

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Паниевой Натальи Ювенальевны на тему
«Применение гипокси-гиперокситерапии у гипертензивных больных
гипотиреозом», представленную к защите на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 –
внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Гипотиреоз за последние 30 лет стал доминирующим заболеванием современной эндокринологии, особенно среди женщин среднего и старшего возрастных категорий. При этом в клинической практике встречаются как клинически явные формы заболевания с классическими проявлениями, так и мало и даже бессимптомные варианты. Считается, что одним из главных состояний, проводящих к утрате функционально активной площади щитовидной железы является хронические аутоиммунные тиреоидиты.

Одним из таких заболеваний, тесно ассоциированным с первичным гипотиреозом, является артериальная гипертензия (АГ). В подавляющем большинстве случаев характер гипертензивного синдрома при гипотиреозе является первичным (эссенциальным). В этом случае гипотиреоз во времени наслаивается на исходно имеющуюся гипертоническую болезнь, усугубляя/утяжеляя течение последней. Вторая категория пациентов характеризуется возникновением гипертензивного синдрома вторично, уже на фоне уже развившегося малоклинического или классического гипотиреоза.

Патогенетические механизмы формирования АГ при гипотиреозе зачастую рассматриваются посредством механического переноса классических знаний об эссенциальной гипертензии на данную сочетанную патологию, что во многом не соответствует действительности. Это обусловлено развитием своих, специфических, свойственных только данной гипертензивно-тироидной патологии проявлений. До настоящего

времени такие механизмы остаются мало известными, а назначение антигипертензивной терапии осуществляется по общепринятым, часто эмпирическим принципам лечения эссенциальной гипертензии. Именно решению этих двух задач и посвящена диссертационная работа диссертантки.

Поэтому тема диссертационного исследования Паниевой Н.Ю. является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку посвящена изучению механизмов формирования гипертензивно-тироидной синтропии, выяснению особенностей клинического течения, разработке немедикаментозных и адаптации медикаментозных направлений ее лечения, изучению качества жизни и прогноза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором убедительно сформулирована цель исследования. На основании изучения комплекса базовых патогенетических механизмов, предикторов развития, современных методов диагностики, автору удалось изучить динамику кардиальных и тироидных проявлений, обосновать и доказать целесообразность и оценить эффективность длительного применения курсового лечения с использованием сеансов гипоксигиперокситерапии (ГГТ) как компонента комплексной лечебной программы, установить влияние такой терапии на параметры качества жизни.

Диссертант сформулировал 6 задач исследования. Для их решения соискателем использован комплексный набор современных исследований, среди которых клинические, инструментальные, прогностические, социологические и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на достаточной клинической выборке больных. Целью первого этапа исследования явилась оценка частоты кардиоваскулярной патологии у

больных гипотиреозом. Для этого проспективно и ретроспективно (по результатам базы данных и анализа архивного материала) выполнен анализ исследований сердечно-сосудистой системы у 326 больных первичным гипотиреозом. Как оказалось, наиболее частой была АГ (29,1%), на 2-м месте фибрилляция предсердий (13,8%), на 3-м – постинфарктный кардиосклероз (11,3%). На втором этапе из общего количества больных гипотиреозом, в проект были включены 95 (29,1%) гипертензивных больных первичным гипотиреозом в возрасте от 30 до 65 лет. Критериями включения в исследование были: среднетяжелое течение гипотиреоза, «манифестный» гипотиреоз, гипотиреоз как следствие/исход хронического аутоиммунного тиреоидита, АГ 1-2 стадии и 1-2 степени, развившаяся во времени уже после дебюта гипотиреоза, письменное согласие на добровольное участие в проекте. Критерии исключения – возраст до 30 и старше 65 лет, тяжелое течение микседемы, послеоперационный (вторичный) гипотиреоз, рак щитовидной железы, микседематозное сердце (микседематозная кардиопатия), АГ 3 стадии, симптоматический характер гипертензии, непереносимость компонентов лечебной программы, сахарный диабет. На третьем этапе оценивали результаты 5 летнего лечения.

