

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кияева Алексея Васильевича на диссертационную работу Шрёдер Екатерины Владимировны «Врожденный гипотиреоз: клинические варианты, молекулярно-генетические основы и радиоизотопная визуализация», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – это врожденное заболевание щитовидной железы у детей, частота которого около 1 случай на 2000–4000 новорожденных. Наиболее частая причина – дисгенезия щитовидной железы. Основная цель ранней диагностики и начала заместительной терапии заключается в предотвращении развития тяжелой умственной отсталости, в связи с чем многие страны включают ВГ в программу неонатального скрининга. В последние годы активно обсуждаются методы визуализации щитовидной железы у детей с ВГ и молекулярно-генетические основы этого заболевания.

Диссертационная работа Шрёдер Е.В. посвящена изучению особенностей течения и диагностики ВГ в детской популяции, исследованию его этиологии и молекулярно-генетических основ, сопоставлению выявленных генетических изменений с морфологией щитовидной железы («генотип-тиреоидный фенотип»), установленной на основании комплексной анатомо-функциональной визуализации.

Эктопия щитовидной железы, являющаяся наиболее частой причиной первичного ВГ, обычно остается недиагностированной из-за отсутствия явных

симптомов. Ультразвуковое исследование щитовидной железы в России является основным методом визуализации для детей с ВГ, хотя его чувствительность в выявлении эктопии остается невысокой, а исследование - оператор-зависимым. Частота недиагностированной эктопии щитовидной железы подчеркивает значимость проведения радиоизотопного исследования.

Также в настоящее время актуален поиск молекулярных механизмов, приводящих к развитию ВГ. Изучение вклада молекулярно-генетических нарушений в особенности течения заболевания в перспективе позволит проводить генетическое консультирование семей, своевременно осуществлять скрининг сопутствующей патологии при синдромальных формах ВГ.

Актуальность работы не вызывает сомнения, так как знание этиологии представляет не только научный, но и практический интерес. Комплексное исследование позволит персонализировать подходы к диагностике и оптимальному наблюдению и лечению пациентов детского возраста с ВГ.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

В работе Шрёдер Е.В. на основании комплексного обследования (ультразвукового и радиоизотопного) определена структура дисгенезии ЩЖ у детей с ВГ в России. Впервые в России проведено молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования детям с ВГ и изучены генетические основы заболевания в сопоставлении с локализацией тиреоидной ткани. Обнаружение неописанных ранее вариантных замен в гене *JAG* у детей с ВГ представляет научный интерес. Впервые в Российской Федерации определена «отрезная точка» для уровня тиреоглобулина (ТГ), позволяющая предположить аплазию ЩЖ у детей с ВГ.

Практическая и теоретическая значимость полученных результатов

В работе показано, что только радиоизотопное исследование способствует постановке правильного топического диагноза у детей с ВГ. Результаты данной работы позволили оценить молекулярно-генетическую структуру ВГ и

определить наиболее часто встречающиеся в российской когорте пациентов гены, приводящие к развитию заболевания, что делает перспективным дальнейшие исследования в этой области. Уровень тиреоглобулина менее 8,92 нг/мл позволяет предположить наличие аплазии у детей с ВГ и выделить пациентов, которым не требуется проведение радиоизотопного исследования с целью поиска тиреоидной ткани.

Результаты исследования Шрёдер Е.В. позволяют обосновать персонализированный подход к лечению и наблюдению за детьми с ВГ и являются актуальными, в том числе для врачей смежных специальностей.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

В представленной работе четко сформулированы цели и задачи исследования, решенные в итоге выполнения работы. Обоснованность полученных результатов подтверждается использованием достаточного количества клинического материала и современных методов исследования. Статистическая обработка данных проведена корректно. Интерпретация полученных результатов адекватна. Выводы и практические рекомендации четко и логично сформулированы, обоснованно вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным цели и задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шрёдер Е.В. изложена на 141 странице печатного текста. Диссертация составлена по традиционному плану: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Главы хорошо структурированы, их содержание изложено последовательно и логично. Список литературы оформлен корректно и включает 161 источник. Текст иллюстрирован 29 рисунками и 29 таблицами.

Во «Введении» отражена актуальность исследования, определены его цель и задачи, обоснованы новизна, научная и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» обобщены современные данные об этиологии заболевания, методах диагностики и молекулярно-генетических особенностях врожденного гипотиреоза. Подробное изложение материала в данной главе демонстрирует глубокую проработку автором исследуемой темы.

В главе «Материалы и методы» изложена методология различных разделов исследования, определены критерии отбора участников, дана подробная характеристика используемых лабораторных и инструментальных методов диагностики. Полученные данные обработаны с применением современных процедур статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В главе «Результаты собственных исследований» приведено подробное описание клинико-лабораторных особенностей на момент диагностики заболевания и на момент обследования. Подробно изложены выявленные молекулярно-генетические особенности и их сопоставление с локализацией тиреоидной ткани, приведено описание наиболее интересных клинических случаев.

В главе «Обсуждение результатов» автор тщательно анализирует собственные результаты, сопоставляет их с мировыми данными, что дает основание для формулировки выводов и рекомендаций.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам диссертационной работы. Практические рекомендации сформулированы закономерно и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, имеется комментарий, который никак не влияет на общую положительную оценку работы.

Комментарии:

1. На основании структуры, установленной по результатам радиоизотопного исследования, можно было бы разделить пациентов на две группы – пациенты с дисгенезией щитовидной железы и дисгормоногенезом и оценить в них

результаты молекулярно-генетического исследования. Это позволило бы наиболее наглядно и точно продемонстрировать полученные в ходе проведения исследования результаты.

Вопросы:

Исходя из предлагаемых Вами практических рекомендаций:

1. Считаете ли Вы необходимым внести изменения относительно последовательности проведения методов диагностики (УЗИ и тиреоглобулин) с целью формирования показаний для РСГ, в существующие КР «Врожденный гипотиреоз»?

2. Какие на Ваш взгляд плюсы проведения сцинтиграфии в неонатальном периоде? В каком возрасте, на Ваш взгляд, наиболее целесообразно и безопасно проведение радиологического обследования?

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ: 5 полнотекстовых рукописей, 2 из которых в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Шрёдер Е.В. соответствует содержанию диссертации, в нем отражены актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации не имеется. Содержание диссертационной работы соответствует научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Заключение

Диссертационная работа Шрёдер Екатерины Владимировны на тему «Врожденный гипотиреоз: клинические варианты, молекулярно-генетические

основы и радиоизотопная визуализация», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной для детской тиреоидологии задачи изучения молекулярно-генетической основы врожденного гипотиреоза у детей с различной локализацией щитовидной железы.

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук работа имеет существенное значение для развития внутренней медицины. По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении учёных степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690), а ее автор Шрёдер Екатерина Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России Кияев А.В.

«06» мар 2024 г. /  / Кияев Алексей Васильевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Кияева А.В. заверяю

Начальник управления кадровой политики ФГБОУ ВО УГМУ

Минздрава России Давыдова И.Д.

«06» мар 2024 г. /  / Давыдова И.Д.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 620028, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Репина д.3

Телефон: +7 (343) 214-86-52

e-mail: usma@usma.ru

Web-сайт: <https://usma.ru/>