

ОТЗЫВ

официального оппонента, - доктора медицинских наук, профессора Стронгина Л.Г., на диссертационную работу Дыгун Ольги Дмитриевны на тему: «Субклинический гипотиреоз: частота выявления, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – Эндокринология

Актуальность темы исследования

Субклинический гипотиреоз (СГ) остается малоизученной областью современной эндокринологии. Противоречивы данные о его распространенности, особенно с учетом ее зависимости от йодной обеспеченности территории. Мало данных о коморбидности СГ с другой патологией внутренних органов. Негативная роль СГ в отношении состояния сердечно-сосудистой системы подтверждена многими исследованиями, в том числе, выполненными в рамках недавно защищенных докторских диссертаций А.Р. Волковой и Т.А. Некрасовой. Однако, разные контингенты включенных в исследования пациентов, что логично вытекает из крайней гетерогенности субпопуляции больных СГ, а также часто недостаточная длительность наблюдения, затрудняют формирование прогностических критериев или способов оценки риска в отношении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, и, следовательно, показаний к заместительной терапии левотироксином. Практически нет отечественных исследований по коморбидности СГ и хронической болезни почек (ХБП), которая кроме всего прочего является важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска. Значение СГ для течения и прогноза других заболеваний внутренних органов изучен еще в меньшей степени.

Естественно, такая ситуация затрудняет определения контингентов, у которых целесообразен скрининг СГ. На сегодня, если не говорить о эндокринных заболеваниях, единодушное мнение о необходимости такого скрининга существует в отношении беременных или планирующих беременность женщин. Скрининг дисфункции щитовидной железы у всего

населению на сегодня не реален даже по экономическим соображениям. Необходимо выделять контингенты, где наблюдается достаточная распространенность дисфункции ЩЖ, где ее роль в имеющейся патологии доказана, и, главное, имеется возможность эффективного вмешательства. Последнее, в отношении СГ остается предметом дискуссий. Если отбросить беременных, планирующих беременность и кормящих женщин, то заместительная терапия однозначно показана при значении тиреотропного гормона (ТТГ) >10 мМЕ/л (за небольшим изъятием среди пациентов старше 70 лет), а все остальные показания устанавливаются индивидуально. Но, очевидно, что основой такого рода решений тоже должны быть рекомендации, которые формируются по результатам исследований, к числу которых относиться и представленная работа.

Таким образом, кандидатская диссертация О.Д. Дыгун, сфокусированная вокруг вопросов распространенности СГ, его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оценкой сердечно-сосудистого риска в зависимости от диапазона значений ТТГ и влияния заместительной терапии на биохимические маркеры формирования кардиоваскулярной патологии, несомненно является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне, что определяется четким дизайном, репрезентативным клиническим материалом, современными методами лабораторных исследований, адекватными и технически правильно применяемыми статистическими методами.

Дизайн исследования соответствует цели и задачам исследования, которое проводится в два этапа. На первом, одномоментном этапе, осуществлялся скрининг СГ у 7466 пациентов, обратившихся за помощью в клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. У всех пациентов в соответствии с международными рекомендациями по скринингу дисфункции

щитовидной железы с использованием современной методики иммуноферментного анализа, автоматически не учитывающего макро-ТТГ, проведено определение ТТГ. На основании оценки значений ТТГ выделены пациенты с повышенным уровнем этого гормона и проведено дообследование для разделения СГ и манифестного гипотиреоза и были получены характеристики распространенности этих состояний в обследованном контингенте. Эти результаты отражены в выводе 1.

Далее, к больным СГ случайным образом была подобрана группа сравнения из пациентов с нормальным ТТГ, не отличающаяся по возрасту и полу. По результатам этого сравнения установлено, что в группе СГ частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний в 1.62-3.84 раза выше, чем в группе нормального ТТГ и зависит от возраста пациента. Имеет значение и абсолютная величина ТТГ: его пороговое значение, ассоциированное с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составило 6,68 мМЕ/л. Результаты отражены в выводе 3. В целом, методика выполнения этого фрагмента не вызывает возражений, хотя представление результатов в форме отношения шансов обычно не используется в одномоментных исследованиях.

