

УТВЕРЖДАЮ

ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Рязанский государственный  
медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Р.Е. Калинин



*февраля* 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Рязанский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-  
практической значимости диссертационного исследования  
Припутневича Дениса Николаевича «Особенности клинического  
течения и терапии гипотиреоза у больных с аффективными  
расстройствами», представленного на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям  
14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.06 – Психиатрия**

#### Актуальность темы исследования

Гипотиреоз - патологическое состояние, которое обусловлено недостаточной секрецией тиреоидных гормонов щитовидной железой. Результаты масштабного исследования NHANES-III показали, что распространение гипотиреоза составляет 4,6% (0,33% манифестный, 4,37% субклинический). У лиц старше 70 лет гипотиреоз составлял 14%. Гипотиреоз, согласно современным представлениям, нельзя считать сугубо эндокринным заболеванием. Тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для нормального функционирования каждого органа. При их нехватке могут развиваться необратимые изменения во всех системах организма, в том числе со стороны психической сферы.

Клиническая картина гипотиреоза многолика (отдельно взятые симптомы неспецифичны) и определяется сниженным уровнем тиреоидных гормонов в крови в сочетании с компенсаторными реакциями со стороны других органов и систем. Поразительная амбивалентность симптомов (одинаково возможны как брадикардия, так и тахикардия, как аменорея, так и полименорея, как задержка полового созревания, так и преждевременное половое созревание и т.д.) делают порой диагностику первичного гипотиреоза достаточно трудной. Среди множества патологий эндокринной системы с необходимой заместительной терапией, лечение левотироксином пациентов с гипотиреозом правомерно считается «золотым стандартом».

Проблему аффективных, в частности, наиболее встречающихся в рамках данной патологии депрессивных расстройств относят к наиболее актуальным в психосоматической и соматопсихической медицине. Всемирная организация здравоохранения сравнивает депрессию с эпидемией, охватившей все человечество. На 51 сессии ВОЗ объявлено, что депрессия уже вышла на первое место в мире среди причин неявки на работу и на второе – среди болезней, приводящих к потере трудоспособности. Если не будут приняты соответствующие меры, то к 2020 году депрессия парализует экономическую жизнь как развитых, так и развивающихся стран. Распространенность расстройств депрессивного спектра составляет примерно 2,55 - 5,2%. Значительное количество пациентов с депрессией обращаются за помощью в общемедицинские учреждения и, в итоге, далеко не все больные получают помощь у врачей-психиатров. В исследовании «ПАРУС» установлено, что диагностика депрессивных состояний в условиях общемедицинской сети практически не проводится. Об этом свидетельствует тот факт, что о наличии у больного депрессией до его включения в программу было известно лишь в 0,6% случаях.

Диссертационное исследование, посвященное изучению особенностей клинического течения и терапии гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами, является актуальным и своевременным. Автор ставит целью

повысить эффективность терапевтических мероприятий при гипотиреозе у пациентов с аффективными расстройствами.

### **Связь выполненной работы с планами научных исследований**

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Тема диссертации соответствует паспортам специальностей 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.06 – психиатрия.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как автором впервые показано, что аффективные нарушения при синдроме гипотиреоза по структуре отличаются друг от друга клиническими типологическими проявлениями. По клинической структурно-динамической картине различаются: а) тревожно-депрессивные; б) тоскливо-депрессивные; в) адинамические депрессии. Исследуя динамику аффективных расстройств при гипотиреозе у обследованных больных, были выделены следующие типы их течения: а) рекуррентный; б) транзиторно-рекуррентный; в) прогрессивно-затяжной.

Для изучения патогенетических взаимосвязей соматопсихических и психосоматических проявлений у пациентов с гипотиреозом и аффективными расстройствами в диссертационной работе использован психофармакологически ориентированный подход. При проведении терапии по предложенной схеме (с применением L-тироксина, начиная с малых доз – 12,5-25 мкг в сутки, с постепенным титрованием дозы, удваивая её 1 раз в 2 недели, под контролем психического статуса пациента. Дозировка L-тироксина должна обеспечивать целевой уровень ТТГ в крови – от 0,5 до 4,0

мЕд/л. в сочетании с венлафоксином в суточной дозе 75-150 мг), через 6 месяцев лечения у пациентов наблюдалась стабильная нормализация показателей функции щитовидной железы, о чем свидетельствовали уровни ТТГ и fT4, находившиеся в пределах референсных значений. Соответственно, лечение пациентов только антидепрессантами не привело к значимому изменению функции щитовидной железы. При проведении тестирования по шкале Монтгомери-Асберга было установлено, что эффективность терапии депрессии у больных с гипотиреозом течение 6 месяцев нарастает в большей степени при одновременном назначении препаратов тиреоидных гормонов и антидепрессантов. Течение депрессивных расстройств у пациентов сравниваемых групп за 12 мес. наблюдения показывают, что в обеих группах отмечено уменьшение частоты и длительности обострений депрессий. Но в группе пациентов, в которой проведена коррекция гипотиреоза, частота обострений снизилась в большей степени, достоверно более значимо сократилась средняя длительность рецидивов, наблюдалась стабильная нормализация показателей функции щитовидной железы. Таким образом, продемонстрирована возможность повышения эффективности терапии аффективных расстройств с помощью медикаментозной коррекции гипофункции щитовидной железы с использованием тиреоидных гормонов.

Автором показана высокая частота встречаемости у пациентов с аффективными расстройствами синдрома гипотиреоза в сравнении с его распространенностью в популяции и негативное влияние гипотиреоза на эффективность лечения аффективных расстройств.