Продолжительность гипертензивного анамнеза отставала от тиреоидного, из чего следует, что развитие АГ было у данных больных вторичным, индуцированным гипотиреозом.

Методом случайной выборки пациенты разделены на две однотипные группы наблюдения, статистически гомогенные по полу ($\chi^2=0,4$, $p=0,66$), возрасту ($t=1,8$, $p=0,41$), длительности гипертензивного ($t=0,8$, $p=0,85$) и тиреоидного ($t=2,3$, $p=0,14$) синдромов и тяжести их проявлений, первая из которых ($n=48$) получала только стандартную терапию (тироксин, ингибитор АПФ/сартан, продленный антагонист кальция, статины, антиагрегант).

Вторая группа ($n=47$) дополнительно к такому же самому

медикаментозному лечению получала 10-ти дневные сеансы ГГТ (гипоксигипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия. Дозировки тиреозамещающих препаратов, а также антигипертензивных средств и их комбинаций корректировали исходя из меняющейся клинической и лабораторной ситуации.

Далее целесообразно кратко охарактеризовать разделы диссертационной работы.

Обзор литературы изложен лаконичным научным языком. Он содержит 6 подразделов. В подразделе 1.1 изложены вопросы распространенности дисфункции щитовидной железы как глобальной проблемы. В подразделе 1.2 представлены патогенетические механизмы воздействия тиреоидных гормонов на сердце и артериальное давление. Подраздел 1.3 посвящен вопросам влияния гормонов щитовидной железы на обменные процессы. В подразделе 1.4 изложена взаимосвязь дисфункции щитовидной железы с сердечно-сосудистыми проблемами. В подразделе 1.5 описана роль гипергомоцистеинемии в механизмах формирования кардиальной патологии при первичном гипотиреозе. В подразделе 1.6 изложены вопросы лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии у больных гипотиреозом.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 изложена подробная характеристика пациентов, критерии включения/исключения, рандомизация в группы наблюдения (рисунок 2.1), описаны критерии постановки диагноза. В качестве контроля использованы показатели у практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Автором представлены этапы исследования, их цели и назначение. Приведена подробная характеристика базисной патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема и длительности. Рассмотрены вопросы безопасности лечения. В начале подраздела 2.2 приведена детальная характеристика методов исследования и лечения с указанием

лечебно-диагностической аппаратуры. Все методы исследования современные и адекватны поставленным задачам. В этом же подразделе представлены критерии анализа эффективности лечения, оценивания качества жизни и статистические методы.

Раздел 3 посвящен особенностям течения гипертензивного и тиреоидного синдромов у больных с сочетанной гипертензивно-тиреоидной патологией. В первом подразделе освещены вопросы клинического проявлений гипертензивного синдрома. Здесь скрупулёзно охарактеризованы жалобы, ЭКГ-нарушения, изменения эхокардиографической картины сердца, нарушения ритма сердца, описаны результаты суточного мониторирования давления, приведены значения общего периферического сосудистого сопротивления, объемов циркулирующей крови и плазмы, проанализированы маркеры эндотелиальной функции артерий. Весьма интересным является рассмотрение вопроса происхождения диастолической дисфункции. Весьма необычным для таких работ является рассмотрение вопроса, касающегося стенозирующего атеросклероза артерий шеи и толщины интима-медии наряду с представленными метаболическими параметрами. Детально описаны концентрации гормонов (ренина, альдостерона, адреналина, норадреналина) и электролитов крови. Во втором подразделе описаны клинические, лабораторные, ультразвуковые проявления сочетанной гипертензивно-гипотиреоидной синтропии.

Раздел 4 содержит результаты изучения гомоцистеина, фолатов, витаминов группы В и размеров и формы эритроцитов периферической крови у данной категории больных. Последнее является довольно неожиданным направлением исследований Паниевой Н.Ю., поскольку причины развития анемического синдрома у такой категории больных до настоящего времени остаются во многом не известными.

