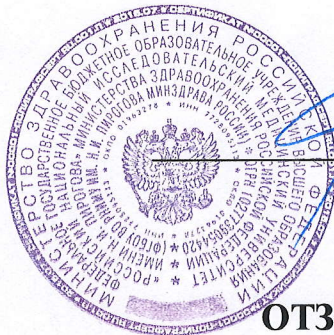


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России

д.б.н.



Д.В. Ребриков

«18» декабря 2018 г

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Луговой Лии Александровны «Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

В диссертационной работе Л.А. Луговой решается актуальная для эндокринологии и медицинской науки задача – повышение безопасности применения статинов у больных компенсированным гипотиреозом.

Гипотиреоз является одним из самых частых эндокринологических синдромов с системными проявлениями (включая мышечные дисфункции), который к тому же нередко ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате имеется множество пациентов с гипотиреозом, нуждающихся в приеме статинов для первичной и вторичной профилактики.

При статинотерапии, как и при гипотиреозе, могут возникать мышечные дисфункции. По некоторым данным, частота симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (СПМ-СПС) достигает 25%, что нередко ведет к отказу от препарата. Мнения о гипотиреозе как о факторе риска СПМ-СПС неоднозначны: есть данные об увеличении их риска в 1,5-2 раза при недиагностированном гипотиреозе, но роль

компенсированной тиреоидной недостаточности в развитии СПМ-СПС требует дальнейшего изучения.

Кроме того, не выработано единого мнения о клинических, лабораторных и инструментальных особенностях поражения мышечной ткани у пациентов с гипотиреозом на фоне приема статинов.

Недостаток данных о риске, частоте, патогенезе и характере СПМ-СПС у больных с компенсированным гипотиреозом не позволяет дать четкого теоретического обоснования принципам ведения данной обширной группы пациентов, разработать оптимальный алгоритм их лечения, повысить приверженность пациентов к проводимой терапии.

Диссертационная работа Л.А. Луговой предлагает решение этих актуальных вопросов, создает необходимый теоретический базис для безопасного применения ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы при гипотиреозе, что будет способствовать повышению приверженности больных к приему этих жизненно важных препаратов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, полученных в работе Л.А. Луговой, обусловлена достаточным объемом клинического материала, грамотным дизайном и высоким методическим уровнем проведенных исследований.

Исследование имело поперечный характер с обследованием 120 пациентов, представленных тремя группами по 40 человек: 1 – пациенты с гипотиреозом, принимающие статины, 2 – пациенты без гипотиреоза, принимающие статины, 3 – пациенты с гипотиреозом, не принимающие статины. В ходе работы был проведен глубокий сравнительный анализ особенностей мышечных симптомов во всех сформированных группах наблюдения, дана оценка риска и исследованы возможные механизмы их возникновения у изучаемого контингента больных.

В работе использованы современные методы обследования пациентов. В том числе автором был применен ряд стандартизированных клинических опросников, генетическое тестирование на определение носительства С-аллеля в гене *SLCO1B1*5*, повышающего риск развития статин-ассоциированных мышечных поражений, определение биохимических маркеров мышечного повреждения, электронейромиографический метод обследования.

Для обработки результатов адекватно использованы разнообразные статистические методы, включая построение характеристических кривых.

Высокий методический уровень хорошо сочетается со вдумчивым клиническим анализом полученных данных, умелым использованием литературы в процессе их интерпретации, строгим соответствием положений и выводов фактическому материалу.

Все это позволяет считать результаты исследования и вытекающие из них положения, выводы и рекомендации обоснованными и достоверными.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые проведено комплексное изучение клинико-лабораторных особенностей мышечных нарушений у пациентов с гипотиреозом, уточнен их характер и влияние на него приема статинов в малых и средних дозах. Проведено уточнение изменений картины электронейромиографии у изучаемого контингента больных. Впервые определена прямая связь мышечной боли, возникающей у этих больных, с биохимическими маркерами мышечного поражения и с наличием С-аллели в гене *SLCO1B1**5. Получены новые данные о связи носительства С-аллеля с подъемом КФК и с изменениями электронейромиографической картины, что оказалось характерным для больных с компенсированным гипотиреозом, использующих даже малые и средние дозы статинов.

Впервые в России автором было подсчитано, что компенсированный гипотиреоз увеличивает риск СПМ-СПС в 2,7 раз.

Уточнена роль степени медикаментозной компенсации тиреоидной недостаточности, включая колебания уровня ТТГ в пределах допустимого диапазона, в развитии мышечных нарушений у больных с гипотиреозом на фоне статинотерапии.

Автором уточнен алгоритм ведения данной группы пациентов, разработаны предложения по проведению обучения больных, а также по их мониторингу после начала статинотерапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что раскрыты основные особенности формирования и течения нарушений мышечного метаболизма у пациентов с компенсированным гипотиреозом в условиях приема статинов. Изучены возможности их ранней диагностики и оценки связанных с ними рисков, в том числе с применением клинико-биохимического обследования, генотипирования и электромиографии, что поможет избежать такого угрожающего состояния, как рабдомиолиз, повысит уверенность врачей в безопасном назначении данной группы препаратов, увеличит приверженность пациентов к их применению.

