«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной и инновационной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор
И.Р. Рахматуллина
_2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Воронцовой Марии Владимировны на тему «Лечение детей с гипофизарным нанизмом: медицинские и экономические аспекты», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология и 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение.

Актуальность темы диссертации

Проблемы нарушения роста продолжают оставаться актуальными, несмотря на всеобщую доступность рекомбинантного гормона роста (рГР) с 1985 года. Не менее актуальны на сегодняшний день задачи, связанные с безопасностью и степенью эффективности лечения препаратами рГР как у детей с гипофизарным нанизмом, так и у детей с синдромальной формой низкорослости, в частности при синдроме Шерешевского-Тернера у девочек.

Остается открытым вопрос о прогностических критериях при лечении рГР у детей с гипофизарным нанизмом, что отражается в недостаточном понимании причин, по которой дети с одной и той же патологией демонстрируют разные эффекты от терапии рГР. Особенно тщательного анализа требует проблема сопоставимости терапевтического эффекта рГР и безопасности его применения в супрафизиологических дозах, как в случае с девочками с синдромом Шерешевского-Тернера.

Во всем мире продолжаются дискуссии о клинически обоснованной необходимости терапии рГР для взрослых пациентов с дефицитом гормона роста, что затрудняет принятие решений о целесообразности финансирования или субсидирования программ для взрослых пациентов в большинстве стран мира.

Система крови является основной связующей тканью организма, которая интегрирует множество метаболических процессов. Антиоксидантная система – древнейшая система защиты организма от активных форм кислорода. Недостаточная степень исследованности этих двух систем при обсуждаемых патологиях в совокупности с пониманием роли гормона роста как основного регулятора анаболических процессов в организме, определяют актуальность данного исследования.

Исследование медико-экономической эффективности в сфере здравоохранения важны для принятия взвешенных и обоснованных управленческих решений, что в особенности актуально для России в области орфанных заболеваний. Несмотря на то, что Федеральный регистр и программа «Семь высокозатратных нозологий» существуют с 2008 года, в отечественной литературе отсутствуют данные о медико-экономической эффективности программы. Лечение препаратами рГР относится к дорогостоящим видам терапии и требует не только четкой клинической обоснованности, но и оценки экономической эффективности. Все вышеперечисленные факторы придают данному исследованию высокую степень актуальности с точки зрения организации здравоохранения.

Научная новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Впервые в России исследован вопрос безопасности терапии рГР у детей с гипофизарным нанизмом и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера с точки зрения системы крови и рассмотрены такие параметры, как морфология эритроцитов, функциональные характеристики гемоглобина эритроцитов и эффективность доставки кислорода к периферическим тканям

организма, состояние антиоксидантной системы крови и эффективность защиты организма от окислительного стресса.

Также впервые в России доказано отрицательное влияние супрафизиологических доз рГР при терапии у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера в виде выраженной интенсификации окислительных процессов и выявлено отрицательное влияние эндогенного избытка гормона роста у взрослых с акромегалией.

Автором установлено, что как дефицит, так и избыток гормона роста в организме человека достоверно изменяют ключевые параметры системы крови, изменяя при этом морфологию и функциональное состояние эритроцитов, а также вызывая дисбаланс антиоксидантной системы крови. Впервые в отечественной практике научно обоснована необходимость контроля вышеперечисленных гематологических показателей у детей и взрослых с дефицитом гормона роста, у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера и у взрослых с акромегалией.

Автором предложен новый критерий оценки медико-экономической эффективности лечения детей с ДГР, а именно расчет стоимости прибавленной единицы SDS роста.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационное исследование Воронцовой Марии Владимировны представляет собой новый вариант решения задач по оптимизации ведения больных с орфанными заболеваниями, в частности детей с гипофизарным нанизмом. Полученные данные о влиянии гормона роста, его дефицита и избытка, на жизненно важные основные системы организма создают условия для формирования и внедрения персонализированных режимов ведения пациентов с гипофизарным нанизмом, синдромом Шерешевского-Тернера и акромегалией. Показана недостаточность монотерапии рГР у детей с гипофизарным нанизмом с точки зрения нормализации ключевых показателей системы крови. Убедительно доказана необходимость принятия взвешенных и клинически обоснованных решений в случаях терапии рГР,

особенно при необходимости применения супрафизиологических доз препарата, а также предложено несколько критериев оценки безопасности проводимого лечения.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов, заключений, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Воронцовой М.В. выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. О достоверности результатов свидетельствует наличие групп пациентов достаточной численности для проведения клинического этапа исследования и достаточное количество наблюдений, корректное применение современных стандартных и экспериментальных методов исследования. Выбранные методы соответствуют поставленным целям и задачам. Добровольное участие пациентов подтверждено письменным информированным согласием. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены фактическими данными, приведены в таблицах и проиллюстрированы в диаграммах. Для анализа и интерпретации результатов исследования применены методы обработки информации, адекватные для поставленных целей и задач. Основные положения и результаты исследования были представлены в виде публикаций в научных журналах и докладов на отечественных и зарубежных научных конференциях.

