

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доцента, доктора медицинских наук Волковой  
Анны Ральфовны на диссертационную работу Луговой Лии Александровны  
«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

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Л.А. Луговой посвящена широко распространенному эндокринологическому синдрому – гипотиреозу. Гипотиреоз часто встречается у пациентов старшего возраста. Известно, что гипотиреоз способствует развитию дислипидемии, что нередко требует назначения медикаментозной липидснижающей терапии. Одним из наиболее распространенных и эффективных препаратов данной группы являются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины). В свою очередь, последние не лишены побочных действий, одним из которых является статин-ассоциированное поражение мышц, которое составляет 2/3 всех нежелательных эффектов статинов. В настоящее время все чаще встает вопрос о безопасности применения статинов у пациентов с гипотиреозом. Так, в инструкции к препарату розувастатин можно увидеть противопоказание для применения дозы 40 мг при наличии у пациента гипотиреоза без указания на степень его компенсации. Кроме того, в литературных данных встречаются клинические случаи крайнего состояния статинового поражения мышц - рабдомиолиза, развивающегося у пациентов с недиагностированным ранее гипотиреозом. Однако, в большинстве клинических рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемией не упоминается о гипотиреозе как о факторе риска возникновения симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов. Кроме того, в некоторых исследованиях имеются разные мнения о вкладе гипотиреоза в развитие симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, а в большинстве из этих исследований говорится именно о недиагностированном гипотиреозе. В настоящее время не существует единой тактики ведения пациентов с компенсированным гипотиреозом при назначении им статинов. Это нередко ведет к отказу пациентов от приема статинов. Вследствие этого не проводится первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных сосудистого риска.

Таким образом, диссертационная работа Л.А. Луговой, посвященная изучению клинико-лабораторных особенностей поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами, безусловно, является актуальной.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

О достоверности полученных автором результатов свидетельствует достаточное количество наблюдений, грамотное планирование работы, применение современных методов исследования и данные статистической обработки полученных материалов.

Дизайн и объем исследования полностью соответствовали его цели и поставленным задачам. Всего в ходе исследования было обследовано 120 человек, разделенных на три группы в зависимости от наличия у больных компенсированного гипотиреоза и/или терапии статинами. Основная группа пациентов с гипотиреозом, принимающих статины, сопоставлялась с группами сравнения (пациенты без гипотиреоза, принимающие статины, и пациенты с гипотиреозом, не принимающие статины). Было проведено поперечное исследование, в ходе которого проводилась оценка клинических проявлений со стороны мышечной системы в исследуемых группах больных, оценка тиреоидного статуса, оценка маркеров мышечного поражения и других лабораторных параметров, данных электронейромиографии, а также генотипирования (определение полиморфизма гена *SLCO1B1\*5*). Таким образом, методически корректный подход к формированию групп и планирование исследования позволяли решить ряд важных задач. Были изучены особенности клинической картины поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами. Было определено влияние терапии статинами на изменение лабораторных показателей мышечного метаболизма и на электронейромиографическую картину у больных компенсированным гипотиреозом. Благодаря использованию генотипирования определена взаимосвязь наличия С-аллеля гена *SLCO1B1\*5* с симптомами и лабораторно-инструментальными признаками мышечного поражения. По результатам исследования, показано влияние степени компенсации тиреоидного статуса на возникновение нарушений со стороны мышечной ткани у больных гипотиреозом. Впервые в России и в мире был проведен анализ риска развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов у больных компенсированным гипотиреозом. Было показано, что у больных с компенсированным гипотиреозом на фоне приема статинов риска развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов увеличивается в 2,7 раз. В исследовании подробно описана клиническая

характеристика мышечного поражения у больных компенсированным гипотиреозом, принимающих статины. Доказана взаимосвязь мышечной боли с маркерами мышечного поражения. Определен уровень тиреотропного гормона, при котором увеличивается вероятность развития мышечных нарушений у больных гипотиреозом. Таким образом, научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений.

Подготовка, статистический анализ и интерпретация данных были проведены с использованием современных методов обработки информации и с применением адекватных поставленным задачам статистических подходов.

### **Значимость результатов работы для науки и практики, рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Теоретическая и практическая значимость работы Л.А. Луговой определяется актуальностью темы исследования, качеством и объемом выполненной работы, новизной полученных данных.

Результаты работы значительно расширяют и углубляют знания о клинико-лабораторных особенностях поражения мышц у больных гипотиреозом на фоне лечения статинами. Полученные в ходе исследования данные вносят весомый вклад в развитие отечественной тиреоидологии и эндокринологии в целом.

Результаты исследования легли в основу практических рекомендаций, которые представляются важными для практикующих эндокринологов, кардиологов и врачей других специальностей.

