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

Диссертация Волковой Н.В. посвящена проблеме, с которой детские эндокринологи все чаще сталкиваются в своей практике, – сочетанию сахарного диабета 1 типа с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Такое сочетание не просто добавляет еще один диагноз: оно меняет течение основного заболевания. В работе это показано достаточно убедительно. Действующий клинический протокол не включает определение тиреоидных гормонов у детей с диабетом 1 типа в число обязательных исследований, а международные руководства такой скрининг предусматривают, хотя и предлагают разные схемы его проведения. В последние годы для оценки риска разрабатываются прогностические модели, в которых наряду с клиническими и лабораторными показателями существенную роль играют генетические факторы. Однако генетические маркеры аутоиммунных эндокринопатий распределены в популяциях неодинаково, поэтому зарубежные данные к белорусским пациентам напрямую неприменимы, а исследований АПС 3а типа у детей на белорусском материале до сих пор не было.

Автором реализован трехэтапный дизайн, включающий ретроспективный анализ, поперечное исследование и построение прогностической модели. В работе сопоставлены три группы: дети с АПС 3а типа, пациенты с изолированным диабетом и группа контроля. Выборка репрезентативна для решения поставленных задач. Методическая база включала HLA-типирование высокого разрешения, анализ полиморфизмов CTLA-4, PTPN22 и STR-локуса гена MICA, определение четырёх видов островковых аутоантител. При статистической обработке проведена проверка характера распределения, применены непараметрические критерии и поправка Холма-Бонферрони, корреляционный анализ Спирмена, а для построения прогностической модели – бинарная логистическая регрессия с последующей оценкой методом ROC-анализа.

Научная новизна работы определяется несколькими положениями. Прежде всего, автором показано, что наиболее информативным для оценки риска аутоиммунных тиреопатий оказалось не носительство отдельного варианта, а определённое сочетание генотипов. Набор рисковых комбинаций локусов у девочек и мальчиков различается: у девочек – rs231775 (CTLA-4) и rs2476601 (PTPN22), у мальчиков – rs231775 (CTLA-4) и HLA-DRB1. Автором определены пороговые уровни диабет-ассоциированных антител, информативные с учётом стажа: в первые три года – антитела к цинковому транспортёру 8, при большей длительности – к глутаматдекарбоксилазе. Интересными представляются результаты, касающиеся влияния тиреоидной

дисфункции на тяжесть дебюта и течение первого года заболевания. Показано, что у детей с АПС 3а типа и нарушением тиреоидного статуса манифестный диабетический кетоацидоз развивается чаще, чем при изолированном диабете. Кроме того, у таких пациентов через год после манифестации регистрируются более высокие показатели суточной дозы инсулина и гликированного гемоглобина, скорректированного по суточной дозе инсулина, что отражает более быстрое снижение функционального резерва β-клеток.

Ключевым практическим результатом стала разработка двухэтапного алгоритма стратификации риска. Скрининговый этап вошёл в инструкцию по применению, утверждённую Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 002-0121 от 31.03.2021) и внедрен в практику. Уточняющий этап, включающий определение антител с учетом стажа и генетических маркеров, предложен для пациентов, у которых скрининг не выявил высокого риска. Такой подход позволяет дифференцировать объем и кратность наблюдения за щитовидной железой, что особенно важно для клинической практики.

Репрезентативность выборки и корректная статистическая обработка обеспечивают обоснованность выводов. По теме диссертации опубликовано 18 работ, внедрения подтверждены актами. Автореферат написан ясно и доступно, материал изложен последовательно. Структура работы логична, разделы раскрывают основные этапы исследования, а положения, выносимые на защиту, отражены в полном объёме. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Считаю, что автореферат диссертационной работы Волковой Н.В. соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

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

Врач-эндокринолог (заведующий)
эндокринологического отделения
ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека», к.м.н, доцент Я.Л.Навменова

ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ
Начальник отдела кадров
ОТДЕЛ КАДРОВ
Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»