MODY у детей с нарушением углеводного обмена. Показано, что у пациентов с неонатальным диабетом или при подозрении на сахарный диабет у ребенка в структуре какого-либо генетического синдрома, в случае отсутствия вариантов в таргетной панели генов-кандидатов, полноэкзомное секвенирование является информативным методом диагностики заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты позволили автору представить ряд рекомендаций по возможности практического применения результатов работы, прежде всего, с целью раннего выявления и идентификации нарушений углеводного обмена, протекающих с гипергликемией, а также дифференцированного терапевтического подхода в зависимости от генетического варианта патологии. Определены показания и предложен алгоритм для проведения полноэкзомного секвенирования. Кроме того, рекомендована прогностическая модель, позволяющая дифференцировать различные варианты MODY-диабета, представленная в виде удобного для

применения онлайн-калькулятора, что может найти применение в реальной клинической практике врачей-детских эндокринологов и педиатров. Разработанный алгоритм диагностики моногенного сахарного диабета может найти применение для детей с манифестировавшим заболеванием в первые 6 месяцев жизни, а также детям со случайным выявлением гипергликемии на 1 году жизни.

Проведение молекулярно-генетических исследований с использованием секвенирования нового поколения в группе пациентов с подозрением на моногенные формы диабета является высокоэффективным методом диагностики, который открывает новые возможности по выявлению редких и мало изученных вариантов заболевания. Установка точного диагноза позволяет разработать схему патогенетически обоснованного лечения и сформировать персонифицированный алгоритм ведения для каждого конкретного пациента.

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в учебный процесс на кафедре детских болезней имени профессора И.М.Воронцова ФП и ДПО и повседневную работу врачей-детских эндокринологов амбулаторного звена, эндокринологических отделений СПбГПМУ и ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса (Санкт-Петербург).

Дальнейшее изучение особенностей пациентов с MODY и формирование более крупных баз данных в ведущих медицинских организациях на уровне субъектов Российской Федерации или ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России позволит усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и предложенной прогностической модели в будущем.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа изложена традиционно, на 164 страницах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 21 рисунком и 21 таблицей. Список литературы включает 257 источников из них 22 отечественных и 235 зарубежных. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, 3 из которых представлены в научных рецензируемых журналах, а 1 из них – в международной реферативной базе данных Скопус

(Scopus).

Соискатель лично осуществлял все этапы подготовки и проведения научной работы, включавшие определение основной цели, дизайна исследования. Автором самостоятельно проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной научной литературы, осуществлено клиническое ведение больных, анализ проведенного молекулярно-генетического исследования. Создана электронная база данных, выполнен статистический анализ, произведена оценка результатов обследования. Результаты неоднократно докладывались на научных мероприятиях всероссийского и международного уровня.

В автореферате и опубликованных научных трудах в полной мере представлены основные результаты диссертационного исследования.

Структура работы соответствует требованиям ВАК и содержит введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и перечень литературных источников.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту; представлена информация об апробации работы и внедрении результатов исследования в клиническую практику, определен личный вклад соискателя в исследование. Сформулированные задачи работы соответствуют поставленной автором цели.

В первой главе представлен литературный обзор зарубежного и отечественного опыта по диагностике и ведению пациентов с генетическими формами сахарного диабета. Приведены научно обоснованные факты, свидетельствующие о гетерогенности моногенных нарушений углеводного обмена у детей, выявленных путем геномного секвенирования. Обоснована необходимость дифференцированного подхода к вопросам установления диагноза данной группы заболеваний, определения подходов к лечению, оценке прогноза их прогрессирования и риска развития осложнений.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. В исследовании приняли участие 143 человека, из них 117 пробандов, 3 sibsa и 23 родителя. Приведены и описаны характеристики

выполненных клинических и лабораторных исследований. Подробно представлены использованные в работе методы молекулярно-генетического анализа. Достоверность и добросовестность сбора первичных материалов не вызывает сомнений. Применённые методы статистического анализа адекватны поставленным в исследовании задачам.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований. Предварительно 117 пациентов на основании клинико-лабораторных критериев были разделены на подгруппы: 97 детей с подозрением на MODY вариант диабета, 13 больных с заболеванием, диагностированным у них до 6 месячного возраста (неонатальный сахарный диабет) и 7 индивидов с диабетом в рамках различных генетических синдромов. В дальнейшем всем пациентам проведены молекулярно-генетические исследования для выявления возможной генетической природы нарушений углеводного обмена на наличие вариантов в таргетной панели 28 генов генов-кандидатов MODY, неонатальной и синдромальных форм сахарного диабета. Пациентам с неонатальной формой и подозрением на синдромальные формы сахарного диабета, в случае отсутствия мутаций в генах-кандидатах таргетной панели, было дополнительно проведено полноэкзомное секвенирование и установлены варианты в генах, не включенных в данную панель: GATA6, SLC19A2, ALMS1.

В главе 4 автор развернуто обсуждает полученные результаты, сопоставляя данные собственных исследований с результатами, полученными другими авторами.

Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам и результатам исследования. Обоснованность выносимых на защиту научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечивается корректной постановкой задач, позволяющих достичь цели исследования, адекватного выбора методов проведения молекулярно-генетического исследования, уверенное владение автором научными знаниями по изучаемой проблеме.

Тема и содержание соответствуют утвержденной научной специальности. Цели и задачи диссертационного исследования сформулированы корректно. Задачи работы соответствуют поставленной

цели и полностью реализованы в выводах, которые соответствуют полученным результатам исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы и достоверны. Текст диссертации и автореферата изложен грамотным литературным языком, выполнен в едином стиле. Основные положения диссертации отражены в автореферате. Опубликованные научные работы полностью соответствуют тематике и содержанию диссертации.

Замечания к работе

Обзор литературы несколько избыточен по объему, список литературы содержит ограниченное количество работ, опубликованных за последние 5 лет. В работе имеются отдельные опечатки и стилистические неточности, не все аббревиатуры своевременно расшифрованы в тексте. Вместе с тем принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет.

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Производилась ли в ходе работы оценка экономической целесообразности включения предлагаемых молекулярно-генетических исследований в клинические рекомендации (протоколы лечения) детей с нарушениями углеводного обмена?

2. С учетом весьма ограниченного выбора лечебных рекомендаций при MODY-диабете в настоящее время, как автору представляется клиническое значение выявления конкретного генетического дефекта с помощью полноэкзомного секвенирования?

3. Почему в первом положении, выносимом на защиту, моногенный сахарный диабет признан второй по частоте причиной хронической гипергликемии у детей, хотя, исходя из данных, приведенных автором в обзоре литературы, частота встречаемости сахарного диабета 2 типа у детей существенно выше, чем моногенной формы данного заболевания?

Заключение

Диссертация Туркуновой Марии Евгеньевны на тему «Клинико-

