

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шепелькевич Аллы Петровны на диссертацию Рожко Валентина Александровича «Аутоиммунный тиреоидит: клинико-лабораторные характеристики и организационные мероприятия», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение

В соответствии с решением Совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при Белорусском государственном медицинском университете от 13.03.2024 года мною, доктором медицинских наук, профессором Шепелькевич Аллой Петровной, изучены материалы диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и автореферата по теме диссертации «Аутоиммунный тиреоидит: клинико-лабораторные характеристики и организационные мероприятия», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение Рожко Валентина Александровича.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли наук

Диссертация Рожко В.А. «Аутоиммунный тиреоидит: клинико-лабораторные характеристики и организационные мероприятия» по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования соответствует специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.02.03 - общественное здоровье и здравоохранение и отрасли «медицинские науки» и профилю Совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при Белорусском государственном медицинском университете.

Актуальность темы диссертации

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является полиэтиологичным заболеванием, в основе развития которого существенное место занимает воздействие факторов окружающей среды, генетическая предрасположенность и нарушение иммунной регуляции. В экологически неблагоприятных регионах наиболее обсуждаема роль радиационного фактора и йодной обеспеченности в развитии АИТ.

Клинически пациенты с АИТ рассматриваются в качестве группы риска развития первичного гипотиреоза, в тоже время, активно дискутируется возможная связь АИТ с раком щитовидной и молочной желез. Учитывая особенности пролиферации тиреоцитов с образованием тяжелей или сосочковых структур, ряд авторов относят пациентов с АИТ к группе повышенного риска малигнизации.

Кроме того, наличие генетической предрасположенности, колебаний тиреоидного статуса, аутоиммунных нарушений, обуславливает роль АИТ в качестве триггера других аутоиммунных процессов.

Данные о распространенности АИТ до настоящего времени противоречивы, поскольку основное внимание эпидемиологических исследований посвящено первичному гипотиреозу, как основному клиническому исходу АИТ. В то же время, данные по распространённости АИТ варьируют от 3 до 20% в различных странах мира.

Отмечается тенденция к увеличению частоты выявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, особенно в экологически неблагоприятных регионах, что обусловлено не только истинным ростом числа пациентов с АИТ, но и особенностями диагностических подходов. Прежде всего, различий в клинико-лабораторных и сонографических признаков АИТ, гипердиагностики субклинических вариантов. В Республике Беларусь, по данным официальной статистики за 2017 год, первичная заболеваемость АИТ составила 58 случаев на 100 тыс. населения, и на ее долю приходилось более 40% случаев в структуре тиреоидной патологии.

Манифестация ПГТ и колебаний тиреоидного статуса на фоне АИТ ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой патологии, репродуктивными нарушениями, негативными исходами беременности. Следует так же отметить, что значения ТТГ в сыворотке крови в верхней части референсного интервала, могут быть связаны с неблагоприятными исходами беременности.

Таким образом, высокая распространенность АИТ, его клиническое многообразие, а также ассоциация с другими аутоиммунными и неиммунными заболеваниями, повышение рисков осложнений или негативных исходов беременности – определяют медико-социальную значимость данного заболевания и целесообразность совершенствования его ранней диагностики.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Поведено популяционно-эпидемиологическое исследование уровней первичной заболеваемости АИТ населения Республики Беларусь в период за 1997-2017 гг. В результате сравнительного анализа полученных уровней заболеваемости АИТ между областями выявлены значимые различия.

В результате проведенных исследований выявлен рост заболеваемости АИТ в 1,6 раза (1997 г. – $35,1 \pm 0,59\%$; 2017 г. – $57,7 \pm 0,78\%$) в Брестской, Гродненской, Минской областях и г. Минска. В Витебской и Гомельской областях наблюдалось снижение уровня заболеваемости АИТ (в 4,4 и 1,6 раза соответственно), в то же время не получено значимых колебаний показателя в Могилевской области (1997 г. – $32,8 \pm 1,63\%$; 2017 г. – $29,4 \pm 1,66\%$). Полученные данные потенциально свидетельствуют о различных организационных подходах к выявлению заболевания у взрослого и детского населения, в том числе компетенции специалистов.

На основании анализа клинико-лабораторных характеристик АИТ у лиц, состоящих на учете в Госрегистре, которым проводился скрининг заболеваний ЩЖ определены следующие прогностические критерии вероятного развития

первичного гипотиреоза: одновременное наличие диагностического уровня АТ/ТПО и сниженной экзогенности ЩЖ является фактором риска формирования первичного гипотиреоза и увеличивает вероятность его развития в 12,8 раз при уровне АТ/ТПО – 29,9 МЕ/л и выше. Доказано, что вероятность развития ПГТ у женщин в возрасте 25–34 года при длительности АИТ пять лет и более возрастает в 20 раз.

