ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Волковой Наталии Васильевны на тему «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, отрасли – медицинские науки

Диссертационное исследование Волковой Н.В. посвящено важной проблеме эндокринологии – раннему выявлению и стратификации риска аутоиммунных тиреоидных заболеваний (АИТЗ) у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) с формированием аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3а типа. Актуальность работы обусловлена ростом заболеваемости СД 1 типа у детей, высокой частотой сопутствующей аутоиммунной патологии щитовидной железы, а также отсутствием в Республике Беларусь комплексных исследований, посвященных клинико-иммунологическим и генетическим маркерам риска АПС 3а типа. Особую значимость работе придает необходимость оптимизации скрининга тиреоидной патологии у детей с СД 1 типа с учетом ограничений действующих клинических протоколов. В связи с этим работа Волковой Н.В., направленная на создание инструмента по стратификации риска формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа, представляется своевременной для практического здравоохранения.

Цель и задачи исследования сформулированы четко. Для их решения автором проведено трехэтапное исследование, включавшее ретроспективный анализ особенностей манифестации и фазы частичной ремиссии, поперечное исследование гормонально-метаболических и иммунологических параметров, а также построение прогностической модели. Обследована репрезентативная выборка детей с сахарным диабетом 1 типа, разделенных на основную группу (дети с АПС 3а типа) и группу сравнения (дети с изолированным диабетом), и группа контроля. Использованы современные

клинические, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы, включая HLA-типирование высокого разрешения, генотипирование rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22, анализ STR-локуса гена MICA, определение четырёх видов островковых аутоантител: к цинковому транспортеру 8, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе IA-2 и инсулину. Статистическая обработка проведена с применением непараметрических критериев, поправки Холма–Бонферрони, бинарной логистической регрессии и ROC-анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных данных, соответствуют цели и задачам исследования.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые определены прогностические пороговые уровни диабет-ассоциированных антител для стратификации риска АИТЗ у детей с СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания: ZnT8A >460,0 МЕ/мл при длительности СД 1 типа менее 3 лет и GADA >43,0 МЕ/мл при стаже более 3 лет. В исследовании представлены доказательные данные, указывающие на связь тиреоидной дисфункции с ускоренным истощением β-клеток, что расширяет представления о факторах, определяющих компенсацию углеводного обмена после манифестации диабета. Установлены особенности фазы частичной ремиссии СД 1 типа у детей с АПС 3а типа, свидетельствующие о более быстрой потере остаточной секреции инсулина при наличии дисфункции щитовидной железы. Получены новые данные о зависимых по половой принадлежности генетических маркерах предрасположенности к АИТЗ: у девочек – комбинация генотипов 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. Разработан двухэтапный алгоритм определения вероятности развития АИТЗ и стратификации групп высокого риска формирования АПС 3а типа.

Результаты исследования имеют непосредственное практическое значение для детской эндокринологии и педиатрии. Разработанный

алгоритм, включающий скрининговую балльную шкалу и логистическую модель, позволяет персонализировать объем и кратность обследований, повысить чувствительность оценки риска, в том числе у пациентов допубертатного возраста и до сероконверсии антитиреоидных антител. Скрининговый этап алгоритма утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь в виде 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), внедрен в практическое здравоохранение и образовательный процесс. На основании результатов стратификации дифференцируется объем и кратность тиреоидного скрининга: при высоком риске рекомендуется ежегодный контроль тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе и ультразвуковое исследование щитовидной железы, при низком – определение тиреотропного гормона и ультразвуковое исследование один раз в два года. Таким образом, предложенный подход позволяет персонализировать наблюдение за детьми с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от рассчитанного риска.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК. Результаты доложены на многочисленных международных и республиканских научно-практических конференциях, внедрены в практическое здравоохранение (3 акта) и образовательный процесс (1 акт), что свидетельствует о достаточной апробации работы.

Автореферат содержит все необходимые разделы, материал изложен последовательно, положения, выносимые на защиту, раскрыты в полном объеме. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, представленная работа является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно-практической задачи – стратификации риска АИТЗ и АПС 3а типа у

детей с СД 1 типа, автореферат диссертации Волковой Н.В. «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа» соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь и заявленной специальности 14.01.02 – эндокринология. Считаю, что Волкова Наталия Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Согласна с размещением отзыва на автореферат диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.21 Педиатрия), доцент.

Филина Наталья Юрьевна

Адрес: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112
телефон: (8452) 49-33-03
e-mail: meduniv@sgmu.ru

Дата 27.10.26

Подпись д.м.н., доцента Н.Ю. Филиной заверяю.

Начальник кадрового управления ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
_____ / И.В. Веточкина