

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

09.04.2024 № 02-05-4320/24

на № _____ от _____

1

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального
директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор
медицинских наук, профессор
академик



А.О. Конради

09 апреля 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Шрёдер Екатерины Владимировны на тему: «Врожденный гипотиреоз: клинические варианты, молекулярно-генетические основы и радиоизотопная визуализация», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Научное исследование Е.В. Шрёдер посвящено решению важной для эндокринологии проблемы совершенствования способов диагностики и обоснования пациент-ориентированных рекомендаций, направленных на повышение качества оказания помощи детям с врожденным гипотиреозом (ВГ). ВГ – заболевание щитовидной железы (ЩЖ) у детей, причинами которого являются дисгенезия щитовидной железы (ЩЖ) или

нарушение синтеза тиреоидных гормонов (дисгормоногенез). Частота первичного ВГ в мире составляет 1 случай на 2000–4000 новорожденных. Основной целью своевременной диагностики ВГ и раннего старта заместительной терапии является предупреждение тяжелой умственной отсталости, а также задержки физического и полового развития ребенка. С целью своевременной диагностики заболевание включено в программу неонатального скрининга. Известно, что наиболее частая причина первичного ВГ – дисгенезия ЩЖ, включающая как варианты аномального строения ЩЖ, расположенной в обычном месте своей локализации (аплазия, гипоплазия и др.), так и эктопию органа различной локализации. Эктопия длительное время может не иметь симптомов и оставаться не диагностированной, при этом гипофункция ЩЖ разной степени выраженности всегда ассоциирована с когнитивными и соматическими нарушениями растущего ребенка. В настоящее время в Российской Федерации детям с ВГ в большинстве случаев проводится только ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, которое имеет недостаточную в отношении выявления эктопии диагностическую точность, при этом высокоинформативное для данного анатомического варианта дисгенезии ЩЖ радиоизотопное исследование — сцинтиграфия - в рутинной практике детям с ВГ не проводится. Знание этиологии заболевания помогает определиться со стартовой дозой препарата, что является крайне важным для интеллектуального развития ребенка, и позволяет индивидуализировать план наблюдения и лечения. Данная ситуация в последние годы привела к повышению научного и практического интереса к сравнительному анализу используемых в диагностике ВГ методов, включая технологии молекулярно-генетического исследования, вклад которых, по данным мировой научной литературы, ведет не только к уточнению этиологии ВГ, но и, в ряде случаев, к оптимизации терапевтических подходов и семейному генетическому консультированию.

Таким образом, диссертационное исследование Е.В. Шрёдер, заключающееся в проведении комплексного исследования, направленного на изучение клинических, гормональных, инструментальных и молекулярно-генетических особенностей ВГ у детей, и позволяющее предложить новые подходы в применении диагностических и терапевтических алгоритмов, прогнозировать количественную потребность в заместительной терапии является актуальным и перспективным научным исследованием и представляет высокую научную и практическую значимость для детской эндокринологии в контексте улучшения прогноза отдаленных последствий влияния гипотиреоза на интеллектуальное и соматическое развитие.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов, практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Е.В. Шрёдер, базируются на фундаментальных положениях, концепциях, гипотезах и подходах к оптимизации технологий диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей, сделанных на основании комплексного исследования клинических, функциональных и молекулярно-генетических детерминант. Выборка пациентов ($n=129$) достаточна для получения достоверных результатов, избранный дизайн и методы исследования корректны, соответствуют поставленной цели и задачам, что в целом характеризует высокий уровень обоснованности и достоверности проведенного исследования. Достоверность изложенных в настоящем исследовании научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена тщательным анализом научно-исследовательских работ по теме, согласованностью полученных результатов с известными отечественными

и зарубежными данными, а также применением методов исследования с доказанной эффективностью и современного оборудования.

Использованы адекватные задачам статистические методы, учтены ключевые потенциально влияющие на результаты факторы. Заранее предопределен анализ по возрастным группам и полу. Применен ROC-анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой, получен порог отсечения для плазменного уровня тиреоглобулина для дифференциальной диагностики вариантов эктопии и аплазии ЩЖ, как причин ВГ.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены при выполнении работы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, аргументированы, закономерно вытекают из представленных результатов исследования и отражают содержание 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. Список литературы оформлен корректно и включает 161 источник. Текст иллюстрирован 29 рисунками и 29 таблицами.

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; 8 тезисов в сборниках российских конференций, 4 тезиса

в сборниках зарубежных конференций, 1 глава в монографии. По теме работы подготовлен и размещён на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России 1 информационный образовательный модуль. Автор принимал участие в разработке клинических рекомендаций. Основные результаты исследования представлены и обсуждены на российских и зарубежных конгрессах и конференциях.

Последовательность и логика в изложении текста и структурировании материалов работы, систематизация результатов исследования позволили автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений.

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Научная новизна и достоверность исследования и полученных результатов

Диссертационная работа Е.В. Шрёдер характеризуется несомненной научной новизной. На основе проведения сравнительного анализа утсановлены наиболее чувствительные и специфичные методы топической диагностики этиологических форм ВГ у детей, установлены ограничения ультразвукового метода визуализации и определена истинная встречаемость эктопии ЩЖ в структуре дисгенезии органа. На основании комплексного обследования определена структура дисгенезии ЩЖ у детей с ВГ в Российской Федерации. Установлено, что эктопия тиреоидной ткани является наиболее частой формой дисгенезии (59%).

Впервые в Российской Федерации проведено молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования значительной по численности когорты детей с ВГ. На основании которого получены новые данные о представленности генетических вариантов в

сопоставлении с локализацией тиреоидной ткани («генотип-тиреоидный фенотип»). Автором получены новые данные в отношении «отрезной точки» для уровня тиреоглобулина (ТГ), имеющей дифференциальное значение для диагностики аплазии ЩЖ у детей с ВГ.

Впервые в Российской Федерации у детей с ВГ идентифицированы изменения в гене JAG1 (NM_000214.3). У пациентов с дисгенезией ЩЖ выявлены моногенные и олигогенные изменения в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом. У детей с эктопией ЩЖ выявлены гетерозиготные варианты в гене DUOX2, которые демонстрируют вклад генов дисгормоногенеза в этиологию дисгенезии ЩЖ.

В целом следует подчеркнуть уникальность и существенную новизну проведенного диссертантом исследования, как пионерского в российской педиатрической популяции с точки зрения комплексного подхода к изучению ВГ у детей разного возраста с применением клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики наряду с радиоизотопным и молекулярно-генетическим обследованием с последующей градацией диагностической информативности и значимости для принятия клинических решений.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационное исследование Е.В. Шрёдер имеет высокую научную и практическую значимость. Автором установлено, что исключительно радиоизотопное исследование способствует постановке правильного топического диагноза при ВГ у детей.

Обосновано пороговое значение плазменного уровня тиреоглобулина (8,92 нг/мл), значения ниже которого позволяют предположить наличие аплазии у детей с ВГ.

Исследованная автором молекулярно-генетическая структура ВГ позволила определить наиболее часто встречающиеся в российской когорте пациентов гены, приводящие к развитию заболевания, и уточнить показания для семейного генетического обследования.

Важнейшим аспектом практической значимости исследования является научное обоснование персонализированного подхода к лечению и наблюдению за детьми с ВГ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Все результаты диссертационной работы Е.В.Шрёдер имеют практическое применение. Автором сформулированы обоснованные рекомендации по диагностике и лечению ВГ у детей на основе характера этиологического фактора.

С учетом научной и практической значимости диссертационная работа может послужить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Полученные данные об этиологии заболевания позволяют персонализировать подход к наблюдению и лечению пациентов с ВГ, детализировать показания к проведению радиоизотопного исследования и внести исследование в алгоритм обследования детей с ВГ независимо от возраста, а результаты молекулярно-генетического исследования могут послужить основой для генетического консультирования семей.

Представленные в работе результаты могут лечь в основу научно-обоснованных алгоритмов лечения пациентов данной группы и быть использованы в работе медицинских учреждений.

Результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, применяются сотрудниками Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также могут быть рекомендованы для использования в работе других учреждений, оказывающим медицинскую помощь пациентам детского возраста с синдромом тиреотоксикоза.

Полученные результаты можно рекомендовать к внедрению в педагогическую деятельность на кафедрах медицинских ВУЗов: как при обучении ординаторов-детских эндокринологов, так и в циклах повышения квалификации врачей-детских эндокринологов.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертационное исследование Е.В.Шрёдер целостно, имеет традиционную структуру, включает 141 страницу 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. Список литературы оформлен корректно и включает 161 источник. Текст иллюстрирован 29 рисунками и 29 таблицами, дополняющими и иллюстрирующими текст.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, четко сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

Глава «Обзор литературы» включает детальное освещение проблемы. Автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных

эпидемиологии ВГ, процессам эмбриогенеза ЩЖ, формированию тиреоидного гормоногенеза, а также диагностике и лечению ВГ, характеризует методы лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования при данной патологии, подчеркивая недостаточную распространенность ряда методик в педиатрической группе пациентов с ВГ. В обзоре литературы выделены нерешенные вопросы и обоснована необходимость продолжения исследований в области этиологии, оптимизации диагностики и персонализации терапии ВГ у детей.

В главе «Методы исследования» дана характеристика когорты пациентов с ВГ, представлены критерии включения и исключения, дизайн исследования.

Результаты исследования изложены строго в соответствии с поставленными задачами. Автором последовательно анализируются клинические и биохимические характеристики детей с ВГ, включая особенности проявления патологии в разных возрастных группах. Далее в логической последовательности следуют сравнительный анализ рутинного метода топической диагностики ВГ — ультразвукового обследования, доказательно обосновывая его недостаточно высокую чувствительность.

Е.В.Шрёдер представлены результаты сравнительного анализа применения методов инструментального, радиоизотопного и молекулярно-генетического обследования с последующим анализом достоверности и точности каждого. Автором проведено комплексное аналитическое исследование всех диагностических методик в совокупности, доказана наиболее высокая специфичность радиоизотопного метода и обоснована значимость молекулярно-генетического исследования с акцентом на выявление не только моногенных, но и олигогенных вариантов, которые

ранее были описаны либо при дисгенезии, либо при дисгормоногенезе, при этом в настоящем исследовании могли присутствовать в сочетании вариантов. Клиническая направленность исследования иллюстрирована представлением клинических примеров пациентов с ВГ, которым было проведено обследование в соответствии с обоснованным в диссертации алгоритмом. Обоснованы рекомендации особенностей назначения заместительной терапии в зависимости от варианта ВГ.

В Обсуждении автором представлен краткий анализ проведенного исследования с фокусом на основных полученных результатах, сопоставлении с данными подобных исследований в мире, приведено обсуждение и обозначены перспективы дальнейшей разработки исследуемой проблемы.

Выводы обоснованы и сформулированы на основании представленного фактического материала и соответствуют поставленным задачам. Автореферат диссертации Шрёдер Екатерины Владимировны соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации, список опубликованных автором работ.

Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальности 3.1.19. Эндокринология

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

генетические основы и радиоизотопная визуализация», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Безлепкиной Ольги Борисовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для эндокринологии задачи, направленной на повышение качества оказания помощи пациентам детского возраста с врожденным гипотиреозом.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Шрёдер Екатерины Владимировны на тему «Врожденный гипотиреоз: клинические варианты, молекулярно-генетические основы и радиоизотопная визуализация», 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 достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв на диссертацию Шрёдер Екатерины Владимировны на тему «Врожденный гипотиреоз: клинические варианты, молекулярно-генетические основы и радиоизотопная визуализация» обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования и научно-

исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 11 от 08 апреля 2024 г.).

Заведующий кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, заведующий научно-исследовательской лабораторией детской Ири́на Леоро́вна
эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ Никитина
«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт -
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

тел. 8 (812) 702-37-30

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Никитиной Ирины Леоровны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



еор

А.О. Недошивин