

## ОТЗЫВ

Официального оппонента заведующего кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Фадеева Валентина Викторовича на тему «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация терапии» по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Достижения спонтанной ремиссии диффузного токсического зоба (ДТЗ) является сложной клинической задачей. Многообразие клинических особенностей и лабораторных изменений сложно объединить в единую систему, указывающую на вероятность достижения ремиссии ДТЗ. Представляется важным проведение ретроспективного исследования по изучению исходов лечения пациентов ДТЗ для выделения наиболее важных и прогностически значимых признаков заболевания. Имеющиеся в Европе две шкалы прогноза ремиссии ДТЗ (Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) и Clinical Severity Score (CSS)) имеют серьезные недостатки, а именно: длительность наблюдения до двух лет и не полный набор клинических и лабораторных показателей больных ДТЗ. Представляется важным создание отечественной шкалы вероятности ремиссии ДТЗ для широкого клинического применения.

В случае отсутствия ремиссии заболевания рекомендовано радикальное лечение – проведение экстирпации ЩЖ или радиоiodтерапия. Возможное повреждение паращитовидных желез во время операции сопровождается послеоперационной гипокальциемией, что утяжеляет состояние пациентов и продлевает сроки госпитализации. Роль недостатка витамина D у таких пациентов не изучена. Изучение обеспеченности витамином D пациентов с

ДТЗ до проведения оперативного лечения представляется крайне важным. В 2021 году разработаны клинические рекомендации «Дефицит витамина Д». Однако далеко не все пациенты следуют рекомендациям. Поэтому изучение эффективности предоперационной подготовки витамином D особенно в популяции РФ представляется важным.

Изучение морфометрических характеристик ткани ЩЖ у пациентов с ДТЗ представляется важным для понимания прогнозов эффективности лечения. Современным направлением изучения особенностей патогенеза ДТЗ и прогноза эффективности терапии являются иммуногистохимические исследования в образцах ткани ЩЖ прооперированных больных ДТЗ. Факторы пролиферации (Ki-67) и апоптоза (Bcl-2) вероятно играют ведущую роль в инициации и прогрессии заболевания. Изучение соотношения факторов пролиферации и апоптоза представляется крайне важным для формирования представлений о механизмах ремиссии заболевания.

#### **Научная и практическая значимость**

Впервые в Санкт-Петербурге проведена работа по оценке характера течения ДТЗ. По результатам анализа значимой выборки пациентов с ДТЗ было установлено, что за период с 1970 по 2018 гг. изменился характер течения заболевания. Число больных ДТЗ с неблагоприятным течением заболевания (рецидивирующее течение ДТЗ или отсутствие ремиссии после проведения антитиреоидной терапии сроком 12-18 месяцев) увеличилось с 56,5% до 77,9%.

На основании проведенного ретроспективного исследования впервые создана математическая модель прогноза вероятности ремиссии у пациентов с ДТЗ на момент постановки диагноза. Высокая чувствительность и специфичность разработанной модели вероятности ремиссии была доказана в проспективном исследовании. У пациентов с ДТЗ с отсутствием ремиссии после проведения стандартной антитиреоидной терапии сроком 12-18 месяцев была разработана математическая модель вероятности ремиссии на фоне длительной антитиреоидной терапии. Математические модели

вероятности ремиссии ДТЗ у пациентов на момент постановки диагноза и через 12-18 месяцев антитиреоидной терапии легли в основу разработанного автором алгоритма лечения пациентов с ДТЗ.

По результатам молекулярно-генетического исследования было показано, что риск неблагоприятного течения ДТЗ у носителей аллеля -572G (rs1800796 вариант) гена *IL6* в 3,6 раза выше, с генотипом С-1112С (rs1800925 вариант) гена *IL13* в 2,3 раза выше, а также ассоциировано с носительством генотипа ТТ (rs12976445 вариант) гена *MIR125A*.

Проведенный ретроспективный анализ прооперированных пациентов с ДТЗ показал, что встречаемость послеоперационной гипокальциемии у больных ДТЗ после экстирпации ЩЖ значимо выше. На основании проведенного исследования: «Проспективное исследование эффективности терапии витамином D до экстирпации щитовидной железы, у больных ДТЗ с различной исходной концентрацией 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови» была разработана схема профилактики послеоперационной гипокальциемии.

На основании исследования ткани ЩЖ выявлены патоморфологические и иммуногистохимические предикторы развития послеоперационного тиреотоксикоза и гипотиреоза у больных ДТЗ. Определена связь между фактором апоптоза Bcl-2, белком пролиферации Ki-67 и риском развития послеоперационного тиреотоксикоза у больных ДТЗ. Полученные характеристики белков апоптоза и пролиферации дополняют представления о механизмах формирования ДТЗ и позволяют уточнить послеоперационный прогноз.

#### **Достоверность и обоснованность научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Степень достоверности полученных результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки и применением современных методов исследования.

Методы аналитической и статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам.

Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, аргументированы и логически вытекают из анализа объема выборок обследованных пациентов и результатов выполненных исследований.

Автором обоснованы цель и задачи исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту, проведен полный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, представленных по теме диссертации, лично сформулирована рабочая гипотеза, основные идеи, дизайн исследования, выработана исследовательская методология, на основании которой были сформулированы цели и задачи исследования.

Автором лично проведен отбор участников исследования. Проведен анализ результатов исследований, с последующим единоличным анализом и подсчетом интересующих величин, выполнены все этапы статистической обработки и описание результатов исследования, написаны статьи, тезисы докладов, диссертация и автореферат.

Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют основные результаты диссертации и отражают личный научный вклад автора.