В тоже время не установлено связи первичной заболеваемости АИТ с радиационным фактором.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм выявления и диспансеризации групп повышенного риска развития АИТ с вероятным формированием ПГТ, обоснованы организационные мероприятия по раннему выявлению пациентов с АИТ.

Таким образом, научные результаты, выносимые на защиту, получены впервые в Республике Беларусь и обладают достаточной степенью новизны.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 42 рисунками. Имеет традиционное строение. Состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, основной части, включающей 3 главы с результатами исследований, заключения с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по практическому их использованию, библиографического списка и приложений. Список использованных источников включает библиографический список и список публикаций соискателя ученой степени, которые содержат 246 источников, в том числе 98 русскоязычных, 148 иностранных.

Автором использованы материалы Государственного регистра лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, других радиационных аварий, обладающие достаточной репрезентативностью для достижения статистической и экспериментальной значимости результатов. В работе использованы современные клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Структура диссертации и дизайн исследования отвечает поставленным задачам и целям.

Научные положения, выносимые на защиту, логически вытекают из полученных результатов и базируются на объективном анализе с учетом имеющихся современных научных сведений. Выводы, представленные в диссертации, обоснованы и вытекают из полученных результатов. Поставленные цель и задачи исследования выполнены в полном объеме.

Таким образом, применение современных методов клинической, лабораторно-инструментальной диагностики и статистического анализа полученных данных, подтверждают достоверность полученных результатов и обоснованность выносимых на защиту положений и рекомендаций по

практическому использованию. Работа является завершенным научным квалификационным исследованием.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190 (медицина и фармацевтика). Проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет» в рамках научно-исследовательских работ: «Инновационные технологии формирования здоровья и благополучия населения в сфере общественного здравоохранения» (№ ГР 20161609 от 18.05.2016 г., срок выполнения 2016–2021 гг.) и в рамках Государственной программы по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2011–2015 годы и на период до 2020 года (функционирование Государственного регистра лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, других радиационных аварий; «Оценка микроэлементного статуса населения с патологией щитовидной железы, пострадавшего от аварии на Чернобыльской АЭС» (№ ГР 20201737 от 22.10.2020 г., срок выполнения 15.06.2020–31.12.2020 гг.)).

Научная значимость полученных результатов заключается в разработке и обосновании мер, направленных на совершенствование медицинских и организационных мероприятий по раннему выявлению пациентов с АИТ, а также разработке алгоритма раннего выявления и диспансеризации лиц с вероятным развитием АИТ и ПГТ.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунного тиреоидита и первичного гипотиреоза у женщин» (регистрационный номер 079-0820 от 26.08.2020 г.), включающие практические аспекты диссертационного исследования: разработан алгоритм раннего выявления и диспансеризации женщин (25–34 года), которые являются группой повышенного риска развития АИТ с вероятным развитием первичным гипотиреозом. Вероятность развития первичного гипотиреоза у лиц женского пола в возрастной группе 25–29 лет при длительности протекания аутоиммунного тиреоидита 5 и более лет возрастает более чем в 20 раз.

Полученные результаты явились основанием разработки приказа ГУЗО Гомельского областного исполнительного комитета № 1620 от 15.12.2023 г. и ГУ «РНЦ РМиЭЧ» №1091 от 13.12.2023 «О совершенствовании организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и медицинскому наблюдению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и первичным гипотиреозом».

Полученные результаты в совокупности вносят существенный вклад в решение важной научно-практической и социально-экономической задачи здравоохранения – совершенствование организационных и медицинских мероприятий по раннему выявлению пациентов с АИТ.

Практическая значимость работы обусловлена возможностью применения предложенного алгоритма в организациях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях у женщины в возрасте 25–34 года с АИТ и вероятным развитием первичного гипотиреоза. Результаты исследования могут быть применены в учебном процессе в медицинских вузах и учреждениях последипломного образования системы здравоохранения.

Полнота опубликованных основных положений, результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 16 научных работах: 8 статей (6,33 авторских листа), соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (в том числе 1 – в журнале СНГ), 1 публикация в сборнике материалов конференции, 7 тезисов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

Основные положения диссертации и полученные результаты доложены на: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Белорусский эндокринологический форум: современные лечебно-диагностические технологии в клинической практике», 3–4 октября 2019 г., Гомель; областной научно-практической конференции «Проблемные вопросы общеврачебной практики», 18.12.2019 г., Гомель; областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрической помощи на первичном звене», 22.01.2020 г., Гомель; областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы общеврачебной практики», 26.02.2020г., Брест; международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», 19.06.2020г., Гомель; пятнадцатой Евразийской научной конференции «Факторы риска, популяционное здоровье в гигиенической донозологической диагностике», 15.05.2020г., Санкт-Петербург; международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», 27.10.2023г., Гомель; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы», 24.11.2023г., Минск.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Рожко В.А. «Аутоиммунный тиреоидит: клинико-лабораторные характеристики и организационные мероприятия» оформлена с

