ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической эндокринологии института повышения квалификации врачей и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Даниловой Ларисы Ивановны на диссертационную работу **Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа»,** представленную в совет по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, отрасли – медицинские науки

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

Диссертационное исследование Волковой Н.В. «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленное к защите по специальности 14.01.02 – эндокринология, по содержанию, цели, задачам, объекту, предмету, положениям, выносимым на защиту, методам исследования и полученным научным результатам соответствует специальности 14.01.02 – эндокринология (пунктам 2, 3, 11 области исследования паспорта специальности) и отрасли – медицинские науки.

В работе проведена оценка клинических, метаболических, гормональных и иммунологических характеристик диабета 1 типа у детей, сочетающегося с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Уточнена роль генетических полиморфизмов и диабет-ассоциированных аутоантител в формировании аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа, разработан алгоритм стратификации групп высокого риска развития аутоиммунных тироидных заболеваний у детей с диабетом 1 типа.

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет 1 типа остается одним из распространенных аутоиммунных заболеваний, дебютирующих в детском возрасте. Частота аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в случае наличия диабета 1 типа многократно превышает общепопуляционную распространенность. Сочетание диабета 1 типа с аутоиммунными тироидными заболеваниями классифицируют как аутоиммунный полигландулярный синдром 3а типа.

Сочетание нескольких органоспецифических аутоиммунных заболеваний отражает более сложные иммунологические поломки в организме, что определяет актуальность оценки особенностей генотипа. Как транзиторные, так и перманентные нарушения тироидного статуса в случае сочетания диабета 1 типа с аутоиммунным тироидитом потенцируют нарушения метаболических и иммунологических параметров что диктует целесообразность ранней диагностики тироидной патологии у детей с диабетом 1 типа, а также – совершенствование организационных подходов к их динамическому медицинскому наблюдению.

Проблема аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и их сочетания с другими эндокринными болезнями не теряет своей актуальности. Аутоиммунный тироидит фенотипически неоднороден, регистрируют как классические варианты, так и субклинические, которые при ряде неблагоприятных факторов могут трансформироваться в тяжелую аутоиммунную патологию и сочетаться с другими органоспецифическими или системными аутоиммунными заболеваниями. Подобная многоликость, гендерные и возрастные особенности существенно затрудняют своевременную верификацию диагноза. Оценка распространенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детского населения зависит от активности скрининговых обследований. Вопросы формирования сочетанной аутоиммунной патологии при сахарном диабете 1 типа требуют внимания клиницистов, генетиков, иммунологов. Важна стратификации факторов риска развития аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а у детей.

Комплексные исследования генотипа детей с сочетанием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета 1 типа в Республике Беларусь до настоящего времени не проводились, что определяет особую актуальность и своевременность диссертационного исследования Н.В. Волковой.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Научная новизна диссертационной работы заключается в выделении автором предикторов формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с диабетом 1 типа и подтверждается совокупностью полученных результатов.

В диссертационном исследовании установлены гендерные различия в генетической предрасположенности к аутоиммунным тироидным заболеваниям: у девочек риск ассоциирован с сочетанием полиморфизмов rs231775 (CTLA-4) и rs2476601 (PTPN22), у мальчиков — rs231775 (CTLA-4) и HLA-DRB1. Полученные данные подтверждают полигенный характер предрасположенности к формированию аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа с доказанными различиями в зависимости от пола.

Автором выделены дифференцированные пороговые уровни диабет-ассоциированных аутоантител в зависимости от длительности сахарного

диабета 1 типа (для антител к цинковому транспортеру 8 (ZnT8A) – 460,0 МЕ/мл при стаже заболевания менее 3 лет, для антител к глутаматдекарбоксилазе (GADA) – 43,0 МЕ/мл при стаже более 3 лет).

В диссертационном исследовании доказано, что при аутоиммунном полигландулярном синдроме 3а типа тироидная дисфункция ассоциирована с ускоренным снижением остаточной секреции инсулина в течение первого года после дебюта сахарного диабета 1 типа.