Качество выполненных исследований подтверждается публикацией основных результатов диссертации в 20 печатных работ, из них 12 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК и 2 главы в монографии.

Результаты работы обсуждены на научно-практических конференциях.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения эндокринологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и в ГБУЗ поликлинику № 31. Используются в учебном процессе, лекционных и практических занятиях для подготовки ординаторов, циклах повышения квалификации врачей-специалистов кафедры терапии факультетской с

курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

### **Оценка содержания и оформления диссертационной работы**

Работа написана в классическом стиле. Весь материал изложен на 248 страницах печатного текста в 9 главах. Диссертация дополнена 52 таблицами и 42 рисунками. Состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, клинических наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы.

Во введении представлена актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В соответствии с необходимыми требованиями представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) отражает современное состояние проблемы, как в нашей стране, так и за рубежом, содержит современные данные о возможностях различных методов диагностики и лечения пациентов с ДТЗ. Всего использовано 402 литературных источника, из которых 80 принадлежит отечественным авторам, 322 – иностранным, что позволило полностью отразить представление о состоянии проблемы в мире. Следует подчеркнуть, что большинство использованных источников литературы датированы до 5 лет.

Во второй главе (материалы и методы исследования) автор описал достаточный клинический материал, использованный для достижения цели исследования. В этой главе автор представил всесторонние исчерпывающие характеристики указанного клинического материала, а также подробно описала методы клинической и лабораторной диагностики, использованные в исследовании.

Третья глава посвящена изучению предикторов эффективности тиреостатической терапии у пациентов с ДТЗ. Было показано, что вероятность ремиссии ДТЗ через 12-18 месяцев консервативной терапии

зависит от следующих исходных показателей: объема ЩЖ, наличия эндокринной офтальмопатии, возраста дебюта заболевания, табакокурения, соотношения св. Т3 к св. Т4, уровня антител к рецептору тиреотропного гормона и порогового значения  $D_1 \geq 3,26$  в математической формуле прогноза ремиссии. Так же приведены данные обследования и наблюдения за пациентами с ДТЗ с отсутствием ремиссии на фоне антитиреоидной терапии в течение 12- 18 месяцев (длительность наблюдения до 10 лет).

Четвертая глава содержит описание изучения генетических маркеров неблагоприятного течения ДТЗ. Выявлены предикторы неблагоприятного течения заболевания.

Пятая глава представляет результаты оперативного лечения больных ДТЗ проживающих в Санкт-Петербурге за период с 1970 по 2018 года. Было показано, что больные, перенесшие экстирпацию ЩЖ, чаще имели прибавку массы тела и некомпенсируемый гипотиреоз, чем пациенты с субтотальной резекцией ЩЖ.

Шестая глава отражает результаты обследования пациентов с ДТЗ с послеоперационной гипокальциемией. Проведено исследование по разработке профилактических мер по предотвращению послеоперационной гипокальциемии.

Седьмая глава посвящена описанию морфофункциональной характеристики ЩЖ прооперированных пациентов с ДТЗ. Исследована роль ростовых факторов в развитии послеоперационных исходов больных ДТЗ. Показано, что относительная площадь экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 более 2,19 или белка пролиферации Ki-67 более 1,059 определяет высокую вероятность послеоперационного рецидива тиреотоксикоза у больных ДТЗ.

Восьмая глава представляет разработанный алгоритм лечебной тактики у пациентов с ДТЗ включающий определение пороговых значений « $D_1$ » и « $D_2$ » для оценки вероятности развития ремиссии заболевания на фоне терапии антитиреоидными препаратами, а также определение уровня витамина D в крови за 1 месяц до оперативного лечения с целью снижения

риска послеоперационной гипокальциемии.

В девятой главе представлено обсуждение полученных результатов исследования.

В заключении проводится обобщение информации по теме диссертации. Раздел представляет научную и практическую значимость для специалистов, занимающихся проблемой диффузного токсического зоба.

Работа завершена четко сформулированными логически вытекающими из вышеизложенного материала выводами, содержание которых полностью отвечает поставленным задачам. Далее практические рекомендации, после чего представлен список сокращений, оформленный в соответствии с требованиями ГОСТ.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и полностью отражает содержание диссертационной работы.

#### **Замечания по работе и вопросы**

Принципиальных замечаний по работе нет.

Есть 2 вопроса:

1. В работе показано изменение характера течения ДТЗ за последние десятилетия. С чем на Ваш взгляд могут быть связаны такие особенности течения ДТЗ в отечественной популяции?

2. В Вашей группе пролеченных больных ДТЗ были ли побочные эффекты длительной тиреостатической терапии?

#### **Заключение**

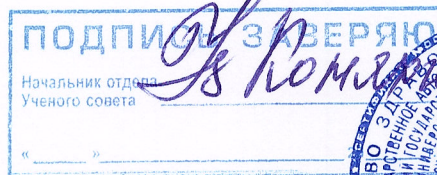
Оценивая диссертацию в целом, следует отметить фундаментальность проведенных исследований, тщательный анализ полученных результатов обследования пациентов с диффузным токсическим зобом с клиническими данными, создающий впечатление глубокого комплексного понимания изучаемой проблемы, хороший иллюстрированный материал, применение современных методов статистического анализа. Диссертация С.В. Дора «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические,

патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация терапии» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований и методологических разработок осуществлено решение научной проблемы в определении предикторов ремиссии диффузного токсического зоба. Работа соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20 марта 2021 г., № 426), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Дора Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология.

Заведующий кафедрой эндокринологии № 1  
ИКМ им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

В.В. Фадеев

« 31 » августа 2022



Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 1  
e-mail: walfad@mail.ru

Подпись профессора В.В. Фадеева заверяю \_\_\_\_\_

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022