

Отзыв

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Гриневой Елены Николаевны на диссертационную работу Дудиной Маргариты Андреевны на тему: «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки механизмов нарушения иммунной толерантности», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы диссертационной работы

Болезнь Грейвса представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание, распространенность которого в общей популяции составляет примерно 1–1,5%, а заболеваемость - 20–30 случаев в год на 100 000 человек.

Заболевание имеет четкую наследственную предрасположенность и развивается вследствие потери иммунологической толерантности к рецептору тиреотропного гормона, что приводит к появлению большого количества антител, направленных на этот рецептор. Продуцируемые В-лимфоцитами антитела (преимущественно тиреоидстимулирующие, иммуноглобулины), связываются с рецептором тиреотропного гормона и, стимулируя щитовидную железу, вызывают ее увеличение и гипертиреоз. В регионах с достаточным йодообеспечением болезнь Грейвса считают наиболее частой (до 80% всех случаев) причиной гипертиреоза.

Традиционные методы лечения, включающие анти tiroидные препараты (тионамиды), радиоактивный йод и хирургическое вмешательство, за последние 70 лет не претерпели существенных изменений. Так, медикаментозная терапия является предпочтительной во многих странах. Известно, однако, что рецидив гипертиреоза после 12–18-месячного курса тионамидов встречается примерно у 50% пациентов. Что касается терапии радиоактивным йодом и тиреоидэктомии, то оба варианта лечения болезни Грейвса требуют пожизненной заместительной терапии тироксином, а также имеют осложнения (тиреоидэктомия) и не могут быть использованы для

лечения отдельных популяциях пациентов (радиоактивный йод). В целом несмотря на то, что в литературе имеются доказательства некоего иммуномодулирующего эффекта тионамидов, ни один из существующих способов лечения болезни Грейвса нельзя считать патогенетически обоснованным, так как ни один из них не учитывает иммунопатологические механизмы, лежащие в основе инициации, прогрессирования болезни, а также способствующие ее персистенции (развитию рецидивов). Так, если лечение тионамидами направлено на снижение (нормализацию) уровня гормонов щитовидной железы и ожидание спонтанной ремиссии болезни Грейвса, то тиреоидэктомия и радиойодоблация – это просто способы удаления органа, в котором локализуется основной иммунопатологический процесс. Следует заметить, что традиционные способы лечения болезни Грейвса не устраивают и пациентов, поскольку значительно ухудшают качество их жизни. Таким образом, существует очевидная потребность в новых подходах к лечению болезни Грейвса, основанных на более глубоком понимании ее фундаментальной иммунобиологии. Между тем, в настоящее время данные о конкретных иммунореактивных молекулах, как вовлеченных в развитие аутоиммунной реакции в разные периоды клинического течения заболевания, так и имеющих прогностическое значение, немногочисленны. Это вызывает необходимость проведения иммунологических исследований на разных стадиях течения заболевания, а также в условиях его лечения.

В этой связи, исследование Дудиной М.А., посвященное изучению иммунофенотипов клеток, вовлеченных в патологический процесс при болезни Грейвса, является актуальным, так как имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания, механизмов, лежащих в основе его прогрессирования, и может служить основой для создания новых подходов к лечению.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

В диссертационной работе продемонстрировано иммуномодулирующее влияние длительной консервативной терапии тиамазолом на систему

адаптивного иммунитета, а также выявлены дефектные субпопуляции регуляторных Т-клеток ($CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$) и В-клеток ($CD19^+$) у пациентов с болезнью Грейвса после консервативного, оперативного и лечения радиоактивным йодом.

Установлены изменения в генерации АФК в нейтрофилах крови с существенным увеличением суммарной продукции первичных и вторичных кислородных радикалов при длительном медикаментозном эутиреозе у пациентов с болезнью Грейвса, что демонстрирует ведущую роль данных молекул в иммунопатогенезе рецидива и убедительно доказывает концепцию о наличии самостоятельного вектора иммунных нарушений – системной интенсификации образования АФК, независимо от функционального состояния органа-мишени.