Раздел 5 содержит динамику клинико-функциональных изменений в процессе длительного периода наблюдения на фоне использования двух

режимов лечения (только медикаментозного и аналогичного, но с сеансами ГГТ). Важным является тот момент, что автор практически после каждой таблицы дает клиническое или патогенетическое пояснение/трактовку изменений показателей. В данном разделе автор детально охарактеризовала изменения большого количества клинических, лабораторных, инструментальных параметров на фоне динамического наблюдения.

Раздел 6 посвящен оценке эффективности терапии, качеству жизни больных АГ и первичным гипотиреозом. Он состоит из 2-х подразделов. Подраздел 6.1 содержит анализ эффективности лечения на основании разработанных критериев оценивания. Важным представляются результаты анализа влияния разных компонентов лечебной программы на эффективность 12-ти месячного лечения. Рассмотрены ошибки проведения тиреозамещающего лечения. Подраздел 6.2 содержит анализ качества жизни на фоне двух режимов терапии.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов.

Выводы диссертации Паниевой Н.Ю. компактные. Они содержат цифровые доказательства, полученные в ходе проведения анализа и являются логичным завершением исследования и обоснования целесообразности использования в качестве компонентов комплексной программы сеансов ГГТ, а также доказательству их эффективности и безопасности при длительном использовании.

Практические рекомендации конкретные, простые, воспроизводимые в реальной клинической практике. Они содержат информацию не только о методике и параметрах выполнения ГГТ, но и вопросы тактики ведения пациентов, и вопросы, касающиеся предпочтению отдельных антигипертензивных классов, использование которых и было обосновано в данной диссертационной работе.

Список литературных источников емкий. Он содержит основные русскоязычные и иностранные ссылки преимущественно за последние 5-7 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Паниевой Н.Ю., базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Впервые детализирована частота кардиоваскулярной патологии у больных первичным гипотиреозом. Впервые проведен детальный анализ клинического течения гипертензивного и тироидного синдромов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом. Впервые оценено изменение метаболических, гормональных (рениновых, ангиотензиновых, альдостероновых, адреналовых), электролитных и эндотелиальных параметров у гипертензивных больных первичным гипотиреозом. Впервые изучен гомоцистеиновый и фолатный баланс у гипертензивных больных первичным гипотиреозом. Впервые оценена эффективность лечения (только медикаментозная и аналогичная, но с сеансами ГГТ), качество

жизни и проанализированы причины смерти за 5-ти летний период наблюдения.

Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникли непринципиальные замечания и пожелания:

1.Целесообразно было бы провести корреляционный анализ сывороточных концентрацией гомоцистеина, витамина В 9 и В12 со структурно-функциональными параметрами сердца.

2.Представляется, что в разделе 2 было бы правильней не приводить детальную методику определения в крови гормонов щитовидной железы, а представить краткое описание с названием аппаратуры.

В порядке обсуждения, хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие **вопросы:**

1.Возможно ли у больных с артериальной гипертензией и гипотиреозом назначение бета-адреноблокаторов?

2.Какие классы антигипертензивных средств с Вашей точки зрения являются патогенетически более обоснованными?

3. Какие принципы коррекции гипергомоцистеинемии Вы предлагаете для данной категории больных?

Заключение

Диссертационная работа Паниевой Натальи Ювенальевны на тему «Применение гипоксии-гиперокситерапии у гипертензивных больных гипотиреозом» посвящена актуальной проблеме медицины и является полностью завершённым научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению, методическому и методическому уровню работа Паниевой Н.Ю. соответствует критериям, установленным п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. (в редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни),
доцент кафедры фармакологии и клинической
фармакологии им. И.В. Комисарова
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького»

О.С. Налётова

Официальный оппонент О.С. Налётова Ольга Сергеевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных

Директор по работе с кадрами
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. Горького