На основании полученных результатов и сделанных выводов автором разработаны алгоритмы ведения пациентов с компенсированным гипотиреозом, нуждающихся в назначении статинов, сформулированы новые показания к проведению заместительной терапии. Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей-эндокринологов в поликлиниках и в специализированных отделениях стационаров, а также в преподавании курса тиреоидологии в системе последипломного образования.

### **Структура, степень завершенности диссертации и качество выполнения**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 155 страницах, проиллюстрирована 30 таблицами и 9 рисунками, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В диссертации Луговой Л.А. четко сформулированы цели и задачи исследования. Методический уровень высокий. Положения, выносимые на защиту корректно

сформулированы, обоснованы, имеют несомненную теоретическую и практическую значимость.

Введение содержит подробное изложение обозначенной проблемы.

Глава 1 является обзором литературы. Автор подробно описывает клинические особенности гипотиреоза и гипотиреоидной миопатии, нежелательные эффекты статинов на мышечную ткань, данные о распространенности поражений мышц, ассоциированных с приемом статинов, у больных гипотиреозом. Автор хорошо знает изучаемую тематику, грамотно и логично излагает материал.

В главе 2 приводится описание материалов и методов, статистической обработки данных, дизайна исследования с подробным описанием критериев включения и исключения, а также содержит клиническую характеристику исследуемых групп. Обращает внимание адекватность выбранных лабораторных и инструментальных методов исследования. Используются современные методики статистической обработки полученных данных.

Глава 3 посвящена подробному изучению клинической характеристики жалоб, предъявляемых пациентами трех сформированных групп. Приводится сравнительная характеристика симптоматики, а также анализ качества жизни пациентов, имеющих гипотиреоз и принимающих статины.

Глава 4 содержит описание результатов лабораторного и инструментального обследований пациентов. Выявлены более высокие значения мышечных ферментов у пациентов, принимающих статины на фоне гипотиреоза. Показано наличие прямой связи боли с маркерами мышечного поражения в основной группе пациентов (гипотиреоз+статины). Также приводятся результаты электронейромиографии, проведенной пациентам, предъявляющим жалобы на мышечную боль.

В главе 5 автор рассматривает влияние гипотиреоза и полиморфизма гена *SLCO1B1\*5* на развитие симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, а также производит расчет риска симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов при наличии у пациентов гипотиреоза.

Глава 6 – обсуждение полученных результатов, включает анализ собственных результатов и сравнение их с имеющимися литературными данными.

По материалам диссертации имеется 8 публикаций, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Опубликованные работы отражают основные положения диссертации. Результаты исследования были доложены на эндокринологических конгрессах и конференциях всероссийского и международного уровнях.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает цель и задачи исследования, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии предлагаю обсудить с автором следующие вопросы:

1. Показано ли определение уровня тиреотропного гормона во всех случаях назначения статинов?
2. Были ли пациенты, у которых небольшие дозы статинов вызвали выраженные побочные реакции со стороны мышечной системы? Приходилось ли отменять статины и каким пациентам?

### **Заключение**

Диссертационная работа Луговой Лии Александровны «Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами» обладает несомненной научной новизной. Дизайн исследования и использованные методы логичны и адекватны поставленным задачам. Научные положения, выносимые автором в диссертационной работе, обоснованы полностью. Сформулированные в диссертации выводы, научные положения, практические рекомендации хорошо аргументированы и логично вытекают из материалов исследования. Сделанные выводы полностью соответствуют поставленным автором задачам. В работе решается важная и актуальная задача для практического здравоохранения – безопасное назначение статинов пациентам, имеющим компенсированный гипотиреоз.

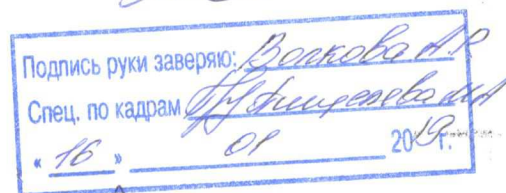
По актуальности, методическим подходам, научной новизне, теоретической и практической значимости, высокому методическому уровню диссертация Луговой Лии Александровны «Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Стронгина Леонида Григорьевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи исследования оценки влияния терапии статинами на частоту и тяжесть поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого «О порядке присуждения ученых степеней», с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертантам на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а соискатель, Луговая Лия Александровна, заслуживает присуждения  
искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 –  
эндокринология.

Профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и  
функциональной диагностики с клиникой  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,  
д.м.н., доцент

Волкова А.Р.

Подпись д.м.н., доцента Волковой А.Р. заверяю  
Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,  
академик РАН, д.м.н., профессор



Полушин Ю.С.

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, телефон: 8(812)  
338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru. Web-сайт: http://www.1spbgmu.ru/