В работе Дудиной М.А. представлены доказательства дефекта координации иммунорегуляции регуляторных Т-клеток периферической крови и ткани щитовидной железы. Дана сравнительная характеристика фенотипического состава лимфоцитов периферической крови и органа-мишени, и доказано снижение содержания и функции регуляторных Т-клеток. Полученные данные не только существенно дополняют иммунопатогенетические аспекты первичного дефекта в системе иммунитета у пациентов с болезнью Грейвса, но и определяют направление для разработки таргетной терапии заболевания.

Практическая значимость исследования

Результаты работы имеют очевидное практическое значение. Непосредственно в практику могут внедряться разработанные коэффициенты для прогнозирования рецидива при длительной консервативной терапии тиамазолом и эффективности радионуклидного лечения.

Заслуживает высокой оценки и разработанный способ персонализированного подхода к выбору метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса, основанный на расчете разработанного коэффициента В-клеточной регуляции (ВКР), который основан на расчете процентного соотношения активированных

В-лимфоцитов к общей фракции регуляторных Т-клеток, что существенно повышает его диагностическую ценность, так как именно данные субпопуляции лимфоцитов участвуют в координации иммунорегуляторного дефекта у пациентов с болезнью Грейвса.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на данных, полученных в результате выполненных автором исследований. Согласно дизайну, в исследование было включено 180 пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса, которые наблюдались в исследовательском центре (Краевая клиническая больница, г. Красноярск) с дебюта заболевания.

Отбор пациентов с болезнью Грейвса происходил в соответствии с едиными критериями включения, исключения и невключения, причем участниками исследования были только женщины, что способствовало методическому единству диссертационной работы. Методически дизайн работы выстроен корректно и согласуется с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом.

По объему и четкости формирования выборки, как в целом, так и по группам лечения, необходимой длительности наблюдения исследуемые группы больных соответствуют заявленным задачам. В диссертационном исследовании использованы, как общепринятые лабораторные и инструментальные методы, так и методики хемилюминесцентного и биолюминесцентного анализа. Нельзя не отметить разнообразие методов статистической обработки данных и их корректного применения. Научная обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается также использованным в работе ROC-анализом для оценки качества разработанных коэффициентов прогноза

эффективности различных методов лечения болезни Грейвса. Автором получены новые, достоверные данные по исследуемой **проблеме**.

Основные результаты исследования представлены в 13 статьях, опубликованных в научных журналах и изданиях, включенных ВАК РФ в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для изложения основных научных результатов диссертационных исследований, из них 9 публикаций в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus, а также доложены и обсуждены на 5 всероссийских и 10 международных конгрессах.

Таким образом, в основе положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Дудиной М.А., лежат результаты исследований, выполненных в соответствии с четкой методологией, достаточным клиническим материалом и использованием современных методов статистической обработки медицинских данных. Обоснованность и достоверность положений, выводов и практических рекомендаций не вызывают сомнения.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Дудиной М.А. написана традиционно. Работа изложена на 338 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, раздела по разработанному способу персонифицированного подхода к выбору лечения в дебюте болезни Грейвса, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертационная работа структурирована в соответствии с решаемыми задачами, материал излагается грамотно, легко читается, что представляется важным с учетом многогранности иммунологических терминов и анализа специальных методик.

Обзор литературы проведен на данных 373-х публикаций, из которых 340 - зарубежные источники. Большая часть цитируемой литературы представлена современными источниками.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Дизайн исследования прописан детально. Подробно изложены применяемые методы исследования.

В 3 главе описаны результаты исследования по изучению иммунологических показателей у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса. В 4 главе представлены результаты исследования иммуномодулирующих влияний консервативной терапии тиамазолом на клиничко-иммунологические показатели при болезни Грейвса. В 5 главе представлены результаты исследования по сравнительной оценке фенотипического состава лимфоцитов периферической крови и ткани щитовидной железы, а также уровня продукции активных форм кислорода и активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после оперативного лечения.

В 6 главе описаны результаты исследования влияния радиойодтерапии на иммунологические показатели у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радиойодтерапии. Описание четкое, подробное.

