

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России Демидовой Татьяны Юльевны на диссертационную работу Дыгун Ольги Дмитриевны «Субклинический гипотиреоз: частота выявления, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Дыгун Ольги Дмитриевны посвящена изучению выявляемости субклинического гипотиреоза у пациентов многопрофильного стационара и определению диапазона значений тиреотропного гормона, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Актуальность темы исследования обусловлена высокой распространенностью субклинического гипотиреоза в популяции, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Основной причиной субклинического гипотиреоза в популяции является исход аутоиммунного тиреоидита. Однако у пациентов пожилого возраста повышение уровня тиреотропного гормона может быть обусловлено сопутствующей патологией, фармакологическими препаратами, хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Известно, что субклинический гипотиреоз вносит вклад в формирование атерогенной дислипидемии, гипергомоцистеинемии, что способствует индукции и прогрессированию процессов атерогенеза. Поэтому определение порогового уровня тиреотропного гормона, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляется важным для уточнения лечебной тактики у пациентов с субклиническим гипотиреозом. В большинстве проспективных исследований по изучению взаимосвязи сердечно-сосудистых исходов с тиреоидной дисфункцией было установлено, что неблагоприятный прогноз по сердечно-сосудистым исходам был ассоциирован с уровнем тиреотропного гормона ≥ 7 мМЕ/л и $\leq 0,4$ мМЕ/л. Отечественным исследований по изучению порогового значения тиреотропного гормона, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, представлено мало.

В диссертационной работе представлены результаты обследования функции щитовидной железы у больных с различными стадиями хронической болезни почек. Показано, что у больных с продвинутыми стадиями хронической болезни почек субклинический гипотиреоз выявляется значительно чаще, что, вероятно, вносит дополнительный вклад в формирование сердечно-сосудистого риска.

В представленном исследовании показан вклад субклинического гипотиреоза в изменения лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого возраста. В группе больных молодого возраста с субклиническим гипотиреозом было выявлено снижение активности супероксиддисмутазы, повышение концентрации общего холестерина, концентрации гомоцистеина и уровня антител

класса IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности по сравнению с группой здоровых лиц. Изучение эффективности заместительной терапии левотироксином представляется важным, так как данные, имеющиеся в современной медицинской литературе, противоречивы.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Для решения поставленных задач на первом этапе исследования для выявления пациентов с субклиническим гипотиреозом было проведено скрининговое определение уровня тиреотропного гормона у больных, обратившихся за медицинской помощью в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (n=7466). В последующем группа больных с субклиническим гипотиреозом была сопоставлена с аналогичной группой с нормальными значениями тиреотропного гормона методами попарного сравнения. С помощью построения моделей логистической регрессии и выполнения дискриминантного анализа было рассчитано пороговое значение уровня тиреотропного гормона, ассоциированное с увеличением вероятности сердечно-сосудистых заболеваний. Вторая часть исследования представлена проспективным рандомизированным исследованием.

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок на отдельных этапах диссертационной работы, соответствием выбранных методов клинического и лабораторного анализа современным международным методологическим стандартам. Проведена корректная статистическая обработка материала с применением адекватных методов статистического анализа.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые на примере крупного многопрофильного стационара установлена взаимосвязь различных диапазонов тиреотропного гормона с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было установлено пороговое значение уровня тиреотропного гормона, ассоциированное с сердечно-сосудистыми событиями.

Также впервые в отечественной клинической практике показан вклад субклинического гипотиреоза в формирование хронической болезни почек. Были изучены особенности тиреоидного статуса у больных хронической болезнью почек.

Впервые в группе пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом было показано влияние субклинического гипотиреоза на начальные изменения лабораторных показателей атерогенеза и доказана целесообразность раннего назначения левотироксина у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом для нормализации лабораторных показателей атерогенеза.

