

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Стронгина Леонида Григорьевича, на диссертацию 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 темы диссертации

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) или болезнь Грейвса является одним из наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы. Длительное сохранение тиреотоксикоза, даже в форме субклинического персистирования приводит к нарушениям ритма сердца и хронической сердечной недостаточности, остеопении, когнитивным нарушениям, патологии желудочно-кишечного тракта и дисфункции эндокринных желез. По этой причине в последние три десятилетия сформировалась стратегия лечения ДТЗ, предполагающая безоговорочное прерывание тиреотоксикоза и предотвращение рецидивов, даже ценой развития гипотиреоза. В рамках этой стратегии закономерно увеличилась роль радикальных методов лечения ДТЗ, прежде всего радиоiodтерапии, при выборе хирургического лечения предпочтение было отдано тиреоидэктомии. При этом количество пациентов, которые подвергаются длительному тиреостатическому лечению антитиреоидными препаратами для достижения ремиссии уменьшается, а рекомендуемая длительность такого лечения ограничивается 18-ю месяцами. Данная стратегия привела к улучшению результатов лечения ДТЗ, но клинический опыт и продолжающиеся исследования выявили и некоторые негативные аспекты. У ряда пациентов компенсация гипотиреоза, возникшего как следствие радикального лечения ДТЗ, не является достаточной, особенно в отношении качества жизни. Ремиссия ДТЗ в

результате длительной антитиреоидной терапии возникает не более, чем у трети больных и, по данным ряда исследований, ее частота имеет тенденцию к сокращению. С другой стороны, появились исследования, показывающие, что имеются пациенты, у которых более длительная (чем 18 месяцев) антитиреоидная терапия может способствовать достижению ремиссии. Все это, разумеется, не ставит под сомнение основы современной стратегии лечения ДТЗ, но свидетельствует о необходимости расширения возможности индивидуализации принятия решений относительно конкретного пациента, т.е. развитие персонифицированного подхода. В рамках этого подхода в настоящее время ведется работа по поиску надежных предикторов ремиссии ДТЗ. Предложены математические прогностические модели, использующие наборы традиционных клинико-лабораторных показателей. Изучаются генетические прогностические маркеры, в частности, публикации последних лет показывают, что полиморфизм генов провоспалительных цитокинов могут влиять не только на предрасположенность к развитию ДТЗ, но и ассоциироваться с исходами его лечения. Серьезное значение уделяется также изучению полиморфизма гена микроРНК-125А. Привлекают внимание процессы пролиферации и апоптоза тиреоцитов у больных ДТЗ.

Однако изучение этих потенциальных прогностических факторов не является системным, оценка их прогностического потенциала противоречива, и, что не менее важно, в большинстве своем они не изучались на российской популяции. Поэтому, многогранное исследование С.В. Дора, посвященное изучению и системному осмыслению клинических, молекулярно-генетических, патоморфологических, иммуногистохимических аспектов прогнозирования течения ДТЗ как основы выбора метода терапии, выполненное на российской популяции, безусловно, является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все положения, выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах, полученных в результате выполненных автором исследований. Согласно дизайну, построенному в соответствии с задачами работы, она разделяется на 8 фрагментов, два из которых носят проспективный характер. Пациенты с ДТЗ, исследованные в рамках упомянутых фрагментов, отбирались в соответствии с едиными критериями включения и исключения, что способствовало методическому единству многоаспектной работы. Всего было включено 722 пациента с ДТЗ. Данные всех 722-х пациентов использованы для сравнения частоты достижения ремиссии при консервативной терапии в разные периоды с 1970 по 2018 годы. Методически этот фрагмент выстроен корректно и позволяет дать обоснованную оценку изменения течения ДТЗ у пациентов, находившихся под наблюдением клиники Первого СПбГМУ им И.П. Павлова. При ретроспективном анализе 522 больных, прошедших длительную тиреостатическую терапию, уточнены негативные прогностические факторы для достижения ремиссии ДТЗ на момент постановки диагноза заболевания. На этом же материале с помощью дискриминантного анализа построена прогностическая модель. Заслуживает самой высокой оценки тот факт, что оценка качества этой модели (определение чувствительности и специфичности) произведена не только на материале ретроспективной выборки, но и на новом материале открытого проспективного наблюдательного исследования на выборке 198 пациентов, чем была доказана воспроизводимость результата. На этом же материале решался вопрос о возможности продолжения тиреостатической терапии в поддерживающих дозах у некоторых пациентов, у которых ремиссия не была достигнута в течение 12-18 недель лечения, – эти 92 пациента наблюдались в течение 5 лет. По итогам этого наблюдения была построена прогностическая