Отдельная глава посвящена разработанному способу персонифицированного подхода к выбору метода лечения в дебюте болезни Грейвса. Главы по результатам собственных исследований иллюстрированы 22 рисунками и 43 таблицами. Выводы диссертационного исследования логично вытекают из результатов работы и полностью решают поставленные задачи. Практические рекомендации обоснованы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации М.А. Дудиной соответствует основным положениям диссертационной работы и отражает актуальность темы, научную новизну, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания по работе и вопросы

При оппонировании диссертации возникли следующие замечания и вопросы.
Замечания.

1. Из таблицы 1 следует, что 27% женщин имели нарушение менструального цикла. Однако, учитывая, что средний возраст женщин составил $43,21 \pm 12,75$ лет (18-65 лет), можно предположить, что часть из них были в пре- и постменопаузе. В таком случае, в таблице (в графе «нарушение менструального цикла») желательно указать актуальное число женщин репродуктивного возраста.

2. В главе «Общая характеристика пациентов и дизайн исследования» представлены данные о размерах щитовидной железы у включенных пациентов в виде медианы - 29,31 мл (19,61 – 46,2). В тоже время, на рис. 2 представлены группы пациентов с объемом щитовидной железы менее 18 мл и от 18 мл и выше. Понятно, что при расчете медианы, значения ниже 19,61 были исключены, однако, учитывая, что в работе анализировались пациенты с объемом щитовидной железы меньше полученного в результате математического анализа значения (19,61) и даже была выделена группа, объем щитовидной железы у которых не превышал 18 мл, мне кажется, стоило бы более подробно охарактеризовать эти важные параметры.

3. Выражение «связь гипертрофии тиреоидной паренхимы с уровнем антител к ТПО, отражающим цитотоксическую активность иммунной системы...» не совсем корректно. Гипертрофия – это увеличение органа. Вероятно, имелась ввиду гиперплазия.

Вопросы.

1. В работе все пациенты были разделены на 2 группы на основании сывороточной концентрации антител к ТПО, причем уровень антител к ТПО 100 мЕд/л и выше был указан, как «клинически значимый». Вопрос: какие значимые различия в клинических проявлениях болезни Грейвса были установлены в этих 2-х группах пациентов (антитела к ТПО < 100 мЕд/л и антитела к ТПО > 100 мЕд/л, табл.3)?

2. В чем состоит различие введенных в диссертационное исследование понятий «медикаментозный эутиреоз» и «компенсированный гипертиреоз»? (по представленным данным в группе пациентов с «медикаментозным эутиреозом»,

так же, как и в группе «компенсированного гипотиреоза» были нормальные значения ТТГ, тиреоидных гормонов, и пациенты обеих групп получали тионамиды).

3. Не совсем понятно, на каких данных диссертационной работы сформулировано утверждение на стр. 82: «следовательно, антитела к рТТГ являются основными аутоантителами, запускающими органоспецифический аутоиммунный процесс»

4. В ежедневной клинической практике для прогнозирования рецидива при лечении болезни Грейвса тионамидами принято использовать такие параметры, как размер зоба (исходный и его динамику), стойкую нормализацию ТТГ, длительность терапии тионамидами, исчезновение антител к рТТГ, фактор курения. Могут ли представленные в работе иммунологические характеристики заменить существующие критерии ремиссии/рецидива или дополнить их?

Высказанные замечания и вопросы имеют исключительно дискуссионный характер и не умаляют значимости выполненной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дудиной Маргариты Андреевны на тему «Болезнь Грейвса: прогнозирование эффективности консервативного, хирургического лечения и радиойодтерапии на основе оценки нарушения механизмов иммунной толерантности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная для эндокринологии научная проблема оптимизации персонифицированного подхода к выбору метода лечения болезни Грейвса и определения мишеней иммуотропной терапии заболевания, имеющая большое медико-социальное значение.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Дудиной М.А. полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в актуальной редакции), а ее автор, Дудина Маргарита Андреевна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности:

3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент:

Директор Института эндокринологии,
заведующая кафедрой эндокринологии
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН

Е. Н. Гринёва

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Гринёвой Елены Николаевны заверяю:

Заместитель генерального директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



А.О. Конради

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 194156, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2
Телефон: +7 (812) 702-37-30; e-mail: grineva_e@mail.ru;
Web-сайт: <http://www.almazovcentre.ru>

«29» сентября 2023 г.