

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Паниевой Натальи Ювеналиевны 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

Тема диссертационного исследования Паниевой Н.Ю. является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку в ней рассматриваются вопросы механизмов развития, клинических проявлений, качества жизни и прогноза артериальной гипертензии (АГ) и первичного гипотиреоза.

Гипотиреоз во всем мире является одним из доминирующем заболеваний эндокринной системы после сахарного диабета 2-го типа, в особенности у женщин.

Вместе с тем, в большинстве случаев АГ при гипотиреозе часто рассматривают с позиции эссенциального заболевания, однако в 20-30 % случаев она развивается как заболевание, связанное или обусловленное появлением гипотиреоза.

В этом контексте диссертационное исследование Паниевой Н.Ю. как раз и посвящено изучению механизмов формирования, клиническим проявлениям, обоснованию специфического лечения, качеству жизни и прогнозированию у такой категории больных.

Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций

Паниевой Н.Ю. четко сформулирована цель исследования – она заключается в оценке взаимосвязи патогенетических механизмов и особенностей клинических проявлений гипертензивно-тиреоидной коморбидности, оптимизации лечения и улучшении качества жизни и

прогноза путем использования сеансов гипоксии-гиперокситерапии (ГГТ) в комплексном продолжительном лечении.

Для достижения цели исследования поставлены конкретные задачи, для решения которых диссертантом использован комплекс лабораторных, инструментальных, социологических, статистических и других методов исследований.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах разностороннего исследования патогенетических механизмов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом.

Проспективно и ретроспективно (по результатам базы данных и анализа архивного материала) выполнен анализ исследований сердечно-сосудистой системы у 326 больных первичным гипотиреозом. Автором установлено, что наиболее часто у больных встречалась 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 после дебюта гипотиреоза, письменное согласие на добровольное участие в проекте.

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 (гипокси-гипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). Сеансы ГГТ проводили ежеквартально по 10 дней каждый. Дозировки тиреозамещающих препаратов, а также антигипертензивных средств и их комбинаций корректировали исходя из меняющейся клинической и лабораторной ситуации. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: общеклинические (расспрос, осмотр, идентификация «глазных» симптомов, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение артериального давления (АД), подсчет частоты сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи; биохимические (липидограмма, маркеры эндотелиальной дисфункции сосудов); иммуноферментные (исследование активности ренин-ангиотензиновой системы и активности симпато-адреналовой активности); инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай), доплерография, суточное мониторирование ЭКГ и АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчётные, социологический, статистические.

Статистическая обработка результатов с применением современных программ и методов расчета подтверждает их достоверность.

Диссертация оформлена в соответствии с общепринятыми нормами.

Введение содержит все необходимые разделы: актуальность темы, цель и задачи исследования, описание объекта и предмета исследования,

его методов, научной новизны и практического значения полученных результатов.

Раздел 1 («Обзор литературы») в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, построен логично и последовательно. Он содержит 6 подразделов. В нём представлены важные данные, как об известных, так и малоизученных патогенетических механизмах формирования гипертензивного синдрома при гипотиреозе, медикаментозной лечебной тактики, вспомогательных (адьювантных) методах лечения, влиянии лечения на прогноз. Обзор литературы компактный и конкретный, изложен в концентрированной форме. Весьма позитивно смотрится схематическое изображение кардио-тиреоидного континуума (рисунок 1.1). Изложение материала проведено простым и понятным языком, удобно читается.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 представлена характеристика обследованных больных, критериев включения/исключения, рандомизации в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза. Подробно описаны этапы исследования, их цели и лечение, которое получала каждая из групп наблюдения. Представлена подробная характеристика патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема/введения и длительности. В подразделе 2.2. представлена подробная и развернутая характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Диагностические и лечебные методы в полной мере соответствуют поставленным задачам исследования. В завершении этого подраздела представлены критерии анализа эффективности лечения, оценивания качества жизни и статистические методы (параметрические и непараметрические).

Раздел 3 посвящен исходной характеристике гипертензивного и тиреоидного синдромов.