математическая модель для принятия решения о продолжении анти тиреоидной терапии. Для проведения исследования связи полиморфизма генов IL6, IL13 и MIR125A с течением ДТЗ использована выборка 200 больных, отобранных из наблюдаемого контингента таким образом, что в нее вошли представители европеоидной расы, проживающие на территории Санкт-Петербурга. В качестве контроля привлечено 200 человек, не имеющих в анамнезе и поданным обследования патологии щитовидной железы. Материал для данного фрагмента достаточен по объему и репрезентативен популяции Санкт-Петербурга. Следующие 4 фрагмента работы связаны с исходами оперативного лечения. На материале 310 пациентов изучена частота рецидивов ДТЗ после тиреоидэктомии и субтотальной резекции железы в сопоставлении с развитием гипотиреоза. Построена математическая модель прогноза рецидива после органосохраняющих операций. Кроме того, изучены морфометрические и иммуногистохимические характеристики ткани щитовидной железы у 97 прооперированных больных. У 101 прооперированного больного (67 – тиреоидэктомия, 34 – пациента с субтотальной резекцией) проведена сравнительная оценка кальциевого обмена. Важно, что дополнительными критериями исключения в этом фрагменте исследования были: операция на щитовидной железе в анамнезе, прием препаратов, влияющих на обмен кальция (препараты кальция и витамина D), антирезорбтивные лекарства, тиазидные диуретики, гормональная заместительная терапия для женщин, находящихся в менопаузе. Наконец, в проспективном исследовании 74-х больных, перенесших тиреоидэктомию, изучено влияние предшествующей коррекции уровня витамина D в крови на развитие послеоперационной гипокальциемии. Суммируя, можно заключить, что по объему, четкости и прозрачности критериев формирования выборки, как в целом, так и по отдельным фрагментам, необходимой длительности наблюдения, исследуемый контингент соответствует решаемым задачам.

При обследовании пациентов использованы как общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные методы, так и продвинутые методики генетического, морфометрического и иммуногистохимического исследования. Нельзя не отметить разнообразие методов математической обработки материала и их корректного применения.

Таким образом, в основе положений и выводов представленной диссертации лежат результаты исследований, выполненных в соответствии с четким дизайном, достаточным клиническим материалом и использованием современных валидных методов исследования включая соответствующие методы математической обработки. Их обоснованность и достоверность не вызывают сомнения.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации

Впервые в отечественной тиреологии создана математическая модель, позволяющая на момент начала тиреостатической терапии прогнозировать достижение ремиссии ДТЗ через 12-18 месяцев. Достоверность модели подтверждена воспроизводимостью на двух независимых выборках пациентов. На контрольной выборке, представляющей российскую субпопуляцию больных ДТЗ, модель, созданная автором, продемонстрировала очевидное преимущество над зарубежными аналогами.

В работе С.В. Дора в числе первых в мире показана перспективность для достижения ремиссии продления тиреостатической терапии в поддерживающих дозах сверх 12-18 месяцев. Показано, что шансы на успех находятся в обратной зависимости от объема щитовидной железы и в прямой – от возраста пациента. Эти зависимости послужили основой для построения математической модели для прогнозирования наступления ремиссии у пациентов, которые завершили 12-18 месячную антитиреоидную терапию без наступления ремиссии. Такого рода модель построена впервые. В то же

время достоверность ее нуждается в подтверждении на дополнительном материале.

Впервые у больных ДТЗ принадлежащих к европеоидной расе и постоянно проживающих на территории СПб, было установлено, что риск отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба и рецидива тиреотоксикоза на фоне антитиреодной терапии связан с полиморфизмом генов интерлейкинов 6 и 13, также гена РНК-125А.

Автор диссертации затрагивает также тему сравнения результатов двух методов оперативного лечения тиреоидэктомия и субтотальную резекцию, показывая, что есть пациенты с ДТЗ, у которых можно использовать преимущества органосохраняющей операции при минимизации риска рецидива болезни. В этом отношении новизной обладают данные морфометрического исследование тиреоцитов, показавшие связь их большей высоты у пациентов с рецидивом ДТЗ. То же можно сказать и про иммуногистохимическое исследование ткани железы. Впервые установлено, 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 диффузным токсическим зобом. В то же время предложенная математическая модель прогноза рецидива ДТЗ после органосохраняющей операции пока не прошла должной клинической проверки.

Также установлено, что преходящая послеоперационная гипокальциемия имеет связь с недостаточностью или дефицитом витамина D и может быть предотвращена курсом предоперационной терапии препаратами этого витамина.

Нельзя не упомянуть еще об одном результате работы. На материале автора, по-видимому, впервые в России было показано, что доля пациентов ДТЗ на консервативной терапии, не достигающих ремиссии, возросло за последние 50 лет. Это согласуется с зарубежными публикациями и вызывает доверие. Однако масштаб такого увеличения - с 43,5% до 22,1%,

представляется сомнительным. Надо иметь в виду, что за 50 лет изменилась организация помощи больных ДТЗ, которая не предполагает наблюдения большинства из них в учреждениях высокого уровня. А выводы автора сделаны именно на материале такого учреждения.

Резюмируя оценку новизны диссертации С.В. Дора, следует подчеркнуть, что автором получены достоверные новые данные по исследуемой проблеме.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы С.В. Дора заключается в получении новых данных о патогенезе и клиническом течении ДТЗ, необходимых для дальнейшего развития персонифицированного подхода к лечению больных ДТЗ. Не только научная новизна результатов, но и смелость самой постановки вопросов в области, которая кажется уже решенной, позволяет рассматривать работу как новаторскую.

