

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующей отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Платоновой Надежды Михайловны на диссертационную работу Дора Светланы Владимировны на тему: «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Актуальность

Диссертационная работа Дора Светланы Владимировны посвящена решению комплексной проблемы - разработке алгоритма персонализированного подхода к выбору оптимальной лечебной тактики у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ).

Диффузный токсический зоб – аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит дефект в иммунной системе, супрессорной защите. Происходит синтез и секреция аутоантител к рецептору тиреотропного гормона. Стандартная схема лечения ДТЗ заключается в длительном использовании тиреостатических препаратов. Тиреостатические препараты угнетают активность ключевого фермента гормоногенеза в щитовидной железе (ЩЖ) – тиреоидной пероксидазы. Целью антитиреоидной терапии является формирование спонтанной ремиссии заболевания. Однако в последние десятилетия вероятность развития спонтанной ремиссии ДТЗ прогрессивно снижается. Представляется актуальным изучить эффективность лечения больных ДТЗ за длительный период наблюдения.

Имеющиеся клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом (2014 год) предполагают лечение антитиреоидными препаратами в течение 12-18 месяцев. После курса консервативной терапии оценивается вероятность спонтанной ремиссии ДТЗ. При отсутствии ремиссии ДТЗ пациенту предлагаются радикальные методы лечения (оперативное лечение или радиойодтерапия). Представляется важным прогнозировать вероятность ремиссии заболевания на этапе постановки диагноза. Пациентам с низкой вероятностью формирования ремиссии ДТЗ необходимо устранить тиреотоксикоз с помощью антитиреоидной терапии и рекомендовать радикальные способы лечения ДТЗ. В связи с этим представляется важным изучить прогностическую ценность клинических и лабораторных признаков ДТЗ, совокупность которых позволит формировать представления о вероятности спонтанной ремиссии заболевания.

Изучение генетических особенностей формирования и прогрессирования ДТЗ представляется важным, в связи с тем, что пациенты с ДТЗ отличаются по характеру ответа на антитиреоидную терапию, объему ЩЖ, наличию эндокринной офтальмопатии (ЭО), что в целом определяет прогноз эффективности терапии и формирования спонтанной ремиссии заболевания.

В соответствии с существующими рекомендациями у больных ДТЗ с отсутствием ремиссии заболевания рекомендовано проведение экстирпации ЩЖ. Проведение радикальной операции на ЩЖ сопровождается в ряде случаев послеоперационной гипокальциемией. Послеоперационная гипокальциемия является опасным состоянием, возможно формирование жизнеугрожающих нарушений ритма. Превентивное лечение послеоперационной гипокальциемии препаратами витамина D не разработано. Большинство территорий РФ находится в зоне умеренного

дефицита витамина D. Представляется важным изучить эффективность предоперационной подготовки препаратами витамина D для предотвращения возможной послеоперационной гипокальциемии.

Изучение морфологических особенностей ткани ЩЖ у больных ДТЗ представляет научный и практический интерес. Особенно важным представляется изучение образцов ткани ЩЖ, полученные 20-30 лет назад, и возможность сопоставления морфологических особенностей с последующим клиническим течением заболевания: наличием или отсутствием ремиссии заболевания, повторными оперативными вмешательствами.

Таким образом, поставленная цель и задачи диссертационной работы соискателя ученой степени являются актуальными и научно обоснованными, а также имеющими большую значимость для дальнейшего развития эндокринологии в направлении персонализированного подхода в диагностике и лечении больных ДТЗ

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна диссертационной работы Дора С.В. связана с впервые выполненным в Российской Федерации комплексным анализом пациентов с ДТЗ, позволившим всесторонне изучить данную патологию с позиции эпидемиологических, генетических, лабораторных и патоморфологических характеристик, что позволяет позиционировать данную работу в качестве основы научно-практического алгоритма усовершенствования методов диагностики, профилактики и лечения пациентов с диффузным токсическим зобом.

Впервые на Российской популяции пациентов с диффузным ДТЗ изучены клинико-эпидемиологические особенности течения заболевания за период с 1970 по 2018 года. Было показано, что за последние десятилетия чаще отмечается неблагоприятное течение диффузного токсического зоба:

снижение частоты ремиссии заболевания и увеличение частоты рецидивов тиреотоксикоза. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений (722 больных диффузным токсическим зобом), использованными методами статистической обработки, глубоким анализом данных.

Инновационным этапом исследования является часть исследования, посвященная изучению предикторов ремиссии ДТЗ посредством применения современных методик математического моделирования на основе ретроспективного анализа 522 больных ДТЗ. Были установлены наиболее значимые предикторы ремиссии ДТЗ, которые были использованы в создании модели вероятности ремиссии ДТЗ. Прогностические модели вероятности ремиссии ДТЗ, позволяют определить персонализированный подход лечения и могут быть использованы в рутинной клинической практике для выбора оптимального способа лечения пациентов с диффузным токсическим зобом. Полученные результаты исследования Дора С.В. дополняют федеральные рекомендации по диагностике и лечению ДТЗ: выделена группа больных для раннего хирургического лечения и группа больных для длительного консервативного лечения малыми дозами тиреостатиков. Разработанная в исследовании модель вероятности ремиссии ДТЗ была сопоставлена с современными европейскими шкалами GREAT и CSS. Чувствительность и специфичность разработанной модели была значимо выше.