Научное значение имеет разработка автором двухэтапного алгоритма стратификации риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с диабетом 1 типа. Важно, что скрининговый этап алгоритма утверждён в виде инструкции по применению Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедрён в практическое здравоохранение. Уточняющий этап, основанный на комплексной оценке анамнестических, иммунологических и генетических маркеров, получил научное обоснование в диссертационном исследовании и открывает перспективы для дальнейшего совершенствования стратификации риска формирования аутоиммуных полигландулярных синдромов.

Таким образом, степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям ВАК к диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обоснованность и достоверность заключительных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Волковой Н.В. представляет собой законченную научно-практическую работу, содержащую изложение собственных результатов труда автора, и отвечает требованиям, установленным главой 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь». Сформулированные в диссертационной работе основные научные результаты и рекомендации по практическому использованию, основанные на комплексной оценке параметров клинического статуса, данных анамнеза, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований, проведенных на достаточном числе клинических наблюдений, соответствуют поставленным цели и задачам.

В исследовании использованы современные методы, позволившие получить объективные и достоверные результаты. Уровни гормонов, витамина D, а также спектр диабет-ассоциированных антител – к глутаматдекарбоксилазе, цинковому транспортеру 8, тирозинфосфатазе и инсулину – определялись методом иммуноферментного анализа. Генетическое исследование включало HLA-типирование высокого разрешения, а также определение полиморфизмов генов иммунного ответа (CTLA-4, PTPN22) и STR-локуса гена MICA. Для характеристики фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1 типа рассчитывался индекс гликированного гемоглобина, скорректированного по суточной дозе инсулина (IDAA1c) – интегральный показатель, который позволяет учесть компенсацию

углеводного обмена и потребность в инсулине. Такой комплексный подход позволил всесторонне оценить клинико-метаболические, иммунологические и генетические характеристики обследованных пациентов.

Достоверность полученных результатов базируется на современных методах статистического анализа (использованы пакеты MS EXCEL, STATISTICA 10.0, SPSS Statistics 23, MATLAB R2020a). Использованные статистические методы (критерий Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, χ^2, точный критерий Фишера, поправка Холма–Бонферрони, корреляционный анализ, бинарная логистическая регрессия, ROC-анализ) соответствуют клиническому материалу, позволяют описать и проанализировать закономерности, сформулировать выводы и рекомендации. Методические подходы, использованные автором при проведении исследования, являются современными и соответствуют уровню развития исследований по данной проблеме. Заключение и положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию работы и ее результатам, отраженным в публикациях автора.

Практические рекомендации обоснованы и выражают прикладную направленность работы. Корректное использование методов исследования, логика и последовательность проведения исследований соответствуют выдвинутой гипотезе, полученным выводам и позволяют считать результаты диссертационного исследования обоснованными, заслуживающими доверия.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Представленная диссертационная работа является оригинальным исследованием с результатами, значимыми для науки и практического здравоохранения. Научная значимость работы заключается в выявлении факторов, ассоциированных с формированием аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Впервые для европейских популяций установлена ассоциация полиморфизма rs231775 гена CTLA-4 с риском сочетанного развития сахарного диабета 1 типа и аутоиммунного тироидного заболевания у детей. Выявленные различия в комбинациях генов, ассоциированных с риском аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у девочек (rs231775 CTLA-4 и rs2476601 PTPN22) и мальчиков (rs231775 CTLA-4 и HLA-DRB1), указывают на необходимость дифференцированного подхода к генетическому тестированию и подтверждают участие межгенных и полигенных взаимодействий в формировании предрасположенности к аутоиммунному полигландулярному синдрому 3а типа.

Установлены пороговые уровни диабет-ассоциированных аутоантител с учётом длительности сахарного диабета 1 типа. При стаже диабета 1 типа менее 3 лет был информативен уровень ZnT8A, при стаже более 3 лет – GADA. Автором показано, что диабет-ассоциированные антитела могут выступать не только традиционными критерием аутоиммунного диабета, но и маркерами сопутствующей полигландулярной аутоиммунной патологии. Это расширяет их клиническую роль и позволяет использовать доступные лабораторные

показатели для формирования групп риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от его длительности.

Диссертационное исследование подтверждает ассоциацию таких анамнестических факторов, как манифестация диабета 1 типа в раннем или подростковом возрасте, наследственную отягощённость по аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы у родственников первой и второй линии родства с учётом количества больных родственников - с риском формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа. Эти факторы были учтены при разработке алгоритма стратификации.

Важен выявленный в ходе диссертационного исследования факт более тяжёлого дебюта диабета и ускоренной потери остаточной секреции инсулина на первом году заболевания в случае наличия у детей нарушений тироидного статуса и аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Полученные данные имеют несомненное научное и практическое значение и обосновывают более тщательный контроль параметров гликемии у пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией.

Автором выделены особенности липидного обмена и обеспеченности витамином D у обследованных детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа. У лиц с некорригированным гипотирозом чаще регистрировали более высокие цифры липидных параметров, включая относительное повышение уровня триацилглицеролов. Концентрация общей фракции витамина D - 25(OH)D при аутоиммунном полигландулярном синдроме 3а типа оказалась ниже, чем в группе контроля, тогда как при изолированном диабете 1 типа таких различий автор не отметила. Это позволило рассматривать оценку обеспеченности витамином D в качестве дополнительного критерия при обследовании детей с сахарным диабетом 1 типа для выделения группы риска сочетанной аутоиммунной органоспецифической патологии и обосновывать целесообразность коррекции его дефицита у этой категории пациентов.

Практическая значимость полученных результатов заключается в разработке и внедрении в практическое здравоохранение метода определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа (инструкция по применению № 002-0121 от 31.03.2021, утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь). В практику внедрён скрининговый этап этого метода, основанный на оценке доступных клинико-анамнестических данных и диабет-ассоциированных аутоантител; что позволяет выделить группы высокого риска развития аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа и персонализировать объём и кратность скрининга тироидных нарушений и верификации заболеваний щитовидной железы. В ходе диссертационного исследования разработан и научно обоснован уточняющий этап, включающий определение генетических маркеров. Практическое применение результатов исследования подтверждено тремя актами внедрения полученных результатов

в лечебный процесс и практическое здравоохранение, одним актом внедрения в образовательный процесс.

Экономическое значение работы отражено снижением затрат на медицинское наблюдение за детьми с диабетом 1 типа за счёт дифференцированного подхода к объёму выполняемых обследований. Важно, что применение предложенного алгоритма позволяет рационализировать исследования у пациентов с низким риском развития сочетанной аутоиммунной полигландулярной патологии, уменьшить кратность ультразвуковых и лабораторных исследований и оптимизировать использование ресурсов здравоохранения.

Несомненна социальная значимость результатов диссертации, которые позволяют индивидуализировать медицинское наблюдение за детьми с аутоиммунным диабетом 1 типа. Дифференцированный подход к объёму и кратности обследований способствует при высоком риске аутоиммунной полигландулярной патологии выполнить раннее выявление нарушений тироидного статуса и верификацию аутоиммунного заболевания щитовидной железы, своевременно приступить к корригирующему лечению, а при низком – минимизировать ятрогенные вмешательства.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий: 8 статей, из которых 4 – в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения, 1 статья в сборнике научных трудов, рекомендованном ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций; 8 публикаций в сборниках материалов конференций и тезисов докладов. Получена 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Результаты диссертационной работы неоднократно докладывались на международных и республиканских конференциях. В публикациях и докладах изложены основные данные исследования, которые были отражены в положениях, выносимых на защиту. Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление рукописи диссертации и автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, изложенным в Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с

описанием материала и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, библиографического списка из 247 источников, списка публикаций соискателя и приложений. Работа содержит 28 таблиц и 20 рисунков.

Автореферат диссертации по основным показателям информативности соответствует общей характеристике работы, включая цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, апробацию и опубликованность результатов, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов, списку работ, опубликованных по теме диссертации. Существенных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Диссертация является самостоятельно выполненной научной работой, посвящена решению актуальной научной задачи. Название диссертации отражает цель исследования и соответствует ее содержанию. Заключение, положения, вынесенные на защиту диссертации, практические рекомендации соответствуют содержанию работы, ее результатам и отражены в публикациях.