учетом предъявляемых требований, согласно пункта 26 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 17.11.2004 в редакции Указа 02.06.2022 № 190.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения, выносимые на защиту, и оформлен в соответствии с требованиями, установленными ВАК Республики Беларусь.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором самостоятельно и отражены в научных публикациях. Научное исследование выполнено на достаточном материале, а профессиональная и научная подготовка соискателя позволила достичь поставленной в исследовании цели. Диссертационная работа Рожко В. А. свидетельствует о том, что автор умеет правильно планировать и проводить научные исследования, самостоятельно анализировать полученные результаты и данные литературы, грамотно обосновывать и формулировать выводы и заключения.

Научные положения, вынесенные на защиту Рожко В. А., в доложены на конференциях, в том числе и зарубежных, а также опубликованы в научных изданиях. Диссертант хорошо ориентируется в современном состоянии проблемы, публикациях по тематике научного исследования.

Таким образом, научная квалификация Рожко В.А. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

В тоже время, имеется ряд замечаний по диссертационной работе.

1. Согласно клиническим протоколам, утвержденным в Республике Беларусь по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы используются термины «тиреоидит», «гипотиреоз». Поясните, почему в диссертационном исследовании используется термины «тиреоидит», «гипотироз».

2. Поясните вашу гипотезу об отсутствии значимого влияния радиационного фактора на формирование уровня первичной заболеваемости АИТ.

3. Имелись ли различия в уровне заболеваемости АИТ в период до и после ликвидации йододефицита в Республике Беларусь?

4. Имелись ли различия в уровне заболеваемости АИТ в сельской местности и городах в Республике Беларусь?

5. Учитывая анализ обширного материала Госрегистра, были ли получены особенности манифестации первичного гипотиреоз у мужчин молодого возраста и у лиц старше 45 лет?

6. Имеются ли данные о распространённости других аутоиммунных заболеваний и онкопатологии у обследованных пациентов с АИТ?

Замечания не носят принципиальный характер, не умаляют научную и практическую значимость выполненного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационное исследование Рожко Валентина Александровича «Аутоиммунный тиреоидит: клинико-лабораторные характеристики и организационные мероприятия» является завершённой, самостоятельно выполненной научной работой, в которой на основании проведенных исследований сформулированы и обоснованы важные научные положения и решена научно-практическая задача, что имеет существенное значение для совершенствования организации оказания медицинской помощи пациентам с аутоиммунным тиреоидитом.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. п. 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 в редакции Указа Президента Республики Беларусь № 561 от 01.12.2011, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени за:

- выявление роста уровней первичной заболеваемости АИТ у населения Республики Беларусь ($R^2=0,78$) в 1,6 раза (1997 г. – $35,1 \pm 0,59\text{‰}$; 2017 г. – $57,7 \pm 0,78\text{‰}$), на основании полученных результатов проведенного популяционно-эпидемиологического исследования (за период 1997–2017 гг.). Установлено увеличение роста в Брестской, Гродненской, Минской областях и г. Минска. В Витебской и Гомельской областях наблюдалось снижение заболеваемости (в 4,4 и 1,6 раза соответственно), и стабильный показатель в Могилевском регионе (1997 г. – $32,8 \pm 1,63\text{‰}$; 2017 г. – $29,4 \pm 1,66\text{‰}$), что отражает разные организационные подходы к верификации заболевания у взрослого населения и уровень компетенции специалистов;

- установление данных, свидетельствующих об отсутствии значимого влияния радиационного фактора на формирование уровня первичной заболеваемости АИТ;

- подтверждение факторов риска формирования первичного гипотиреоза в виде одновременного наличия диагностического уровня АТ/ТПО и сниженной экзогенности ЩЖ, а также увеличения вероятности его развития в 12,8 (95%ДИ 5,19-31,61) раз при уровне АТ/ТПО – 29,9 МЕ/л и выше; доказательство вероятности развития ПГТ у лиц женского пола в возрастной группе 25–34 года (группа риска) при длительности АИТ пять лет и более возрастает в 20 раз;

– разработку алгоритма раннего выявления и диспансеризации групп лиц повышенного риска развития АИТ с вероятным формированием ПГТ, обоснование организационных мероприятий по раннему выявлению пациентов с АИТ.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры эндокринологии УО
«Белорусский государственный
медицинский университет», доктор
медицинских наук, профессор

А. П. Шепелькевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шепелькевич А. П.
удостоверяю