Впервые на Российской популяции определена роль генетических маркеров генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А в риске развития тиреотоксикоза после проведения антитиреоидной терапии сроком 12-18 месяцев.

Впервые на основании патоморфологических и иммуногистохимических исследований была определена связь между белком

пролиферации (Ki-67), факторами апоптоза (Bcl-2) и риском развития послеоперационного тиреотоксикоза у больных ДТЗ.

Для оценки обеспеченности витамином D больных ДТЗ и влияния дефицита 25-гидроксивитамина D на развитие послеоперационной гипокальциемии был обследован 101 больной ДТЗ. Автором исследования было показано, что при дефиците 25(OH)D процент послеоперационной гипокальциемии был значимо больше, чем при недостаточном или нормальном уровне 25(OH)D. Далее было проведено проспективное исследование эффективности терапии витамином D до экстирпации щитовидной железы, у больных ДТЗ с различной исходной концентрацией 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Было доказано, что профилактическое назначение витамина D в дозах, соответствующих федеральным рекомендациям, предотвращает развитие послеоперационной гипокальциемии. Разработанные меры профилактики послеоперационной гипокальциемии у больных с экстирпацией ЩЖ рекомендованы к использованию в предоперационной подготовке больных ДТЗ и вошли в разработанный алгоритм лечения больных ДТЗ.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость полученных результатов обусловлена тем, что на их основе выработаны положения и практические рекомендации, позволяющие рекомендовать их к внедрению в практическую медицину для использования в работе эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики с целью усовершенствования и персонализации по формированию групп вероятности развития ремиссии ДТЗ. Разработанные прогностические модели вероятности ремиссии ДТЗ являются высокоинформативным и достоверным инструментом, определяющим персонализированный подход к оптимальному выбору способа лечения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными зарубежного опыта консервативного и хирургического лечения пациентов с ДТЗ. Автор диссертационного исследования использовался комплексный подход для разработки алгоритма персонифицированного подхода к выбору оптимальной лечебной тактики у пациентов с ДТЗ. Разработанная модель прогноза ремиссии ДТЗ на момент постановки диагноза была сопоставлена с европейскими шкалами: GRATE (Graves Recurrent Events After Therapy) и CSS (Clinical Severity Score). Следует отметить, что предложенная автором расчетная модель оценки вероятности ремиссии ДТЗ обладает более высокой чувствительностью (81%) и специфичностью (73%).

Автор на достаточном материале (722 больных с ДТЗ) сопоставляет полученные результаты с материалами зарубежных авторов, всесторонне изучая данную проблематику. Диссертационная работа выполнена на значительном материале, что дает основание для уверенности в достоверности полученных результатов. Высокая степень обоснованности и достоверности научных данных подтверждается применением современных клинических, лабораторных, генетических методов исследований, а также актуальными и соответствующими полученным данным методами статистического анализа. Результаты получены на основании достоверных расчетов с применением современных статистических методов, уровень значимости принят $p < 0,05$.

Задачи сформулированы корректно, соответствуют цели работы, предусматривают применение различных, в том числе разработанных для диссертационного исследования методов и позволяют достичь поставленной цели.

Научные положения и выводы сформулированы четко, дают исчерпывающие ответы на поставленные задачи и в полной мере отражают результаты, полученные в исследовании. Практические рекомендации логически обоснованы, базируются на основных положениях, выносимых на защиту, и имеют важное значение, как для практического здравоохранения, так и для науки.

Формуле специальности соответствуют приведенные в рассматриваемой работе научные положения, по которой защищается докторская диссертация.

Следует отметить широкое обсуждение результатов выполненного исследования, которое было проведено в ходе 10 отечественных и международных конференций.

Также обоснованность научных положений подтверждается комплексным подходом к исследованию проблемы, успешным внедрением результатов исследования в практику и в учебный процесс, публикацией основных положений диссертационной работы в рецензируемых научных изданиях, в том числе из перечня ВАК.

Выводы диссертационного исследования полностью отвечают поставленным задачам и цели работы и основаны на полученных автором результатах.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 12 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК и 2 главы в монографии.

Материалы исследования включены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России: лекционные и практические занятия для подготовки ординаторов, учебные планы циклов профессиональной переподготовки и циклов повышения квалификации врачей-специалистов (акт внедрения от 10.01.2022).

Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения эндокринологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт внедрения от 10.01.2022), в ГБУЗ поликлинику № 31 (акт внедрения от 10.01.2022).

Общая характеристика работы

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование, изложена в традиционном стиле, состоит из введения и 9 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы.

Введение диссертационной работы демонстрирует актуальность проведенного исследования, четко сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту; представлена научно-практическая значимость работы, приведены данные об опубликованных работах и апробации.

