«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России д.б.н., Ребриков Д. В.

24. 11. 2016 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертации на диссертационную работу Сечко Елены Александровны «Сахарный диабет MODY2 и MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетические основы и клинические особенности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Актуальность темы выполненной работы.

В детском возрасте наиболее распространенной формой является сахарный диабет 1 типа. С развитием молекулярной генетики стало очевидно, что у 2-4% пациентов причиной СД является дефект одного гена, одной из форм моногенного диабета является MODY-диабет, который является гетерогенной группой заболеваний, в его основе лежат гетерозиготные мутации различных генов, приводящие к дисфункции β-клеток. Наиболее часто встречаются MODY2 и MODY3.

В настоящее время многие вопросы клинического течения, критериев направления на молекулярно-генетическое исследование генов-кандидатов при MODY остаются спорными и малоизученными, особенно в детском

возрасте. В различных исследованиях варьирует соотношение подтипов MODY. Противоречивы сведения о возрасте диагностики, терапевтической тактике MODY2 и MODY3. В РФ крупных исследований по изучению данных подтипов не проводилось.

По данным зарубежных исследователей, пациенты с MODY наблюдаются как пациенты с сахарным диабетом 1 типа или сахарным диабетом 2 типа. Окончательный диагноз устанавливается при проведении молекулярно-генетического исследования, критерии направления на которое требуют дальнейшей доработки. Несмотря на то, что общепринятым считается, что ожирение не характерно для MODY, с увеличением частоты ожирения в популяции появляются случаи сочетания MODY и ожирения. Вопрос инсулинорезистентности при MODY изучен мало. Таким образом, возникает необходимость в изучении влияния ожирения и инсулинорезистентности на клиническое течение MODY2 и MODY3 и выделении дифференциально-диагностических критериев данных форм диабета с сахарным диабетом 2 типа.

Ошибочная диагностика сахарного диабета 1 типа у пациентов с MODY приводит к назначению инсулина, что не улучшает показатели углеводного обмена при MODY2 и не является терапией выбора при MODY3, однако снижает качество жизни пациентов. Данные об использовании специфических антител, секреции С-пептида, анализе наследственного анамнеза для дифференциальной диагностики MODY и сахарного диабета 1 типа противоречивы.

В соответствии с вышеизложенным, диссертационная работа Сечко Е.А., посвященная комплексному изучению особенностей клинического течения, генетическим характеристикам, вопросам дифференциальной диагностики MODY2 и MODY3, является современной и актуальной.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и рекомендаций.

Представленная работа является первым исследованием в нашей стране, в ходе которого проведено комплексное изучение особенностей

течения MODY2 и MODY3 в детской популяции на большой выборке (85 пациентов с MODY2 и 20 пациентов с MODY3). Впервые в России установлено соотношение наиболее распространенных подтипов MODY. Исследованы особенности диагностики нарушений углеводного обмена при MODY.

Впервые изучены особенности углеводного обмена и состояние функций β-клеток при различной длительности заболевания в детском возрасте, а также в разных возрастных группах. Автором показано, что при MODY3 уже в детском возрасте отмечается прогрессирование дисфункции β-клеток в виде отсутствия пубертатной гиперинсулинемии.

Результаты диссертационной работы свидетельствуют о том, что ожирение при MODY3 встречается с высокой частотой и является фактором более раннего дебюта нарушений углеводного обмена. До проведения данного исследования в России вопросы инсулинорезистентности у детей с MODY2 не исследовалась.

Следует отметить, что в данной работе проведен также анализ пациентов, у которых мутации в генах *GCK* и *HNF1A* не выявлены, что позволило автору предложить алгоритм дифференциальной диагностики MODY2 и MODY3 с другими формами сахарного диабета.

Значимость результатов диссертации для науки и практики.

В данной работе исследованы генетические основы MODY2 и MODY3 в РФ, выявлено 60 различных мутаций в гене GCK (28 ранее не описанных), определено, что частых мутаций в российской популяции нет. В гене *HNF1A* выявлено 14 мутаций (5 ранее не описанных), выявлена частая мутация. Показано, что в РФ среди детей MODY2 встречается чаще, чем MODY3.

Даны рекомендации по очередности проведения молекулярно-генетического исследования на основании клинических проявлений, что оптимизирует диагностический поиск. Данные рекомендации могут быть использованы в реальной клинической практике детских эндокринологов.

Установлено, что инсулинорезистентность и ожирение встречаются с высокой частотой при MODY диабете в детском возрасте. При MODY2

наличие инсулинорезестентности подтверждено при проведении нормогликемического гиперинсулинемического клэмп-теста. Предположен генез инсулинорезистентности при MODY2 и MODY3, что может быть основой для дальнейших исследований. Продемонстрировано, что уровень инсулина и С-пептида у детей должен оцениваться с учетом возраста пациента.

Показано, что при отсутствии отягощенной наследственности необходимо исследование состояния углеводного обмена у родителей пациентов. Установлено, что отсутствует взаимосвязь между MODY и HLA-гаплотипами высокого риска развития сахарного диабета 1 типа. Доказана необходимость определения специфических аутоантител перед направлением пациентов на генетическое исследование.

Полученные в работе данные позволят повысить уровень знаний врачей о клиническом течении MODY2 и MODY3 в детском возрасте, способствует совершенствованию диагностики данных форм сахарного диабета, а также оптимизации тактики ведения этих пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Научные положения и практические рекомендации внедрены в работу Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, а также используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Учитывая сложность дифференциальной диагностики MODY2 и MODY3 на этапе направления на молекулярно-генетическое исследование, необходим комплексный, персонализированный подход. Практические рекомендации и предложенный алгоритм диагностики поможет эндокринологам оптимизировать направление пациентов на молекулярно-генетическое исследование генов-кандидатов и приведет к снижению гипердиагностики сахарного диабета 1 типа и 2 типа у пациентов с MODY. Выявленные особенности диагностики MODY2 и MODY3 помогут

педиатрам более активно проводить скрининг нарушений углеводного обмена у детей и подростков с отягощенной наследственностью по сахарному диабету.

Диссертационная работа послужит основой для дальнейших научных исследований в области детской эндокринологии на базе кафедр университетов, научных центров эндокринологического профиля.

Печатные работы, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах.

Диссертация построена по классическому образцу, состоит из 4 глав и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, изложение результатов проведенного исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания диссертации и отвечают задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Опубликованные работы полностью отражают основные результаты диссертационной работы.

Автореферат содержит все основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Сечко Елены Александровны «Сахарный диабет MODY2 и MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетические основы и клинические особенности» является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи - изучению клинико-генетических особенностей MODY2 и MODY3, а также разработке алгоритма диагностики и терапевтической тактике, что имеет существенное значение для развития эндокринологии.

По актуальности и степени новизны, методическому уровню,

практической и теоретической значимости диссертация Сечко Елены Александровны «Сахарный диабет MODY2 и MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетические основы и клинические особенности», полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016), а ее автор Сечко Е.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры эндокринологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Протокол №2/11 от «2» ноября 2016 г.).

Заведующий кафедрой
эндокринологии педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор **М.Ф. Логачев**

Ведущая организация:
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Тел: 8 (495) 434-1422; e-mail: rsmu@rsmu.ru