Результаты работы имеют очевидное практическое значение. Непосредственно в практику может внедряться математическая модель прогнозирования достижения ремиссии ДТЗ с оценкой на момент постановки диагноза болезни. В соответствии с выявленными предпосылками возможна рекомендация длительной антитиреоидной терапии в поддерживающих дозах пациентам, у которых ремиссия не достигнута при 12-18 месячном лечении тиреостатиками. В случаях, когда прогноз наступления ремиссии затруднителен, в популяции Санкт-Петербурга вполне возможно определение вариантов генов IL6, IL13 и MIR-125A. Обосновано также применение препаратов витамина D для профилактики послеоперационной гипокальциемии. Автором предложен также алгоритм лечебной тактики у пациентов с ДТЗ, который целиком основан на результатах исследования. Однако, он скорее может быть рассмотрен как некоторый прототип алгоритма, соответствующего требованиям практики.

Общая характеристика работы

Диссертация С.В. Дора написана по традиционному образцу. Она изложена на 248 страницах печатного текста, состоит из введения, 9 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Язык работы характеризует научная и литературная грамотность. Работа хорошо структурирована в соответствии с решаемыми задачами, поэтому отличается прозрачностью и легко читается, что важно для столь многопланового исследования.

Обзор литературы написан на материале 402-х публикаций, из которых 322 принадлежат зарубежным авторам. Основная масса цитируемой литературы представлена современными источниками. Творчески написанный обзор тесно связан с задачами исследования, сфокусирован вокруг прогнозирования исходов лечения ДТЗ, несколько диссонирует со слишком общим названием главы: «Диффузный токсический зоб. Современное состояние проблемы».

Вторая глава касается характеристики обследованных пациентов и методов исследования. Обращает внимание тщательно выписанный дизайн всех восьми фрагментов много плановой работы. Подробно изложены применяемые методы исследования.

3-8 главы описывают результаты всех фрагментов работы. Описание четкое, но достаточно краткое. Оно иллюстрировано 52-мя таблицами и 42-мя рисунками. Девятая глава посвящена обсуждению и обобщению полученных результатов исследования. Выводы вытекают из результатов исследования и содержат ответы на все вопросы, поставленные в задачах. Практические рекомендации обоснованы в работе.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации С.В. Дора соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Публикация и апробация результатов диссертации

Все основные результаты опубликованы в 20 печатных работах, из которых 12 в журналах, рекомендованных ВАК, и двух главах монографии. Они доложены на многих международных и отечественных научных форумах, хорошо известны в профессиональной среде эндокринологов.

Замечания и вопросы

В диссертации есть ряд недостатков, не подвергающих сомнению достоверность результатов, теоретическую и практическую значимость работы. Два из них заслуживают упоминания. Так, в обзоре литературы содержится утверждение, что лечение ДТЗ, как правило, начинается с длительной антитиреоидной терапии. Из современных рекомендаций такой глобальный вывод все-таки не следует. Часть больных, например, имеющих большой объем щитовидной железы, фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность, рекомендуется сразу готовить к радикальному лечению. Также в работе принято устанавливать диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) по пробе с 6 минутной ходьбой. Вполне вероятно, что в рамках данного исследования такой способ оценки оказался приемлемым, но действующие рекомендации по ХСН все же предлагают более сложную диагностическую процедуру.

При чтении интересной работы возникли вопросы, которые в порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю:

1. Какой минимальный промежуток эутиреоза после отмены тиреостатиков соответствовал наступлению ремиссии ДТЗ в том её определении, которое дано в работе?
2. У наблюдаемых пациентов с ДТЗ, перенесших тиреоидэктомию, через год после операции ТТГ превышал референсные значения у 30,4%. Не могло ли такое количество пациентов с некорригированным гипотиреозом быть связано с недостатками заместительной терапии?
3. По какой причине послеоперационная гипокальцемиа чаще встречается у больных с тиреоидэктомией в сравнении с субтотальной резекцией, если она, по результатам работы, прежде всего связана с разной степенью снижения запасов витамина D в организме?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертация Дора Светланы Владимировны на тему «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация терапии», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема оптимизации персонализированного подхода к выбору лечебной тактики у пациентов с диффузным токсическим зобом, имеющая большое медико-социальное значение.

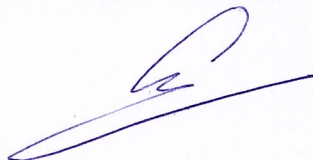
По своей актуальности, методическому уровню, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости она полностью соответствует требованиям к докторским диссертациям в соответствии с п.9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 20.03.2021 г., № 426), а ее автор Дора Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология.

Официальный оппонент:

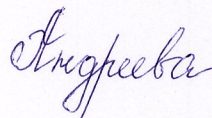
Профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Стронгин Леонид Григорьевич



Подпись официального оппонента, профессора Стронгина Л.Г. заверяю

Ученый Секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук



Андреева Наталия Николаевна

02.09.2022г.

Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес: 603950, г Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7-831-422000 Факс +7-831-439-01-84
Официальный интернет сайт: <http://pimunn.ru>; e-mail: rector@pimunn.ru