Отзыв

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Прибушени Оксаны Владимировны

на диссертацию Волковой Наталии Васильевны

на тему «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

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

Диссертация соответствует шифру специальности 14.01.02 – эндокринология, поскольку в ней рассматриваются вопросы прогнозирования, ранней диагностики и стратификации рисков аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа), а также изучаются клинико-метаболические и генетические аспекты формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3а типа.

Актуальность темы диссертации.

Диссертационное исследование Волковой Н.В. посвящено одной из наиболее значимых проблем современной детской эндокринологии – раннему выявлению и профилактике сопутствующей аутоиммунной патологии у детей с СД 1 типа. Как известно, наличие СД 1 типа значительно повышает риск развития аутоиммунных тиреопатий, которые, в свою очередь, усугубляют метаболический контроль и способствуют раннему формированию хронических осложнений.

Несмотря на то, что частота АПС 3а типа у детей с СД 1 типа достигает 17–30%, в действующем клиническом протоколе Республики Беларусь отсутствует обязательное определение уровня тиреоидных гормонов у данной категории пациентов. Кроме того, в мировой литературе представлены лишь разрозненные данные об отдельных генетических и иммунологических предикторах, в то время как комплексных исследований подобного рода в нашей стране ранее не проводилось. В связи с этим разработка персонализированного подхода к скринингу и стратификации групп риска является крайне своевременной и востребованной.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений и отражена в следующих ключевых результатах:

Впервые определены прогностические пороговые уровни диабет-

ассоциированных антител для стратификации риска аутоиммунных тиреопатий в зависимости от стажа СД 1 типа. Автором убедительно доказано, что при длительности диабета менее 3 лет маркером риска является уровень антител к цинковому транспортеру 8 (ZnT8A) > 460,0 МЕ/мл, а при стаже более 3 лет – уровень антител к глутаматдекарбоксилазе (GADA) > 43,0 МЕ/мл.

Впервые выявлен половой диморфизм в генетической предрасположенности к АПС 3а типа у детей. Выделены специфические рисковые комбинации генотипов: у девочек – AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и CT/TT по rs2476601 гена PTPN22; у мальчиков – AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и HLA-DRB1*04:X/04:X.

Впервые установлено, что манифестация СД 1 типа на фоне аутоиммунных тиреопатий с дисфункцией щитовидной железы ассоциирована с ускоренной потерей остаточной секреции инсулина через 12 месяцев после дебюта, а также с более высоким риском развития манифестного диабетического кетоацидоза (особенно у детей старше 5 лет).

Разработан и внедрен двухэтапный алгоритм (скрининговый и уточняющий) определения вероятности развития аутоиммунных тиреоидных заболеваний, позволяющий персонализировать объем и кратность обследования детей с СД 1 типа.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов обеспечиваются достаточным объемом клинического материала. В исследование включено 147 детей с СД 1 типа (52 ребенка с АПС 3а типа и 95 детей с изолированным СД 1 типа), а также 135 детей группы контроля.

Исследование выполнено с использованием широкого спектра взаимодополняющих методов, включая современные лабораторные (иммуноферментный анализ, биохимия), инструментальные (УЗИ щитовидной железы) и высокотехнологичные молекулярно-генетические методы (SBT-секвенирование, TaqMan, ПЦР).

Статистическая обработка данных проведена на высоком профессиональном уровне с использованием пакетов STATISTICA 10.0, SPSS Statistics 23, MATLAB R2020a. Применение поправки Холма–Бонферрони, ROC-анализа, бинарной логистической регрессии и расчетов отношения шансов (ОШ) гарантирует высокую степень достоверности полученных результатов. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания работы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования.

Научная значимость заключается в расширении фундаментальных представлений о патогенезе сочетанной аутоиммунной патологии, роли генов иммунного ответа и островковых антител в формировании АПС 3а типа.

Практическая значимость подтверждается разработкой инструкции по

применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа» (регистрационный № 002-0121 от 31.03.2021). Результаты внедрены в практическое здравоохранение (УЗ «Могилевская областная детская больница», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска) и в образовательный процесс БГМУ (получено 4 акта о внедрении).

Социальная значимость работы заключается в оптимизации оказания медицинской помощи детям с СД 1 типа за счет своевременного выявления групп высокого риска, что позволит предотвратить тяжелые метаболические нарушения и улучшить качество жизни пациентов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати.

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения ВАК Республики Беларусь (общим объемом 2,70 авторских листа), 1 статья в сборнике научных трудов, 8 публикаций в сборниках материалов конференций и тезисов докладов, а также 1 инструкция по применению. Основные результаты доложены и обсуждены на многочисленных международных и республиканских форумах, включая конгрессы Европейского общества педиатрической эндокринологии (ESPE, 2021, 2022 гг.). Личный вклад соискателя составляет 85–90%.

