ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Марковой Татьяны Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующей эндокринологическим отделением Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертационную работу Старостиной Евгении Александровны на тему: «Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с COVID-19, получавших генно-инженерную терапию», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации:

В 2020 году новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризующаяся высокой скоростью распространения и высокой смертностью, была объявлена пандемией. Несмотря на то, что основной мишенью вируса являются альвеолярные клетки 2-го типа легких, имеется достаточное количество данных об экстралегочном распространении SARS-CoV-2 и мультиорганном поражении при коронавирусной инфекции, в том числе органов эндокринной системы. Высокая распространенность COVID-19 в популяции обуславливает актуальность исследований, направленных на изучение патогенеза и особенностей нарушений функции щитовидной железы вследствие инфицирования SARS-CoV-2.

Научное исследование Евгении Александровны Старостиной посвящено решению важной для клинической медицины проблемы, касающейся изучению особенностей тиреопатий, возникающих вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), варьирующих в зависимости от выбранной стратегии терапии цитокинового шторма, а также изучению аспектов адаптации самой щитовидной железы к новой инфекции.

В связи с этим, изучение механизмов повреждения щитовидной железы, приводящие к нарушению функции органа, а также оценка непосредственных и отдаленных влияний терапии тоцилизумабом на щитовидную железу представляются очень актуальными.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы обусловлена широким спектром современных методик, использованных для выполнения задач исследования.

К преимуществам работы следует отнести динамическую оценку функции щитовидной железы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, которая позволила впервые в мире установить, что частота развития гипотиреоза вследствие аутоиммунного тиреоидита у пациентов, перенесших COVID-19, не просто высока, а превышает популяционную.

Помимо традиционных клинических и лабораторных методов обследования пациентов, в работе Е.А.Старостиной было выполнено исследование уровней 27 сигнальных молекул (цитокинов и хемокинов) в сыворотке крови пациентов, как в остром периоде COVID-19, так и через 6 месяцев, с помощью технологии проточного мультиплексного иммуноанализа. Так, установлена взаимосвязь гиперпродукции провоспалительных цитокинов и снижения функции щитовидной железы у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19.

Старостиной Е.А. получены новые данные о влиянии терапии тоцилизумабом на снижение уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IP-10 и MCP-1, играющих регуляторную роль в развитии аутоиммунных процессов и дисфункции щитовидной железы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационная работа Старостиной Е.А. имеет неоспоримую теоретическую значимость. Детально изучены эпидемиологические и клинические характеристики тиреопатий, как в остром периоде COVID-19, так и через 6 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2.

Разработан алгоритм динамического наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, включающий конкретные сроки контроля тиреотропного гормона в остром и

отсроченном периодах заболевания. В работе представлено новое уникальное нарушение функции щитовидной железы, выявленное в остром периоде инфекционного заболевания, которое названо SARS-CoV-2-атипичным тиреоидитом. В исследовании описаны распространенность и клинические особенности данного состояния. Установлено, что частота развития тиреотоксикоза в остром периоде заболевания составила 4%. У пациентов с низкими уровнями тиреотропного гормона наблюдались нормальные или повышенные значения тиреоидных гормонов, что свидетельствует о развитии тиреотоксикоза вследствие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, а не синдрома эутиреоидной патологии, при котором снижение тиреотропного гормона следует за снижением трийодтиронина и тироксина. Однако, стоит отметить, что в данной работе не проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы в острой фазе заболевания для окончательного установления диагноза.

В работе представлено отрезное значение уровня Т4св. < 13,78 пмоль/л в остром периоде болезни COVID-19, которое может быть использовано в качестве благоприятного прогностического маркера, свидетельствующего о низком риске развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы после перенесенной новой коронавирусной болезни в течение 6 месяцев после COVID-19 с вероятностью 97%.

В ходе ознакомления с диссертационной работой выявлены недочеты в виде стилистических неточностей, принципиальных замечаний по работе нет.

В рамках дискуссии целесообразно обсудить несколько вопросов:

1. Вами выделяется новая нозологическая форма тиреопатий: SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит, однако не было проведено УЗИ щитовидной железы, какие Вы предполагаете возможные изменения структуры щитовидной железы в остром периоде COVID-19, которые могут проявиться на УЗИ щитовидной железы, есть ли показания к данному исследованию в острый период COVID-19 для подтверждения диагноза?
2. Можно ли считать, что, если у пациента в остром периоде COVID-19 уровень Т4св. > 13,78 пмоль/л, то это будет показанием для назначения тоцилизумаба в том числе и с целью предотвращения развития тиреоидита?

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций диссертационного исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточной по объему обследованной выборкой пациентов и полученным объемом данных клинико-лабораторных исследований с применением современного оборудования. Достоверность исследования подтверждается корректной статистической обработкой материала с использованием современных методик статистического анализа.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Старостиной Е.А. изложена на 124 страницах машинописного текста. Структурирована по традиционному плану в соответствии с ГОСТ и требованиями ВАК Российской Федерации, включает введение, обзор литературы по изучаемой проблеме, главы с описанием материалов и методов исследования, результатами собственных исследований и их обсуждений, выводами и практическими рекомендациями, заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий 223 источника литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 21 таблицей и 14 рисунками.

В главе "Введение" раскрывается актуальность темы, четко формулируются цели и задачи исследования. В главе I "Обзор литературы" представлен обширный анализ возможных патогенетических механизмов и клинических особенностей тиреопатий при COVID-19. Обзор литературы создает прочную теоретическую основу для работы. Глава II "Материалы и методы" представляет детальную методологию и характеристику используемых лабораторных и инструментальных методов диагностики. В главе III «Результаты собственных исследований» достаточно подробно отражены все этапы проведенного диссертационного исследования. Представлено описание распространенности и клинических характеристик тиреопатий у пациентов с COVID-19, как в остром периоде болезни, так и в периоде реконвалесценции после COVID-19. Проведен анализ взаимосвязи дисфункции щитовидной железы и гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Особое внимание уделено анализу взаимосвязи применения биологической терапии с последующим снижением провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. В главе «Обсуждение» автор приводит подробный анализ

полученных результатов и их сравнение с другими научными данными. Выводы диссертационного исследования отражают основные положения и полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Практические рекомендации, представленные в работе Старостиной Е.А., выделяются конкретностью, научной обоснованностью и четкостью формулировок. Предоставляют собой четкий алгоритм действий, что делает возможным внедрение результатов исследования в медицинскую практику.

Объем и структура диссертационной работы соответствуют всем необходимым требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий ВАК.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на 4-х научно-практических конференциях, в том числе 2-х с международным участием и 2-х международных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Старостиной Е.А. соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены актуальность проблемы, цель, задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Старостиной Е.А. выполнена на актуальную тему, результаты обладают научной новизной, выводы и рекомендации значимы для развития эндокринологии.

Таким образом, диссертация Старостиной Е.А. на тему «Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с COVID-19, получавших генно-

инженерную терапию», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по своим актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов, а ее автор, Старостина Евгения Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры эндокринологии и диабетологии
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
заведующей эндокринологическим отделением ГКБ №52
/_____ _____/ Маркова Т.Н.

Согласна на обработку моих персональных данных
«13» ноября 2023 г. /_____ _____/ Маркова Т.Н.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Марковой Т.Н. заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
Васюк Ю.А.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России).
Адрес: 1127006, Российская Федерация, город Москва, улица Долгоруковская, дом 4
Телефон: +7 (495) 609-67-00
E-mail: msmsu@msmsu.ru
Web-сайт: https://www.msmsu.ru/