

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
Рымар Оксаны Дмитриевны
на диссертационную работу Луговой Лии Александровны
«Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным
гипотиреозом на фоне лечения статинами»,
представляемую на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность исследования. С увеличением возраста отмечается рост атеросклероз-ассоциированных заболеваний, требующих назначения статинов, в том числе и у пациентов с гипотиреозом. Хотя статины хорошо переносятся большинством пациентов, побочные эффекты чаще связаны с жалобами на поражение мышц. Известно, что, недостаточность тиреоидных гормонов оказывает негативное влияние на многие системы организма, в том числе на мышечную ткань, приводя к развитию гипотиреоидной миопатии, которая наблюдается у 30-40% больных гипотиреозом. Гипотиреоз, женский пол являются одними из факторов, которые повышают риск статин-индуцированной миопатии. Таким образом, одним из сложных вопросов современной тиреоидологии является безопасность приема статинов в отношении развития статин-ассоциированного поражения мышц (САПМ) у пациентов с гипотиреозом.

Рассматривая патогенез гипотиреоидной миопатии и САПМ можно найти некоторые схожие механизмы воздействия на мышцы, что наводит на гипотезу о взаимоотягощающем эффекте гипотиреоза и приема статинов. Также о существующей проблеме безопасности статинотерапии у пациентов с гипотиреозом говорят противопоказания к розувастатину в дозе 40 мг. В литературных источниках можно найти разборы клинических случаев развития рабдомиолиза у пациентов принимающих статины, с нелеченым гипотиреозом, однако, на данный момент нет исследований, которые занимались бы напрямую проблемой назначения статинов у пациентов с компенсированным гипотиреозом. Большинство исследований рассматривают гипотиреоз лишь наряду с другими факторами риска, не учитывая при этом особенности течения клинической картины, лабораторных данных.

Таким образом, исследование Луговой Л.А., посвященное изучению связи терапии статинами с частотой и тяжестью поражения мышц у пациентов с компенсированным гипотиреозом является, несомненно, актуальным.

Степень обоснованности научных положений, результатов, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основные положения диссертационной работы Луговой Л.А., выводы и практические рекомендации являются убедительными, поскольку исследования проведены у достаточного количества пациентов: 120 человек. Методология работы, принципы выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клиническому материалу, ее целям и задачам. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован, проведено одномоментное исследование по

оценке клинических и лабораторно-инструментальных данных состояния мышечной системы у пациентов с компенсированным гипотиреозом, принимающих статины, а также изучение качества жизни данной группы пациентов.

Работа выполнена на современном уровне, на сертифицированном оборудовании с использованием объективных клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов. Для оценки клинической симптоматики поражения мышечной ткани использовали валидизированные общепризнанные опросники (болевой опросник Мак-Гилла (McGillPainQuestionnaire - MPQ), краткий опросник боли (BriefPainInventory - BPI), краткий опросник слабости (BriefFatigueInventory - BFI)). Качество жизни пациентов было оценено согласно опроснику MOSSF-36 с характеристикой психического и физического компонентов здоровья. Пациентам, предъявляющим жалобы на мышечную боль, была проведена электронейромиография. Кроме того, все пациенты были генотипированы по гену SLC01B1*5, носительство С-аллеля ассоциировано с повышением риска развития САПМ (по данным литературы). Проведена оценка тириеодной функции, маркеров мышечного поражения и ряда других биохимических параметров, в том числе электролитов крови. Этот широкий спектр обследования позволил автору создать полную картину состояния мышц у исследуемого контингента пациентов. Был произведен количественный подсчет риска САПМ у пациентов с компенсированным гипотиреозом.

Диссертант четко формулирует положения, выносимые на защиту. Результаты, выводы и рекомендации отвечают цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных данных. Автором проведена современная статистическая обработка данных с использованием сравнительного, корреляционного, факторного и ROC анализа.

Научная новизна полученных результатов, выводов и практическая значимость рекомендаций. Исследование проведено на достаточном по объему материале и в полном соответствии с принципами доказательной медицины. Методология работы, принципы выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клиническому материалу, ее целям и задачам.

Впервые осуществлен комплексный подход для определения развития дисфункции мышц у пациентов с компенсированным гипотиреозом на фоне приема статинов, позволяющий определить тактику ведения пациентов с компенсированным гипотиреозом, которым показано назначение статинов. Впервые определен пороговый показатель уровня ТТГ, повышающий вероятность возникновения болезненности мышц, ассоциированной с подъемом КФК, у пациентов при наличии компенсированного гипотиреоза.

Диссидентом впервые проведено количественное вычисление риска САПМ у пациентов с компенсированным гипотиреозом, в результате чего было установлено, что наличие у пациентов компенсированного гипотиреоза

увеличивает риск САПМ в 2,7 раз. Впервые установлена связь мышечных симптомов с повышением маркеров мышечного поражения и носительством С-аллеля гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) у пациентов с гипотиреозом на фоне приема малых и средних доз статинов.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати. Научные работы автора (8 работ, из которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ) в достаточной мере освещают основные положения диссертации. Нужно отметить, что 2 статьи опубликованы в журнале, соответствующем заявленной специальности. Это журнал «Клиническая и экспериментальная тиреоидология».