Соответствие диссертации паспорту специальности и требованиям ВАК.

Диссертация по своему содержанию, цели, задачам и выносимым на защиту положениям полностью соответствует паспорту специальности 14.01.02 – эндокринология. Оформление диссертации и автореферата соответствует инструкции ВАК Республики Беларусь. Объем диссертации – 140 страниц компьютерного текста, содержит 28 таблиц, 20 рисунков, библиографический список из 247 источников. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе.

При анализе диссертационного исследования выявлен ряд замечаний которые не снижают научной и практической ценности работы:

1. Разработанный скрининговый алгоритм (первый этап) показал чувствительность 59,6%. Целесообразно было бы предусмотреть в предложенной модели компенсирующие механизмы или клинические рекомендации для врачей-педиатров и детских эндокринологов, чтобы обеспечить достаточную настороженность в отношении пациентов, не набравших пороговый балл ($\geq$ 8) и отметить это в рекомендациях по практическом у использованию результатов.
2. В уравнении логистической регрессии (формула 1) для уточняющего алгоритма представлены переменные X1–X4, расшифровка

которых дана в автореферате. Для внедрения данной модели в рутинную клиническую практику врача с учётом необходимости проведения генетического типирования (HLA-DRB1, CTLA-4, PTPN22) целесообразно было определить показания для такого тестирования и отразить в рекомендациях по практическом у использованию результатов.

3. В положении №3 и результатах работы убедительно доказан половой диморфизм в генетической предрасположенности к АПС 3а типа (разные комбинации генов у мальчиков и девочек). Однако, исследованные гены (CTLA-4, PTPN22, HLA-DRB1) локализованы на аутосомах, а в работе не уточнено, какими патофизиологическими механизмами (гормональными, эпигенетическими или, возможно, эффектом малых выборок) автор объясняет выявленную ассоциацию.

В тексте автореферата имеются отдельные технические погрешности в оформлении таблиц (например, в таблице 2 и 3 объединены ячейки, что несколько затрудняет восприятие числовых данных), а также встречаются неудачные обороты речи, что, однако, не влияет на общее впечатление от работы.

Указанные замечания рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Тема кандидатской диссертации соответствует шифру специальности 14.01.02 – эндокринология. Выводы и практические рекомендации имеют выраженный прикладной характер. По уровню профессиональной подготовки, объему и качеству выполненных исследований, личному вкладу в решение поставленных задач Волкова Наталия Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на достаточном клиническом материале с использованием современных методов исследования решена актуальная задача детской эндокринологии – оптимизация ранней диагностики и стратификации риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с СД 1 типа.

Диссертация соответствует требованиям пунктов 20 и 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология за следующие конкретные научные и практические результаты:

1. За установление новых прогностических пороговых уровней диабет-ассоциированных антител (ZnT8A > 460,0 МЕ/мл при стаже СД 1 типа менее 3 лет и GADA > 43,0 МЕ/мл при стаже более 3 лет), ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

2. За выявление полового диморфизма в генетической предрасположенности к АПС 3а типа и определение специфических рисковых комбинаций генотипов (для девочек – CTLA-4 + PTPN22, для мальчиков – CTLA-4 + HLA-DRB1), что определяет необходимость дифференцированного подхода при выделении групп риска.

3. За доказательство неблагоприятного влияния аутоиммунных тиреопатий с дисфункцией щитовидной железы на тяжесть дебюта СД 1 типа (повышенный риск ДКА) и скорость потери остаточной секреции инсулина в фазу частичной ремиссии через 12 месяцев после манифестации.

4. За разработку и внедрение двухэтапного алгоритма прогнозирования риска развития АИТЗ у детей с СД 1 типа, позволяющего персонализировать объем и кратность тиреоидного скрининга, что подтверждено соответствующей инструкцией по применению и актами о внедрении в практическое здравоохранение.

Таким образом, диссертация Волковой Н.В. содержит решение важной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для эндокринологии, педиатрии, а именно разработан научно обоснован и внедрен двухэтапный алгоритм прогнозирования риска развития АИТЗ у детей с СД 1 типа, который визуализирован в виде удобной блок-схемы (рисунок 2 автореферата), что делает его простым для восприятия врачом-специалистом.

Совокупность полученных автором новых научных результатов и их практическая реализация полностью соответствуют критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией медицинской
генетики и мониторинга врожденных
пороков развития государственного
учреждения «Республиканский
научно-практический центр «Мать и дитя» О.В. Прибушеня

Подпись Прибушеня О.В.
удостоверяю
специалист по кадрам
Волкова

Отдел кадров