



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.  
Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41  
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН  
7842461679,

КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

### «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной  
деятельности федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Северо-Западный  
государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент



Н.В. Бакулина

30 августа 2022 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Дора Светланы Владимировны на тему: «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация

терапии», представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), увеличение случаев рецидивов тиреотоксикоза, ухудшение прогноза в отношении ремиссии ДТЗ.

Зарубежные исследования по изучению эффективности лечения ДТЗ и расчету вероятности ремиссии предлагают две шкалы: Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) и Clinical Severity Score (CSS). Прогностическая ценность предлагаемых расчетных шкал вероятности ремиссии ДТЗ изучена недостаточно. Крайне важным представляется формирование отечественного опыта по изучению прогноза ремиссии ДТЗ. В современной клинической практике является необходимым разработка четких клинических критериев ремиссии ДТЗ и их прогностическая ценность. Ретроспективный анализ результатов лечения у больных ДТЗ и проспективное исследование по наблюдению и лечению пациентов с ДТЗ позволят создать прогностическую модель расчета вероятности ремиссии ДТЗ, которую можно использовать в широкой клинической практике для оптимизации терапии.

Многообразие вариантов клинического течения ДТЗ возможно опосредовано различными генетическими особенностями молекул цитокинового ряда (интерлейкин-6 и интерлейкин-13). Крайне важно изучение полиморфных вариантов генов интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-13 (*IL13*) и микроРНК-125А (*MIR125A*) для выявления пациентов с неблагоприятным течением ДТЗ.

При отсутствии ремиссии ДТЗ целесообразно проведение оперативного лечения. Согласно отечественным рекомендациям выполняется экстирпация щитовидной железы. У части пациентов с ДТЗ после тиреоидэктомии не удается достичь целевых значений тиреотропного гормона в сыворотке крови при заместительной терапии L-тироксином, отмечается набор массы тела, нарушение фертильности. В

послеоперационном периоде требуется более тщательный контроль за тиреоидной функцией и весом пациентов.

Представляется крайне важным использование современных методик в изучении патогенеза ДТЗ и прогноза ремиссии заболевания. Использование иммуногистохимических методик для изучения факторов пролиферации и апоптоза позволят уточнить патогенетические механизмы формирования и прогрессии ДТЗ.

Изучение обеспеченности витамином D у пациентов с ДТЗ представляется крайне актуальным. Послеоперационная гипокальциемия является серьезным нежелательным явлением при выполнении тиреоидэктомии у больных ДТЗ. Гипокальциемия сопровождается тремором, нарушениями сердечного ритма, увеличением пребывания пациентов в стационаре. Превентивное лечение пациентов с ДТЗ с дефицитом или недостаточностью витамином D до операции, возможно, позволит уменьшить вероятность послеоперационной гипокальциемии. Изучение предоперационной подготовки витамином D для предотвращения развития послеоперационной гипокальциемии перед выполнением тиреоидэктомии у пациентов с ДТЗ является крайне актуальным.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Новизна представленной диссертации не вызывает сомнений. Впервые на большой выборке больных ДТЗ (722 человека) изучены предикторы ремиссии ДТЗ. Рассчитано пороговое значение дискриминантной функции  $D_1$ , которое позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью судить о прогнозе ремиссии ДТЗ. Разработанная модель, позволяет обосновать раннее хирургическое лечение у больных с отсутствием ремиссии ДТЗ по критерию  $D_1$ . Чувствительность и специфичность модели изучена в проспективное исследовании.

У больных ДТЗ с отсутствием ремиссии через 12-18 месяцев лечения впервые разработана математическая формула прогноза ремиссии при увеличении терапии до 5 лет. При пороговом значении  $D_2 < 3,2123$  представляется целесообразным длительное лечение поддерживающими дозами тиреостатиков, что подтверждено в наблюдательном исследовании.

Таким образом, представленные результаты исследования Дора С.В. дополняют федеральные рекомендации по диагностике и лечению ДТЗ: выделена группа больных для раннего хирургического лечения, группа больных для длительного консервативного лечения малыми дозами тиреостатиков.

В работе изучены патогенетические и морфологические особенности ДТЗ. Описаны морфологические характеристики ткани щитовидной железы у больных с различной функцией. Представляется важным, что рассчитанные показатели морфологических характеристик сопоставлены с послеоперационными исходами, что уточняет прогностическую ценность этих критериев.

Серьезным послеоперационным осложнением является гипокальциемия. В представленной работе показано, что пациенты с послеоперационной гипокальциемией исходно имели низкий уровень витамина D и умеренное повышение паратиреоидного гормона. Так же гипокальциемия ассоциирована с большим объемом щитовидной железы и более сложным оперативным вмешательством. Проведено интервенционное исследование по разработке профилактических мер по предотвращению послеоперационной гипокальциемии. Пациентам рекомендовано использование богатой кальцием диеты и прием витамина D в дозах в соответствии существующими рекомендациями. Эффективность профилактических мер подтверждена в наблюдательном исследовании, что позволяет дополнить алгоритмы диагностики и лечения ДТЗ.

#### **Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики**

В представленном диссертационном исследовании решена важная научная проблема для эндокринологии: диагностика, лечебная тактика при ДТЗ, прогнозирование исходов заболевания. На основании проспективных исследований разработан алгоритм персонифицированного подхода к выбору оптимальной лечебной тактики у пациентов с ДТЗ.

Для оценки прогноза вероятности ремиссии ДТЗ при постановке диагноза рекомендовано определять пороговое значение «D<sub>1</sub>», которое рассчитывается по разработанной исследователем формуле. При значении

$D_1 < 3,26$  необходимо рекомендовать пациенту терапию антитиреоидными препаратами сроком 12-18 месяцев, а при значении  $D_1 \geq 3,26$  – показано оперативное лечение или радиоiodтерапия после устранения тиреотоксикоза.

После консервативной терапии антитиреоидными препаратами продолжительностью 12-18 месяцев для определения дальнейшего прогноза заболевания рекомендовано рассчитать пороговое значение « $D_2$ » по разработанной в наблюдательном исследовании формуле. При значении  $D_2 \geq 3,2123$  рекомендовано проведение оперативного лечения или радиоiodтерапии, а при значении  $D_2 < 3,2123$  рекомендовано продолжить терапию тиреостатиками сроком до 5 лет с целью достижения спонтанной ремиссии диффузного токсического зоба.

По результатам проведенного исследования показано, что послеоперационная гипокальциемия значимо чаще выявляется у пациентов с ДТЗ после экстирпации щитовидной железы. Дефицит и недостаток витамина D ассоциированы с послеоперационной гипокальциемией после экстирпации и субтотальной резекции щитовидной железы. Результаты «Проспективного исследования эффективности терапии витамином D до экстирпации щитовидной железы, у больных ДТЗ с различной исходной концентрацией 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови» показали, что профилактическое назначение витамина D за месяц перед выполнением тиреоидэктомии предотвращает развитие гипокальциемии. Таким образом, перед проведением экстирпации щитовидной железы у больных ДТЗ рекомендовано определение уровня витамина D в крови за 1 месяц до оперативного лечения с целью снижения риска послеоперационной гипокальциемии. При дефиците или недостаточности витамина D в сыворотке крови рекомендовано назначение препаратов витамина D3 за 1 месяц до проведения экстирпации щитовидной железы по 50 000 МЕ один раз в неделю.

Риск отсутствия ремиссии ДТЗ и рецидива заболевания на фоне антитиреоидной терапии у носителей аллеля -572G варианта rs1800796 гена интерлейкина-6 в 3,6 раза выше, с генотипом C-1112C варианта rs1800925 гена интерлейкина-13 риск рецидива в 2,3 раза выше, носительство генотипа варианта rs12976445 гена микроРНК-125А ассоциировано с

отсутствием ремиссии ДТЗ и повышением риска рецидива в 2,6 раза. Таким образом, представляется целесообразным определение вариантов генов *IL6* (rs1800796, C-572G), *IL13* (rs1800925, C-1112T), *MIR-125A* (rs12976445, C/T) для выявления групп неблагоприятного течения ДТЗ в популяции Санкт-Петербурга, что позволит на ранних этапах заболевания уточнить прогноз и оптимизировать лечебную тактику.

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

Диссертационное исследование базируется на анализе достаточного объема клинического материала, использовании современного сертифицированного оборудования, применении адекватных методов статистического анализа. Достаточное количество таблиц и рисунков, представленных в данной работе, позволяет получить полное и наглядное представление о ходе анализа научных данных.

Положения, выносимые на защиту диссертации, а также выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и проведенного обсуждения.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 12 печатных работ в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований. Результаты исследования опубликованы в 2 главах монографии.

Основные положения диссертационной работы доложены на 10 отечественных и международных конгрессах.

Практическая значимость выполненной работы подтверждена двумя актами внедрения в медицинские организации города Санкт-Петербурга.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационной работы**

Практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Дора С.В., заслуживают широкого внедрения в деятельность

диагностических отделений как стационарного так и амбулаторно-поликлинического звена.

С целью определения прогноза вероятности ремиссии диффузного токсического зоба следует на момент постановки диагноза рассчитывать пороговое значение  $D_1$  по формуле разработанной автором исследования. Через 12-18 месяцев антитиреоидной терапии, при отсутствии ремиссии заболевания, необходимо рассчитать значение  $D_2$ , для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения – продолжение тиреостатической терапии сроком до 5 лет или выполнение радикальных методов лечения (радиойодтерапия или тиреоидэктомия).

При постановке диагноза представляется целесообразным определение вариантов генов *IL6* (rs1800796,C-572G), *IL13* (rs1800925, C-1112T), *MIR-125A* (rs12976445,C/T) для выявления групп неблагоприятного течения диффузного токсического зоба в популяции Санкт-Петербурга. При определении неблагоприятных генетических маркеров, вероятность рецидива высокая.

Перед операцией рекомендовано исследовать концентрацию витамина D3 в сыворотке крови. При недостаточной концентрации или дефиците целесообразно назначение препаратов витамина D3 для предотвращения развития послеоперационной гипокальциемии.

Полученные результаты могут быть представлены в дальнейших перспективных учебных программах дополнительного профессионального образования: циклах повышения квалификации по специальности «Эндокринология». Материалы диссертации целесообразно использовать в учебных мероприятиях, аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования с размещением на портале НМФО в виде интерактивных учебных модулей, докладов, мастер-классов и др.

Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору завершить работу научно обоснованными выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

**Содержание диссертационной работы и ее оформление**

Диссертационное исследование изложено в традиционном стиле, состоит из введения и 9 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

Введение диссертации состоит из описания актуальности и степени разработанности темы исследования, четко сформулированной цели, задач, положений, выносимых на защиту. Представлена научно-практическая значимость работы, приведены данные об опубликованных работах и апробации.

Первая глава посвящена обзору литературы по рассматриваемой проблеме, где подробно проанализировано современное состояние вопроса.

В главе «Материалы и методы исследования» дано описание дизайна работы, клиническая характеристика включенных в исследование пациентов, подробно описаны применяемые методики.

Третья глава посвящена изучению предикторов эффективности тиреостатической терапии. Подробно дано описание общей характеристики больных диффузным токсическим зобом. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения у больных диффузным токсическим зобом и получена математическая модель прогноза течения диффузного токсического зоба после проведения антитиреоидной терапии сроком 12-18 месяцев. Высокая эффективность полученной формулы доказана в «Открытом проспективном наблюдательном исследовании больных ДТЗ для определения чувствительности и специфичности разработанной математической модели прогноза». В конце главы представлены результаты обследования и наблюдения за пациентами с диффузным токсическим зобом с отсутствием ремиссии на фоне антитиреоидной терапии в течение 12- 18 месяцев (длительность наблюдения составила около 10 лет).

В четвертой главе описаны результаты проведения молекулярно-генетического обследования у пациентов с ДТЗ и в группе сравнения для изучения вариантов С-572g (rs1800796) гена *IL6*, С-1112т (rs1800925) гена *IL13* и С/Т (rs12976445) гена *MIR125A*.



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

Шестая глава посвящена обследованию пациентов ДТЗ с послеоперационной гипокальциемией. Для оценки эффективности терапии витамином D в профилактике послеоперационной гипокальциемии у больных ДТЗ, перенесших экстирпацию щитовидной железы, было выполнено «Проспективное исследование эффективности терапии витамином D до экстирпации щитовидной железы, у больных ДТЗ с различной исходной концентрацией 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови». Результаты данного исследования подробно описаны в главе.

Седьмая глава посвящена оценке морфофункциональных характеристик и ростовых факторов у пациентов с ДТЗ. С этой целью у 97 прооперированных больных ДТЗ были сделаны серийные срезы послеоперационного материала толщиной 5 мкм для изучения иммуногистохимических и морфологических показателей.

В восьмой главе подробно описан алгоритм лечебной тактики у больных диффузным токсическим зобом.

В девятой главе представлено обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными других авторов.

Заключение содержит резюме диссертационной работы. Далее представлены выводы, практические рекомендации, список сокращений. Приведенный список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Работа изложена на 246 страницах машинописного текста, содержит 52 таблицы, 42 рисунка. Список литературы включает 402 источника, в том числе 322 – иностранных авторов.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные  
рекомендации по дальнейшему использованию диссертационной  
работы**

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.

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

Основные положения диссертационной работы, её результаты и выводы могут быть рекомендованы для внедрения в работу лечебно-профилактических учреждений. Полученные новые теоретические данные могут быть внедрены в программу обучения студентов медицинских ВУЗов по дисциплинам «эндокринология», «терапия», «кардиология». Кроме того, данные сведения могут быть использованы в обучении врачей-ординаторов по специальностям «терапия», «эндокринология», «общая врачебная практика».

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

Принципиальных замечаний и вопросов по представленному диссертационному исследованию нет. В тексте диссертации встречаются отдельные стилистические погрешности и единичные опечатки, не снижающие научно-практическую ценность работы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Дора Светланы Владимировны на тему: «Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различных способах лечения, оптимизация терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная проблема, имеющая важное значение для эндокринологии – разработаны новые подходы к диагностике, лечению при диффузном токсическом зобе, к определению прогноза исходов заболевания.

По своей актуальности, новизне, объёму выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций,