Практическая ценность работы Л.А. Луговой также не вызывает сомнений, с учетом представленного алгоритма ведения пациентов с компенсированным гипотиреозом и статинотерапией.

Автором внесены обоснованные конкретные уточнения в данный алгоритм, включая проведение обучения пациентов, а также их мониторинга с определением КФК, до и через 3 месяца после назначения статинов. Кроме того, доказана целесообразность инициации заместительной терапии пациентам с субклиническим гипотиреозом на фоне использования статинов.

Результаты исследования Л.А. Луговой имеют важное значение для развития эндокринологии и других областей медицины в России.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование оформлено в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Работа написана грамотным языком. Общий объем диссертационной работы составляет 155 страниц; она состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 274 источника, в том числе 184 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 9 рисунками и 30 таблицами.

Цель и задачи сформулированы четко, задачи исследования соответствуют поставленной цели. Во введении автор аргументирует выбор темы исследования, ее практическую и теоретическую значимость, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором последовательно излагается современное представление о гипотиреозе и его клинических проявлениях со стороны мышечной ткани, о симптомах поражения мышц, связанных с приемом статинов. Подчеркивается противоречивость и недостаточность данных о влиянии статинов на мышечный метаболизм пациентов с компенсированным гипотиреозом.

Глава, посвященная материалам и методам, представлена описанием дизайна с подробным изложением методик, использованных в исследовании. Работа подразумевала клинический анализ, проведение биохимических и инструментальных исследований, направленных на оценку состояния мышечной системы, а также тиреоидного статуса. Для лабораторного и инструментального обследования применялись современные высокочувствительные диагностические методы исследования.

В главе 3 подробно изложены результаты оценки клинической картины мышечных расстройств в сформированных группах, приведены данные использованных в исследовании опросников по оценке боли и слабости, анализ качества жизни, а также проанализировано влияние мышечной боли и слабости на различные аспекты качества жизни пациентов.

В главе 4 автором представляются данные лабораторного и инструментального обследования пациентов, взаимосвязи клинических симптомов с маркерами мышечного поражения. Описываются изменения картины электронейромиографии у пациентов, принимающих статины на фоне компенсированного гипотиреоза.

В главе 5 приведена оценка факторов риска развития СПМ-СПС, таких как гипотиреоз и полиморфизм гена *SLCO1B1**5. Проанализированы результаты заместительной терапии при компенсированном гипотиреозе и влияние её на состояние мышечной ткани у пациентов на статинотерапии и без неё. Автором также приводятся результаты генотипирования, а также зависимость клинико-лабораторных и инструментальных данных от аллельного варианта *SLCO1B1**5.

В главе 6 приводится анализ полученных результатов, сопоставление собственных результатов с имеющимися сведениями из отечественной и зарубежной литературы.

Статистическая обработка проведена автором на высоком методическом уровне, с применением методов Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Хи-квадрат, Спирмена, ROC- анализа, и факторного анализа.

Сформулированные в диссертации выводы, научные положения и рекомендации научно аргументированы и логично вытекают из результатов исследования. Объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Л. А. Луговой рекомендуются для внедрения в работу:

1. Подразделений лечебно-профилактических учреждений, на базе которых проводится лечение больных с гипотиреозом и сердечно-сосудистыми болезнями: эндокринологических и кардиологических отделений стационаров, поликлиник, центров здоровья, санаторно-курортных учреждений.

2. Образовательных учреждений, для использования в преподавании эндокринологии студентам медицинских вузов и медицинских училищ (колледжей), и в системе непрерывного медицинского образования.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Стиль изложения материала автореферата отличается научным подходом, полноценно и качественно передает основное содержание диссертации.

Замечания к работе

Принципиальные замечания по работе отсутствуют.

Апробация диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 полнотекстовых статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Результаты диссертационного исследования были доложены на проблемной комиссии «Внутренние болезни» (Нижний Новгород, 2018), а также на 8 научных конгрессах и конференциях межрегионального, всероссийского и международного масштаба. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы, которая соответствует специальности 14.01.02 - эндокринология.

Заключение

Диссертационная работа Луговой Лии Александровны на тему «Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается важная научная задача эндокринологии и практической медицины – повышение безопасности статинотерапии у пациентов с компенсированным гипотиреозом.

По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Л.А. Луговой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции от 28.08.2017 № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 –эндокринология.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры эндокринологии Лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 27 от «10» декабря 2018 г.).

Заведующая кафедрой эндокринологии
Лечебного факультета
ФГБОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Демидова Татьяна Юльевна

«18» декабря 2018 г.

Подпись профессора Демидовой Т.Ю. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru, t.y.demidova@gmail.com