Следующий фрагмент первого этапа обследования затрагивает взаимоотношение СГ и ХБП, он изучен путем сравнения больных СГ и пациентов с нормальным уровнем ТТГ при скрининге, а также пациентов с наличием и отсутствием ХБП. Этот анализ позволил выявить наличие тесной ассоциации между ХБП и СГ, причем частота этой коморбидностикратно возрастает по мере прогрессирования ХБП. При этом было установлено, что из всех гормонов тиреоидной панели, корреляцию со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) имеет только Т3, причем это прямая зависимость. Результаты данного фрагмента представлены в выводе 4.

Проспективный этап исследования касался 101 пациента СГ, выявленных при скрининге. При формировании этой выборки соблюдались достаточно строгие критерии включения и исключения, которые предполагали, в частности, возраст не старше 45 лет и отсутствие сердечно-

сосудистых заболеваний, диабета и курения, т.е. речь шла о так называемых «условно здоровых». Они были приглашены для дальнейшего наблюдения через 2-3 месяца. На момент 1 визита, у 16,8% пациентов отмечено спонтанное восстановление уровня ТТГ до нормальных значений. Стойкому повышению уровня ТТГ способствует повышение уровня антител к тиреоидной пероксидазе и более высокий исходный уровень ТТГ. Эти данные отражены в выводе 2.

Оставшиеся 84 пациента рандомизированы на две группы численностью по 42 человека. Пациентам первой группы назначили левотироксин, а пациенты второй группы служили контролем. До и после лечения у пациентов исследованы ряд биохимических параметров, которые автор называет «показателями атерогенеза», что, вероятно не совсем точно, учитывая неспецифичность во всяком случае некоторых из них. Сопоставление значений этих показателей в общей выборке с дополнительно привлеченной группой сопоставимых по возрасту и полу лиц с нормальными значениями ТТГ позволили заключить, что у пациентов молодого возраста с СГ выявлены снижение активности показателя антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы, повышение концентрации общего холестерина и гомоцистеина, повышение уровня антител к окисленным липопротеинам низкой плотности по сравнению со здоровыми лицами. Методически сравнение проведено правильно, результаты представлены в выводе 5. Через год было проведено повторное исследование этих показателей и отмечено, что некоторые из них на фоне нормализации ТТГ в группе вмешательства претерпели положительную динамику, что отражено в выводе 6.

Таким образом, основные положения и выводы работы получены на основе правильной организации исследования и применения современных методов, обследования и статистической обработки, а потому могут считаться достоверными.

Научная новизна

Работа содержит результаты одного из наиболее крупных скрининга дисфункции щитовидной железы, проведенного среди пациентов многопрофильного стационара мегаполиса в нашей стране. В силу этого, полученные данные о распространенности гипотиреоза, в первую очередь СГ, обладают очевидной новизной. Важным является и то, что такие данные впервые получены для региона легкого (или пограничного по другим данным) йодного дефицита, т.е. отражает и эту особенность изучаемого контингента. Как представляется при оценке медиан значений ТТГ для разных возрастно-половых контингентов выявлен еще один факт, выпадающий из обычной логики – если для пациентов в возрасте 25 лет и старше наблюдается известное и закономерное повышение уровня ТТГ с возрастом, то у лиц 18-24 лет медиана значений ТТГ больше таковой у лиц в возрасте 25-44 года и не меньше, в более старших возрастных группах. Более того, в этой возрастной группе ТТГ у мужчин выше, чем у женщин, тогда как во всех остальных возрастных группах уровень ТТГ выше у женщин. К сожалению, в работе не дано интерпретации этого феномена.

Новые данные содержат результаты оценки ассоциации СГ и разных сердечно-сосудистых заболеваний, включающих в том числе гипертоническую болезнь. Последняя часто встречается у пациентов с СГ, что важно, учитывая доказанное его влияние на течение этого заболевания.

Работа, по-видимому, является первым отечественным исследованием ассоциации СГ и ХБП. Его результаты, в целом, подтверждают данные иностранных исследователей. Интересным представляется выявленный факт прямой корреляции уровня ТЗ и СКФ, что не наблюдается для ТТГ и Т4. Автор интерпретирует это как формирование «синдрома низкого ТЗ». Не отрицая возможности наложения двух патологических процессов, хотелось бы подчеркнуть, что «синдром низкого ТЗ» - это проявление не СГ, а аутиреоидной патологии и его наличие на материале данного исследования показано не было.

Интересные данные получены при исследовании перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности, то, главным нарушением было снижение уровня супероксиддисмутазы, что свидетельствует о преобладающей роли снижения антиоксидантной активности в формировании оксидативного стресса при СГ. Это подтверждает результаты, полученные Т.А. Некрасовой методом хемилюминесценции, и следовательно, имеет большое теоретическое значение. Определенная новизна присутствует и в доказательстве влияния заместительной терапии при СГ на ряд показателей, которые могут быть связаны с формированием атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Полнота публикации результатов работы

Основные результаты работы О.Д. Дыгун представлены в 8 публикациях, из них 7 - в журналах, входящих в перечень ВАК для публикации результатов диссертационных работ. Разные фрагменты работы неоднократно докладывались на международных, всероссийских, межрегиональных и региональных форумах.

Общая характеристика работы

Работа структурирована по традиционному плану и обладает внутренним единством. Обзор литературы написан критически, четко выявляет спорные и недостаточно изученные аспекты, из него логично вытекают цель и задачи собственного исследования. При написании обзора использована современная литература, преобладают источники 5-7 летней давности. Работа хорошо иллюстрирована. Выводы вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Стоит подробнее остановиться на практических рекомендациях. Складывается впечатление, что в сформулированных практических

рекомендациях автор с одной стороны выходит за рамки результатов работы, а с другой недостаточно использует полученные в ней практически значимые результаты. Так, рекомендация (1) проводить скрининг СГ всем, обратившимся за медицинской помощью, никак не вытекает из работы, в которой скрининг проводился только стационарным больным. Более того, эта рекомендация практически невыполнима по организационным и экономическим причинам. Правильнее было бы выделить определенные категории больных, нуждающихся в таком скрининге в первую очередь. С этой точки зрения рациональна рекомендация (2): проводить скрининг по ТТГ у больных ХБП. Сюда, на наш взгляд можно было бы добавить также и гипертоническую болезнь, поскольку в работе установлена высокая частота СГ у этих больных, а из ряда исследований известно негативное влияние СГ на контроль артериального давления, которое может быть устранено заместительной терапией. В рекомендации можно было включить целесообразность определения антител к тиреопероксидазе у молодых лиц с СГ для прогнозирования устойчивости и склонности к прогрессированию гипотиреоза. Отсутствие должного эффекта заместительной терапии в отношении холестерина липопротеинов низкой плотности могло послужить основанием для рекомендации применения левотироксина совместно со статинами. Есть и другие, полезные для практики факты, установленные в исследовании. Поэтому результаты работы могут быть рекомендованы для широкого внедрения в практическую деятельность врачей разных специальностей первичного звена и в непрерывное медицинское образование.

Замечания

В работе имеются недостатки, которые можно считать упущениями финального редактирования. Так, например, в выводе 2 указан процент пациентов 16,2, а в тексте 16,8 (правильно), таблица 7 главы 1, содержит абсолютные числа, соответствующие выводам, сделанным автором, но

результаты статистической обработки представлены в форме, отличающейся от общепринятой. В тексте встречаются повторы, не вызванные необходимостью. Конечно, эти недостатки не нарушают внутренней логики исследования и не ставят под вопрос достоверность его результатов.

При чтении этой интересной работы возник **ряд вопросов**:

1. Как проводился скрининг тиреоидной дисфункции: сплошное обследование больных, поступивших в клинику в течение какого-то периода, или обследование случайной выборки из госпитализированных пациентов?
2. Почему Вы относите всех пациентов со значением ТТГ большим 10 мМЕ/л к манифестному гипотиреозу независимо от значения Т4, хотя с точки зрения определений, даваемых Российскими и зарубежными руководствами для диагноза манифестного гипотиреоза, требуется снижение Т4?
3. По какой причине Вы не использовали статистические методы оценки множественных сравнений, хотя такие сравнения в работе были?

Автореферат отражает содержание работы и написан в соответствии с требованиями ВАК.

Заключение

Диссертация О.Д. Дыгун, выполненная под руководством д.м.н., доцента А.Р. Волковой, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение задачи определения частоты сопутствующего субклинического гипотиреоза у больных разными заболеваниями, госпитализированных в многопрофильный стационар, и оценки потенциала заместительной терапии в замедлении формирования сердечно-сосудистой патологии, имеющей большое значение для клинической эндокринологии. По актуальности решенной задачи, объему исследуемого материала, методическому уровню, научной и практической значимости данная научная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых

9