В первой главе представлен обзор литератур по рассматриваемой проблеме, где очень исчерпывающе и подробно проанализировано современное состояние вопроса по настоящей проблеме. Обзор литературы показывает знания автора и хорошую подготовленность по изучаемой теме.

Во второй главе (материалы и методы исследования) подробно описывается дизайн исследования, клиническая характеристика включенных в исследование пациентов. Подробно описаны применяемые методики.

В третьей главе изучены предикторы эффективности тиреостатической терапии. С использованием многофакторного анализа получено пороговое значение дискриминантной функции D_1 , которое позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью судить о прогнозе ремиссии ДТЗ. Чувствительность и специфичность модели изучена в открытом

проспективном исследовании больных ДТЗ. Так же приведены данные обследования и наблюдения за пациентами с диффузным токсическим зобом с отсутствием ремиссии на фоне антитиреоидной терапии в течение 12- 18 месяцев (длительность наблюдения до 10 лет).

В четвертой главе представлены результаты изучения вариантов С-572G (RS1800796) гена интерлейкина-6, С-1112Т (RS1800925) гена интерлейкина-13 И С/Т (RS12976445) гена микроРНК-125А у пациентов с диффузным токсическим зобом и в группе сравнения. Выявлены предикторы неблагоприятного течения заболевания.

В пятой главе представлены результаты оперативного лечения больных ДТЗ проживающих в Санкт-Петербурге за период с 1970 по 2018 года.

В шестой главе представлены результаты обследования пациентов с послеоперационной гипокальциемией. Было выявлено, что послеоперационная гипокальциемия ассоциирована с низким уровнем витамина D, умеренным повышением паратиреоидного гормона, с большим объемом ЩЖ. Проведено интервенционное исследование по разработке профилактических мер по предотвращению послеоперационной гипокальциемии. Эффективность профилактических мер подтверждена в наблюдательном исследовании, что позволяет дополнить алгоритмы диагностики и лечебной тактики ДТЗ.

В седьмой главе представлена морфофункциональная характеристика щитовидной железы у больных прооперированных по поводу ДТЗ. Также изучена роль ростовых факторов в развитии послеоперационных исходов больных ДТЗ. Выявлены наиболее значимые ассоциированные с прогнозом заболевания: фактор пролиферации Ki-67 и антиапоптотический белок Bcl-2. Представляется важным, что по результатам изучения ростовых факторов впервые опубликованы данные на большой группе больных и проведено сопоставление полученных данных с послеоперационным прогнозом. Полученные результаты расширяют представления о патогенезе заболевания.

В восьмой главе описан алгоритм лечебной тактики у больных диффузнымтоксическим зобом.

Девятая глава посвящена обсуждению полученных результатов исследования.

В заключении С.В. Дора подводит итог диссертационного исследования и суммирует полученные результаты.

Далее следуют выводы и практические рекомендации, после чего представлен список сокращений. Приведенный список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

В главах собственных исследований автор детально и доступным языком излагает полученные результаты, проводит обсуждение и обосновывает выводы диссертационной работы, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Работа изложена на 246 страницах машинописного текст, содержит 52 таблицы, иллюстрирована 42 рисунками. Список литературы включает 402 наименования, в том числе 322 – иностранных авторов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата диссертации Дора С.В. соответствуют основным сформулированным положениям диссертационного исследования, наглядно иллюстрирован таблицами, графиками и рисунками, содержит корректно оформленный список работ, опубликованных по теме диссертации и список использованных сокращений.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

Вопросы, возникшие при оппонировании диссертации:

1. Насколько актуальна предоперационная подготовка витамином D у больных ДТЗ с отсутствием ремиссии заболевания? В настоящее время клинические рекомендации по профилактике и лечению недостатка или дефицита витамина D предполагают массовое использование различных препаратов витамина D3.

2. В работе показана эффективность длительной терапии (до 5 лет) анти тиреоидными препаратами для достижения ремиссии заболевания. С Вашей точки зрения, каковы возможные механизмы формирования спонтанной ремиссии у этой группы больных?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дора Светланы Владимировны на тему: «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация терапии», является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором работы исследований и полученных результатов решена одна из важнейших для современной эндокринологии научных проблем - диагностике и лечению больных диффузным токсическим зобом. В работе представлен исчерпывающий многоплановый анализ пациентов диффузным токсическим зобом в аспектах эпидемиологических, клинических и фенотипических характеристик, определены ключевые предикторы развития ремиссии диффузного токсического зоба, изложены выводы и практические рекомендации.

По своей актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Дора С.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п.9 «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), а ее автор Дора Светлана Владимировна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология.

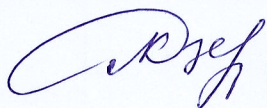
Доктор медицинских наук,
заведующая отделом терапевтической эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России



Платонова Надежда Михайловна

Подпись доктора медицинских наук, заведующей отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Платоновой Надежды Михайловны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
Доктор медицинский наук, главный научный сотрудник



Дзеранова Лариса Константиновна



« 06 » сентября 2022

Контактная информация: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)*

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

Телефон: +7 495 500-00-90

e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru