

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО

«Уральский государственный  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

О.П. Ковтун

«14» февраля 2020 г.



### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Дыгун Ольги Дмитриевны на тему: «Субклинический гипотиреоз: частота выявления, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

#### Актуальность темы

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей функционального состояния щитовидной железы у пациентов многопрофильного стационара. Субклинический гипотиреоз часто выявляют у пожилых коморбидных пациентов, однако повышение уровня тиреотропного гормона может быть опосредовано рядом патологических состояний (метаболический ацидоз в условиях хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек), приемом лекарственных средств и введением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ. Определение клинически значимого порогового значения уровня тиреотропного гормона, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляет научный и практический интерес. У пожилых коморбидных пациентов в большинстве случаев наблюдается спонтанное восстановление уровня тиреотропного гормона при повторном измерении. В группе пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом выявление предикторов формирования стойкого гипотиреоза позволит обосновать целесообразность раннего назначения заместительной терапии левотироксином. Раннее выявление лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска (показатели липидограммы, гомоцистеин, концентрация аутоантител класса IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности, малондиальдегид-модифицированных липопротеинов низкой плотности) в группе

пациентов с субклиническим гипотиреозом молодого возраста представляется актуальным для определения вклада минимальной тиреоидной недостаточности в процессы атерогенеза. Представляется важным изучить эффективность и влияние раннего назначения заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом на лабораторные показатели сердечно-сосудистого риска.

**Научная новизна исследования и результатов** диссертационной работы состоит в том, что впервые проведено определение функционального состояния щитовидной железы у большой когорты больных крупного многопрофильного стационара Северо-Западного региона. Показана высокая частота выявления нарушений функции щитовидной железы среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью. На основании повторного определения уровня тиреотропного гормона у больных субклиническим гипотиреозом установлены предикторы формирования стойкого гипотиреоза.

При помощи дискриминантного анализа рассчитано клинически значимое пороговое значение тиреотропного гормона, ассоциированное с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Впервые установлен вклад субклинического гипотиреоза в формирование хронической болезни почек, изучены особенности тиреоидного статуса у больных хронической болезнью почек.

В работе показано, что у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом значимо чаще выявляют минимальные изменения показателей липидного спектра крови, гипергомоцистеинемию, высокую концентрацию аутоантител класса IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности, что может вносить непосредственный вклад в формирование последующего сердечно-сосудистого риска у данной группы больных. В работе было показано, что на фоне заместительной терапии левотироксином у больных молодого возраста с субклиническим гипотиреозом выявленные изменения лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска были обратимы. Полученные в ходе исследования результаты позволяют обосновать необходимость раннего выявления и лечения субклинического гипотиреоза.

#### **Практическая значимость полученных результатов**

Автор диссертации отмечает, что определение уровня тиреотропного гормона целесообразно всем пациентам, обратившимся за медицинской помощью, для своевременного выявления тиреоидной дисфункции. У больных с различными стадиями хронической болезни почек представляется целесообразным рутинное определение уровня тиреотропного гормона, так как у нефрологических больных вероятность

выявления тиреоидной дисфункции значимо выше. У пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом повышение уровня тиреотропного гормона  $\geq 7$  мМЕ/л и наличие антитиреоидных антител указывают на формирование стойкого гипотиреоза, и раннее назначение терапии левотироксином у данной группы больных представляется целесообразным.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов на различных этапах исследования. Для изучения влияния терапии левотироксином на лабораторные показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом было проведено проспективное рандомизированное исследование.

При статистической обработке полученных данных использовали адекватные методы анализа. Изучение взаимосвязи субклинического гипотиреоза с сердечно-сосудистыми исходами было выполнено посредством сравнения с сопоставимой группой больных с нормальными значениями тиреотропного гормона с использованием методики попарного сравнения для устранения систематических различий между сравниваемыми группами больных. Было установлено пороговое значение тиреотропного гормона, ассоциированное с сердечно-сосудистыми заболеваниями, методом пошагового логистического регрессионного анализа.

Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Дыгун О.Д. нет. Имеющиеся стилистические неточности, опечатки не влияют на сущность работы и выводы, вытекающие из нее.

**Научные положения и практические рекомендации внедрены** в клиническую практику эндокринологического отделения научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России и в научную работу лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского

института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования были представлены в виде докладов и обсуждены на международных конференциях: Ежегодная Европейская тиреоидная ассоциация (Сантьяго-де-Компостела, Испания, 2014 г.; Белград, Сербия, 2017; Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания, 2018; Будапешт, Венгрия, 2019), Конгресс Европейского общества кардиологии (Рим, 2016); Всероссийских конференциях с международным участием: Молчановские чтения-2018 (Санкт-Петербург, 2018); Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология) (Санкт-Петербург, 2018), Достижения современной эндокринологии и диабетологии: «Семь мостов Кенигсберга» (Калининград, 2018), Достижения современной эндокринологии и диабетологии (Вологда, 2019); заседаниях проблемной комиссии №2 «Ангиология и кардиология» (секция кардиология и эндокринология) и кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Общая характеристика работы**

Работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 113 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 150 наименований, из них 26 отечественных и 124 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 16 рисунками.

Во **введении** автор отмечает актуальность темы диссертационной работы, формулирует цели и задачи исследования, описывает научную новизну.

**Первая глава** посвящена обзору литературы и содержит анализ отечественных и зарубежных исследований о распространенности субклинического гипотиреоза у разных категорий больных, ассоциации субклинического гипотиреоза с факторами сердечно-сосудистого риска. В главе отражены современные представления о патогенезе формирования дислипидемии, гипергомоцистеинемии, нарушений антиоксидантной защиты в условиях снижения функциональной активности щитовидной железы. Представлены данные крупных мета-анализов проспективных исследований по изучению

сердечно-сосудистых исходов у больных с различными значениями тиреотропного гормона. Актуализирована необходимость определения пороговых значений уровня тиреотропного гормона, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Представлены материалы рандомизированных проспективных исследований по изучению эффективности заместительной терапии левотироксином у больных субклиническим гипотиреозом.

**В главе материалы и методы** исследования автор описывает подробную клиническую характеристику обследованных больных субклиническим гипотиреозом. Также приводится описание методик определения лабораторных показателей, клинических данных. Автор подробно описывает использованные методы статистического анализа.

**В третьей и четвертой главах** представлены результаты изучения функционального состояния щитовидной железы у пациентов различного пола и возраста. Показана ассоциация субклинического гипотиреоза с формированием сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены результаты изучения функционального состояния почек у больных субклиническим гипотиреозом. Подробно описаны изменения лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска у больных субклиническим гипотиреозом.

**В пятой главе** отражены результаты проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности заместительной терапии левотироксином у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом на основании динамики лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска с использованием современных лабораторных методик.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако при прочтении диссертационной работы возник ряд вопросов к автору:

1. В исследовании у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом было проведено повторное определение уровня тиреотропного гормона. Есть ли целесообразность в дополнительной повторной лабораторной оценке уровня тиреотропного гормона, так как предполагаются дополнительный визит пациента в клинику и материальные затраты?
2. При изучении лабораторных показателей сосудистого риска не было значимых различий по уровню малондиальдегид-модифицированных липопротеинов низкой плотности между группой больных с



субклиническим гипотиреозом и группой контроля. Какими факторами можно объяснить полученные данные?

### Заключение

Диссертационная работа Дыгун Ольги Дмитриевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Волковой Анны Ральфовны является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – определение порогового значения уровня тиреотропного гормона, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оценка вклада субклинического гипотиреоза в изменения лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска и обоснование раннего назначения заместительной терапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом.

По актуальности, объему материала, методическому уровню, научной новизне, практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дыгун Ольга Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

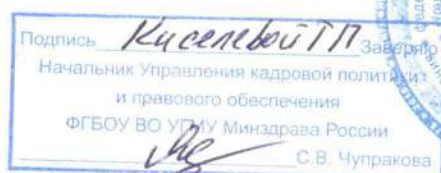
Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протокол №2 от 11 февраля 2020 года

Профессор кафедры факультетской  
терапии, эндокринологии, аллергологии  
и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н., профессора Киселевой Т.П. заверяю:

Киселева Татьяна Петровна



**Контактная информация:**

Киселева Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 620028, Российская Федерация, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: (343) 214-86-71

E-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)