Диссертационное исследование убедительно показало необходимость всестороннего подхода к исследованию проблемы орфанных заболеваний, и рассмотрение двух аспектов – клинического и организационного. Доступность дорогостоящего лечения, клиническая эффективность и экономическая обоснованность терапии зависят от возможности контроля перечисленных параметров. Впервые в России проведен детальный сравнительный анализ общей и первичной заболеваемости гипофизарным нанизмом среди детей и взрослых по данным Федерального регистра и официальной медицинской статистики, что позволило выявить разницу между данными. Выявленные несоответствия общей и первичной

заболеваемости в разрезе субъектов представляются важными как с клинической позиции, так и с точки зрения организации здравоохранения. Также клинически важной является разница в показателях заболеваемости гипофизарным нанизмом по возрасту и половому признаку.

Впервые в отечественной практике применен метод медико-экономической оценки медицинских программ к лечению детей с гипофизарным нанизмом в рамках федеральной программы «Семь высокозатратных нозологий», что убедительно доказало эффективность обсуждаемой программы. Также убедительно доказана целесообразность введения дополнительных клинических параметров в федеральный регистр с целью формирования системы контроля качества и безопасности лечения пациентов с гипофизарным нанизмом в Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты и выводы, представленные в исследовании Воронцовой М.В. могут быть рекомендованы к использованию в медицинских организациях, оказывающих помощь детям с гипофизарным нанизмом, девочкам с синдромом Шерешевского-Тернера, а также в соответствующих исследовательских учреждениях для дальнейших научных исследований по персонифицированному лечению детей и взрослых с гипофизарным нанизмом, девочек с синдромом Шерешевского-Тернера и взрослых с акромегалией. Также приведенные выводы рекомендуется включить в программу обучения студентов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов, курсов повышения квалификации врачей, как по специальности «эндокринология», так и по специальности «общественное здоровье и здравоохранение». Целесообразно использовать выводы, сформулированные в диссертации, для усовершенствования системы контроля качества ведения больных с гипофизарным нанизмом, в том числе на законодательном уровне в рамках программы «Семь высокозатратных нозологий».

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование Воронцовой М.В. изложено на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания дизайна и методов исследования, описания результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Результаты изложены в 20 таблицах и иллюстрированы 16 рисунками. Список литературы состоит из 221 источника.

Обзор литературы в достаточной степени раскрывает современный взгляд на исследуемую проблему, разделы соответствуют поставленным задачам диссертации. В главе «Материалы и организация исследования» содержит полное описание дизайна исследования, включенных групп пациентов, обработанных источников данных, использованных методов исследования.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальностей 14.01.02 – «Эндокринология» и 14.02.03 – «Общественное здоровье и здравоохранение».

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам. Представленный фактический материал является новым и не вызывает сомнений в своей достоверности.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованный ВАК, 1 статья в зарубежном издании и тезисы, опубликованные на отечественных и европейских конференциях.

Автореферат соответствует основному содержанию работы.

Задачи, решенные диссертантом, имеют существенное значение для научной и практической эндокринологии, а также для организации здравоохранения.

Апробация диссертации

Официальная апробация диссертационного исследования состоялась 4 сентября 2017 года на расширенной межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основные положения и результаты исследования были представлены, доложены в виде тезисов и докладов, обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях (Москва, Милан, Дрезден, Барселона, Македония, Париж).

Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации не имеется.

Заключение

Диссертация Воронцовой Марии Владимировны «Лечение детей с гипофизарным нанизмом препаратами гормона роста: медицинские и экономические аспекты», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология и 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение, выполненная под руководством академика РАН, директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Дедова Ивана Ивановича и доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой ОЗИЗ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России Найговзиной Нелли Борисовны, является научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой содержится решение научной задачи – изучение эффективности и безопасности применения препаратов гормона роста у больных с гипофизарным нанизмом и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера с точки зрения системы крови, в частности состояния эритроцитов и антиоксидантной системы, а также изучение медико-экономической эффективности лечения детей с гипофизарным нанизмом в рамках программы «Семь высокозатратных нозологий», имеющей значение для развития эндокринологии и общественного здоровья и здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости диссертация

соответствует критериям, установленным п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), а ее автор Воронцова Мария Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – «Эндокринология» и 14.02.03 – «Общественное здоровье и здравоохранение».

Отзыв обсужден на заседаниях кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №83 от 21.11.2017 г.) и кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №6 от 21.11.2017 г.).

Заведующая кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Т.В.Моругова

Заведующая кафедрой общественного
здоровья и организации здравоохранения
с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор Н.Х.Шарафутдинова

Ведущая организация: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: 8 (347) 2721160
Электронный адрес: rectorat@bashgmu.ru