Раздел 4 посвящен изучению взаимосвязи гомоцистеина, нарушенного фолатного обмена и морфометрическим изменениям эритроцитов с кардиальными и тиреоидными нарушениями. В результате описанных изменений было установлено, что течение гипертензивно-тиреоидной патологии характеризовалось гипергомоцистеинемией, снижением содержания фолиевой кислоты и витамина В₁₂, концентрации железа на фоне макроцитоза. Это важное и малоизученное направление, поскольку, с одной стороны, смертность от кардиоваскулярных причин при гипотиреозе является основной. С другой стороны, причины развития анемии при гипотиреозе во многом остаются не известными. Наиболее часто их развитие связывают с тяжестью гипотиреоза. Полученные сведения носят важное лечебное значение для такой категории больных.

Раздел 5 посвящен изучению клинических и инструментальных изменений в процессе динамического наблюдения. В данном разделе показано более интенсивное снижение частоты кардиалгии, цефалгии, аритмии, синдрома удлиненного интервала Q-T, гипертрофии левого желудочка, брадикардии, негативных зубцов Т, суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST, объема перикардального выпота, объемов циркулирующей крови и плазмы, общего сосудистого периферического сопротивления, оптимизацию уровня дневного систолического и в меньшей степени диастолического давления с приближением суточных колебаний к физиологическим, нормализацию уровня общего холестерина, и торможение прогрессирования стенозирующего атеросклероза сосудов шеи, частичное восстановление ренинового, альдостеронового, адреналового баланса и эндотелиальной функции артерий на фоне включения ГГТ в комплексную 12-ти месячную лечебную программу. Такое лечение статистически достоверно более эффективно оказывало влияние на частоту утомляемости, отеков, ухудшения памяти, массу тела, концентрацию тиреотропного гормона,

гомоцистеинемии, восстановление фолатного баланса с нормализацией размеров эритроцитов.

Раздел 6 посвящен детальному анализу результатов лечения и влиянию двух режимов терапии на параметры качества жизни.

Раздел «Анализ и обсуждение результатов исследования» написан понятным языком и представляет собой рассуждение автора, позволяющие сформулировать выводы, логично вытекающие из непосредственных результатов работы.

Выводы диссертации Паниевой Н.Ю. являются логичным завершением изучения вариантов патогенетических построений у гипертензивных больных гипотиреозом, обоснованию целесообразности использования в качестве компонента комплексной программы курсовой ГГТ, а также доказательству его эффективности и безопасности.

Практические рекомендации убедительные. Они являются квинтэссенцией соответствующих разделов работы и полностью отвечают поставленным задачам исследования.

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

Результаты, изложенные в диссертационном исследовании Паниевой Н.Ю. являются достоверными, поскольку базируются на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, большом объеме клинического материала, применении методик, адекватных поставленным задачам и современным методам анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на

достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Детализированы и систематизированы представления о характере патогенетических механизмов формирования гипертензивного синдрома у больных первичным гипотиреозом. Впервые детализирована частота кардиоваскулярной патологии у больных первичным гипотиреозом. Впервые проведен детальный анализ клинического течения гипертензивного и тиреоидного 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.

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 и Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата 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.

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло **замечание**. С учетом выявленных электролитных нарушений для верификации их происхождения, целесообразно было бы изучить их клиренсовые значения. Указанное замечание не является принципиальным и не умаляет заслуги диссертанта в достижении цели исследования.

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

1. Какой морфологический субстрат лежит в основе отёков при гипотиреозе?
2. Были ли случаи смерти в результате тампонады сердца?

Заключение

Таким образом, 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 «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 медицинский наук (14.01.05 – кардиология),
профессор, заведующий кафедрой внутренней
медицины № 1 с курсом клинической фармакологии
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского»

А.В. Ушаков

Подпись доктора медицинских наук профессора А.В. Ушакова заверяю

Учёный секретарь Медицинской академии
имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«КФУ им. В.И. Вернадского», профессор



Шибанов С.Э.

Официальный оппонент – доктор медицинских наук, профессор Ушаков
Алексей Витальевич согласен на автоматизированную обработку
персональных данных.

Адрес: Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар
Ленина 5/7, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«КФУ им. В.И. Вернадского»

Телефон: +7-978-7511949,

Эл. почта: ushakovav8@ukr.net