Замечания по диссертации

При ознакомлении с работой не было выявлено недостатков, которые бы затрагивали принципиальные аспекты ее выполнения и трактовки полученных результатов, влияли бы на выводы и положения, выносимые на защиту, снижали ее научную и практическую значимость.

Тем не менее, информативность диссертационной работы выиграла бы при расширении раздела клиническая характеристика пациентов. Одной из практических рекомендаций могла бы быть разработанная анкета для заполнения практическими врачами информации о семейном анамнезе аутоиммунных органоспецифических и системных заболеваний в случае наблюдения детей с диабетом 1 типа или детей с аутоиммунным тироидитом. По-видимому, было бы оправдано детализировать понятие дислипидемий у детей с нарушениями тироидного статуса и наличием диабета 1 типа. Представляют практический интерес клинические случаи болезни Грейвса у двух детей с диабетом 1 типа, на них можно было бы остановиться отдельно, указав наличие или отсутствие особенностей генотипа в сравнении с основной группой обследованных. С практической точки зрения представляла бы интерес информация об очагах хронической инфекции у обследованных детей с аутоиммунными эндокринными заболеваниями. Не ясно, вошли ли в исследование случаи диабета 1 типа, дебютировавшие в первый год жизни. Исключались ли известные моногенные поломки?

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационная работа врача-детского эндокринолога УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа» представляет собой завершенную квалификационную научно-исследовательскую работу. Выполненная на высоком научном и методическом уровне, диссертационная работа решает важную научно-практическую задачу повышения эффективности оказания медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1 типа путем стратификации риска формирования сочетанной аутоиммунной полигландулярной патологии.

Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Анализ диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также научный и врачебный опыт Н.В. Волковой доказывают, что соискатель полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата наук.

Заключение

Диссертационная работа Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, представляет собой завершенную, самостоятельную, квалификационную научную работу, выполненную на высоком методическом уровне, которая решает одну из важных для клинической медицины задач – улучшение качества оказания медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1 типа и соответствует требованиям пунктов 20,21 Постановления о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004г. №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023г. №180), а соискатель – искомой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности эндокринология может быть присуждена Наталии Васильевне Волковой за совокупность новых научно обоснованных результатов, включающих:

– выявление генетических маркеров предрасположенности к развитию аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа для детей с диабетом 1 типа разного пола: у девочек – носительство минорных аллелей генов CTLA-4 (rs231775) и PTPN22 (rs2476601), у мальчиков – сочетание генотипа AG/GG гена CTLA-4 с гомозиготностью по HLA-DRB1*04, что обосновывает дифференцированный подход при оценке риска;

– обоснование диагностических концентраций диабет-ассоциированных антител в качестве предикторов сочетанного аутоиммунного эндокринного заболевания и формирования аутоиммунного

заболевания щитовидной железы с определением их пороговых уровней, дифференцированных по стажу сахарного диабета 1 типа (ZnT8A более 460,0 МЕ/мл при длительности менее 3 лет, GADA более 43,0 МЕ/мл при стаже более 3 лет);

– установление особенностей дебюта и течения диабета 1 типа в ходе первого года у детей при наличии сочетанного аутоиммунного заболевания щитовидной железы и нарушений ее функции: при манифестации заболевания отмечена более высокая частота диабетического кетоацидоза, а на протяжении первого года – более быстрая утрата остаточной секреции инсулина;

– разработку комплексного подхода к оценке вероятности развития аутоиммунных тироидных заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа на основе клинических, анамнестических, иммунологических и генетических маркеров в виде двухэтапной системы стратификации риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа, что позволяет индивидуализировать медицинское наблюдение.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
эндокринологии Института повышения
квалификации врачей и переподготовки
кадров здравоохранения учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»
09 января 2026 г. Л.И. Данилова

Подпись Л.И. Даниловой заверяю
Начальник отдела кадрового
администрирования профессорско-
преподавательского состава
Управления кадровой политики
и правового обеспечения