Подробно изучен гормональный статус пациентов с аффективными расстройствами, протекающими с гипотиреозом. Установлено, что у данной группы пациентов достоверно более выраженная активация симпатической нервной системы, т.к. наблюдается повышенная экскреция адреналина и норадреналина по сравнению с лицами без гипотиреоза. У больных с гипофункцией щитовидной железы и аффективными расстройствами уровень

кортизола статистически значимо превышал таковой у больных без гипотиреоза, а уровень АКТГ оказался достоверно более низким.

### **Значимость полученных автором диссертации результатов для развития науки и практической деятельности**

Важным результатом для практического здравоохранения является созданный алгоритм действий врачей, наблюдающих пациентов с депрессией коморбидной с гипотиреозом. В диссертационном исследовании доказано, что добавление в терапию ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина положительно влияет на деформированные серотонинергические и дофаминергические механизмы, восстанавливая их функции. В связи с этим, является целесообразным использование алгоритма взаимодействия врача-терапевта с одной стороны, и психиатра – с другой стороны, в лечении синдрома гипотиреоза у больных с коморбидными аффективными нарушениями.

Выявленные автором наиболее частые сопутствующие заболевания, такие как патология сердечно-сосудистой, пищеварительной систем и опорно-двигательного аппарата позволят при лечении основного заболевания проводить целенаправленную диагностику и своевременную комплексную коррекцию состояния здоровья пациента.

Представленные в диссертации результаты комплексного обследования пациентов с аффективными расстройствами и синдромом гипотиреоза дают основу для дальнейшего изучения психонейроэндокринных взаимодействий у данной категории пациентов.

Установленная в диссертации закономерность снижения продукции надпочечниковых гормонов, обладающих стресс-реализующим эффектом – в частности, адреналина, при лечении пациентов с гипотиреозом и депрессией венлафаксином, может послужить основой для разработки новых патогенетически направленных методов терапии пациентов с гипотиреозом и артериальной гипертензией.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования позволяют рекомендовать простой и несложный скрининг для выявления вероятного синдрома гипотиреоза у пациентов с аффективными расстройствами и применять новый терапевтический подход к лечению таких пациентов. Полученные результаты могут использоваться на любом этапе оказания медицинской помощи данной категории пациентов, что будет способствовать индивидуализации подхода к терапии пациентов с коморбидной патологией. Результаты диссертационного исследования Припутневича Д.Н. внедрены в лечебную деятельность казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», в лечебную работу бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника №7» и используются в учебном процессе на кафедрах психиатрии и неврологии ИДПО и факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Целесообразно продолжить внедрение результатов в лечебную практику, как терапевтических отделений, так и в учреждения психоневрологического профиля. Предложенные алгоритмы могут быть использованы врачами первичного звена. Теоретические положения, изложенные в научной работе, уместно использовать при подготовке лекционных курсов по внутренним болезням и психиатрии для студентов высших учебных заведений и системы послевузовского и дополнительного профессионального образования.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна и проведения диссертационного исследования. Проведен основательный поиск и анализ современной научной литературы при изучении состояния проблемы.

Автором лично обследовано 406 пациентов с аффективными расстройствами, из которых 374 пациента исследованы клиническими, нейропсихологическими, функциональными и клинко-психопатологическими методами. Изучен гормональный статус и проведено динамическое наблюдение за 116 пациентами с депрессивной симптоматикой.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций определяется представительностью выборки пациентов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием специализированных пакетов статистических программ, широко представлен первичный материал, тщательность количественного и качественного анализа позволяет доверять полученным результатам.

Поставленные диссертантом задачи полностью решены и соответствуют выводам, представленным в заключительной части диссертационной работы.

### **Соответствие содержания автореферата и опубликованных работ материалам диссертации**

Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, доложены на ряде конференций различного уровня, что подтверждает актуальность и своевременность проведенного исследования, свидетельствует об интересе научного сообщества к рассматриваемой проблеме.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, среди которых 6 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (включая 1 статью в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу Scopus) и издана 1 монография. Содержание автореферата и печатных работ соответствуют материалам диссертации.

## **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, заключения, списка литературы, изложена на 142 страницах машинописного текста. Список литературы включает 290 источников, из них 176 отечественных и 114 зарубежных, анализ которых позволил четко обосновать актуальность и необходимость диссертационного исследования. Научная работа иллюстрирована 33 рисунками и 10 таблицами, адекватно отображающими основные результаты исследования.


## **Заключение**


Диссертационная работа Припутневича Дениса Николаевича на тему «Особенности клинического течения и терапии гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.06 – Психиатрия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, которое предлагает новое научное решение актуальной задачи практического здравоохранения – выявление особенностей клинического течения и оптимизация терапии гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами.


По актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, а также с учетом их практической значимости диссертационная работа Припутневича Д.Н. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – Внутренние болезни и 14.01.06 – Психиатрия.



Отзыв обсужден на заседании кафедр: факультетской терапии с курсом терапии ФДПО; психиатрии и психотерапии ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 22 февраля 2019 г.)

Заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни),  
профессор  Урясьев Олег Михайлович

Заведующий кафедрой психиатрии и психотерапии ФДПО  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.01.06 – Психиатрия),  
доцент  Петров Дмитрий Сергеевич

Подписи профессора Урясьева О.М. и д.м.н. Петрова Д.С. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., доцент  Сучков Игорь Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9

тел. +7 (4912) 97-18-01

e-mail: [rzgmu@rzgmu.ru](mailto:rzgmu@rzgmu.ru)