Оценка содержания диссертации. Диссертация Луговой Л.А. изложена на 155 страницах, состоит из введения, шести глав, выводов и списка литературы. Диссертация написана профессиональным языком, проиллюстрирована 30 таблицами и 9 рисунками. Таблицы и рисунки систематизируют материал и облегчают восприятие проведенных обобщений. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют существующим требованиям к написанию кандидатских диссертаций. Литературный обзор написан хорошим языком и акцентирует внимание на современном состоянии проблемы изучения безопасности приема статинов у пациентов с компенсированным гипотиреозом в отношении развития мышечной дисфункции, прежде всего, на нерешенных вопросах. Имеется подробная схема дизайна исследования. Цель и задачи сформулированы корректно. Диссидентом были использованы высокоинформационные, адекватные цели и задачам работы методы обследования пациентов и статистического анализа. Результаты собственных наблюдений автора изложены в 3 главах, сделанные на их основе выводы и рекомендации логичны и отличаются хорошей аргументацией.

В первой главе изложен обзор литературы, включающий имеющиеся данные о мышечных нарушениях у пациентов с гипотиреозом, о статинах и их побочном действии на скелетную мускулатуру. Автором подробно описываются механизмы влияния обоих процессов на мышцы. Далее приводятся данные относительно случаев возникновения поражений мышц, ассоциированных с приемом статинов, у больных компенсированным гипотиреозом. И, наконец, описывается современное представление о гипотиреозе как о факторе возникновения симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов.

Вторая глава представлена описанием дизайна исследования, а также перечислением материалов и методов, использованных для достижения целей исследования, с соответствующим их описанием. Необходимо отметить широкий спектр используемых методик исследования мышечной ткани на фоне приема статинов (валидизированные опросники, исследование маркеров мышечного поражения, генотипирование, электронейромиография).

В третьей главе автор приводит подробное клиническое описание поражения мышц, результаты используемых стандартизованных опросников боли и слабости, оценку качества жизни и связи симптомов поражения мышечной ткани на некоторые жизненные параметры.

В четвертой главе представлены данные лабораторного, а также инструментального обследования мышечного метаболизма пациентов сформированных групп. Описываются изменения электронейромиографической картины у пациентов исследуемых групп при наличии болевых ощущений. А также в этой главе приводятся данные корреляционного анализа симптомов с такими маркерами мышечного поражения как креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа и миоглобин крови.

В пятой главе автор проводит анализ и оценку связей показателей ТТГ, носительством разных генотипов и аллелей гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) с симптомами, лабораторными и инструментальными показателями поражения мышц.

Глава 6 посвящена обсуждению полученных в исследовании результатов, использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Результаты, выводы и рекомендации отвечают цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных данных. Автором сформулировано 5 выводов. Все они вытекают из существа работы и отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Практические рекомендации конкретны.

Однако, в связи с небольшой выборкой пациентов для генетического анализа, трудно согласиться с утверждением автора, что полученные данные позволяют использовать генотипирование для определения носительства генотипа *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) в неясных случаях САПМ, а также при назначении высоких доз статинов для определения прогноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Практическая значимость полученных результатов. В результате комплексного обследования пациентов выявлены наиболее значимые клинико-лабораторные диагностические признаки поражения мышечной системы у пациентов с компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами. Предложена тактика безопасного применения статинов у пациентов с компенсированным гипотиреозом. Представлены данные, свидетельствующие о необходимости более тщательного мониторинга клинико-лабораторных признаков поражения мышечной ткани у больных гипотиреозом при приеме статинов, в частности КФК, не только до инициации статинотерапии, но и через 3 месяца после приема препарата вне зависимости от наличия мышечных симптомов.

Уровень внедрения результатов исследования. Полученные результаты внедрены в работу ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», ГБУЗ НО «ГКБ № 5», в учебный и лечебный процесс кафедры

эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Основные результаты научно-исследовательской работы, полученные автором, докладывались на межрегиональных, всероссийских, международных конференциях, в частности на XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018 г.), на научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинские этюды» (Н.Новгород, 2018 г.), на XXII Международном кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде» (Н.Новгород, 2018г.), на VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018г.), на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018» (Санкт-Петербург, 2018 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, 2018г.), на Республиканской научно-практической конференции с всероссийским участием «Актуальные вопросы эндокринологии: фокус на сердечно-сосудистые осложнения эндокринных заболеваний» (Казань, 2018г.).

Личное участие автора. Автор непосредственно участвовала в разработке дизайна исследования, постановке цели, задач, организации и проведении исследования, осуществляла анализ отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, осуществляла набор пациентов по теме исследования, проводила анализ первичной документации, статистическую обработку, научный анализ и обобщение полученных данных.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Встречаются отдельные опечатки.

Содержание автореферата. Автореферат отражает полностью основные разделы диссертационного исследования.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Какие статины, с Вашей точки зрения, более предпочтительны для назначения пациенткам с компенсированным гипотиреозом и дислипидемией?
2. На какие симптомы поражения мышц у пациентов с гипотиреозом, принимающих статины, следует обращать внимание в первую очередь?
3. Какова последовательность применение статинов и препаратов L-тирооксина у пациенток с ИБС и впервые выявленным субклиническим гипотиреозом? Вопросы к автору носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Луговой Лии Александровны «Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению влияния терапии статинами на частоту и тяжесть поражения мышц у пациентов с компенсированным гипотиреозом, имеющей значение для развития эндокринологии. По своей актуальности, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений, выводов и рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Рымар Оксана Дмитриевна

Доктор медицинских наук (14.01.02 – эндокринология)

Заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –

филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Ведущий научный сотрудник

Контактная информация:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –

филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б.Богаткова, 175/1
<http://iimed.ru>

телефон: 89137354348

e-mail: ogumar23@gmail.com

На обработку персональных данных согласна.

Подпись

Дата

/О.Д. Рымар