Апробация и реализация работы

Основные результаты научного исследования доложены на Ежегодной Европейской тиреоидной ассоциации (2014, 2017, 2018, 2019), Конгрессе Европейского общества кардиологии (2016), Всероссийских конференциях с международным

участием: Молчановские чтения-2018; Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология) (2018), Достижения современной эндокринологии и диабетологии: «Семь мостов Кенигсберга» (2018, 2019).

Полученные данные внедрены в практическую работу эндокринологического отделения научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, используются в учебном процессе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России и в научной работе лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 7 работ в рецензируемых журналах ВАК.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, выполнена в традиционной форме. Работа изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками, содержит 18 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В работе использовано 150 источников, из них 26 отечественных и 124 зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, выделены положения диссертации, выносимые на защиту, научная новизна работы, практическая значимость, апробация и внедрение результатов работы.

В обзоре литературы изложен анализ современной литературы, касающейся распространенности субклинического гипотиреоза, его влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. Опираясь на данные рандомизированных проспективных исследований, описано влияние терапии левотироксином на сердечно-сосудистые события у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Описан дизайн исследования, использованные методы исследования. Отдельный раздел посвящен методам статистического анализа.

В третьей, четвертой и пятой главах представлены результаты собственных исследований. В третьей главе описаны результаты скринингового определения уровня тиреотропного гормона у больных различных клиник ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Также в этой главе описаны предикторы формирования стойкого гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных с субклиническим гипотиреозом. Четвертая глава посвящена анализу ассоциации субклинического гипотиреоза с формированием сердечно-сосудистых заболеваний. В пятой главе

описаны выявленные у пациентов с субклиническим гипотиреозом молодого возраста изменения лабораторных показателей и оценка эффективности терапии левотироксином у данной выборки больных.

В заключении автор обобщает результаты собственной работы, логично подводит к выводам диссертации. Выводы и практические рекомендации сформулированы в соответствии с целью и задачами исследования, логично соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Список литературы оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Вопросы и замечания

В целом диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается. Диссертация заслуживает положительной оценки. Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах рассматриваемой работы нет. В работе выявлен ряд отдельных стилистических неточностей, опечаток, неудачных редакционных выражений.

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. В работе показана высокая частота субклинического гипотиреоза у больных хронической болезнью почек. Однако взаимосвязи между повышением уровня тиреотропного гормона и снижением скорости клубочковой фильтрации не получено. Какое патофизиологическое обоснование представляется наиболее логичным?
2. Повышение концентрации антитиреоидных антител было выявлено примерно у половины пациентов с субклиническим гипотиреозом и было ассоциировано с более высокими значениями тиреотропного гормона. Какие причины повышения уровня тиреотропного гормона представляются наиболее вероятными у пациентов с нормальной концентрацией антитиреоидных антител?

Содержание автореферата

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, достаточно содержателен, написан хорошим литературным языком и полностью соответствует краткому изложению основного содержания диссертации и дает представление об основных положениях работы.

Заключение


Диссертация Дыгун Ольги Дмитриевны на тему «Субклинический гипотиреоз: частота выявления, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии факультетской ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Волковой Анны Ральфовны, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная для эндокринологии научная задача, имеющая научно-практическое значение для эндокринологов – изучено влияние субклинического гипотиреоза на сердечно-сосудистые события, развитие хронической болезни почек. Показано, что при выявлении субклинического гипотиреоза у пациентов молодого возраста необходимо назначение заместительной

гормональной терапии.

По актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню и практической значимости работа Дыгун О.Д. полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 действующего «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Дыгун Ольга Дмитриевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 – Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой эндокринологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России



Демидова Татьяна Юльевна

04.02.2020

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Подпись доктора медицинских наук, заведующего кафедрой эндокринологии
лечебного факультета Демидовой Татьяны Юльевны заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО

РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Минздрава России,

доцент, доктор медицинских наук



Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

тел./факс: +7(495)434-03-29/ +7(495) 434-61-29.

Web-сайт: <http://rsmu.ru/>

Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru