

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**Самушия Марины Антиповны,  
доктора медицинских наук, профессора кафедры семейной медицины с  
курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии  
федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного  
профессионального образования «Центральная государственная медицинская  
академия» Управления делами Президента Российской Федерации на  
диссертационную работу Припутневича Дениса Николаевича «Особенности  
клинического течения и терапии гипотиреоза у больных с аффективными  
расстройствами», представленную на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям:**

**14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.06 – Психиатрия.**

### **Актуальность темы диссертации**

Проблема аффективных расстройств рассматривается как одна из ключевых не только в психиатрии, но и в общей медицине. Депрессия – одна из наиболее частых форм психической патологии, выявляемой у пациентов с соматическими заболеваниями. Суммарная доля аффективных заболеваний от всех психопатологических нарушений, наблюдающихся в общемедицинской практике, приближается к 50% [Creed F., Dickens Ch., 2007].

Коморбидность депрессий и патологии эндокринной системы не раз подтверждалась многочисленными исследованиями [Brouwer J.P., Appelhof V.C. et al., 2005; Hage M.P., Azar S.T., 2012]. Как свидетельствуют эпидемиологические данные частота депрессий среди больных с эндокринной патологией по крайней мере в 2-3 раза превышает таковую в населении [Hage M.P., Azar S.T., 2012]. Роли эндокринных нарушений в патофизиологии депрессий в последние десятилетия уделяется все больше внимания. В этом аспекте, исходя из предположения о существовании нейроэндокринных дисфункций, тесно связанных с процессами, лежащими в основе депрессивного расстройства, обсуждается выделение специфических биологических маркеров и разработка методов оптимизации терапевтических подходов.

Тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на нейропластичность и состояние нейромедиаторных систем [Duntas L. H. 1, Maillis A 2013]. Поражение функций ЦНС при дисфункциях щитовидной железы возникает практически всегда, клинически проявляясь расстройствами настроения и когнитивными нарушениями [Калинин А.П., Котов С.В., 2001; Roberts L.M., Pattison H.2006]. Исследования последних десятилетий сообщают о положительной корреляции депрессии с гипотиреозом [Constant EL, Adam S 2006], особенно в пожилом возрасте [Huai Heng Loh, Lee Ling Lim, 2019].

По данным ВОЗ, гипотиреоз встречается у женщин с частотой 19:1000, а среди мужчин - 1:1000. Клинические проявления гипотиреоза крайне разнообразны и зачастую неспецифичны. У пациентов старшей возрастной группы клиника заболевания часто стёртая (в таком случае диагностика основывается только на результатах лабораторных исследований). Депрессия также трудно диагностируется в связи со сложностью квалификации общих симптомов (повышенная утомляемость, апатия, нарушения сна, снижение аппетита и массы тела, психомоторная заторможенность), принадлежащих с одной стороны к проявлениям патологии эндокринной системы, а с другой – выступающих как депрессивные феномены.

Депрессивные расстройства существенно влияют на адаптационные возможности и качество жизни пациентов с сопутствующими эндокринными заболеваниями, что подчеркивает значимость своевременного выявления и лечения этой группы психопатологических нарушений в общей медицинской практике [Park Y.J., Lee E.J., 2010].

В этой связи представляется особенно важным анализ особенностей клинического течения и терапии гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами, чему посвящено диссертационное исследование Припутневича Д.Н.

**Цель работы** сформирована конкретно и логична, направлена на оптимизацию эффективности терапии при гипотиреозе у пациентов с аффективными расстройствами.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Основываясь на глубоком, всестороннем анализе состояния проблемы по данным литературы, автор убедительно демонстрирует обоснованность обращения к вопросу изучения клинико-типологической структуры аффективных расстройств

у пациентов, страдающих гипотиреозом. Исходя из эпидемиологических и клинических данных предыдущих исследований, Припутневич Д.Н четко формулирует цель исследования, закономерно направленную на повышение эффективности терапевтических мероприятий при гипотиреозе у пациентов с депрессивными расстройствами. Поставленной цели адекватны задачи, которым соответствует логическая последовательность этапов проведенного исследования, составленная четко и грамотно с учетом современных методик организации научно-исследовательской деятельности и статистического анализа данных.

Таким образом, высокое методологическое качество проведенного исследования, выполненного на крупной выборке (406 наблюдений) с применением современных методов статистической обработки данных, обеспечивает обоснованность выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, полностью соответствующих поставленной цели и задачам исследования.

### **Доказательства достоверности и новизны результатов диссертационной работы**

Достоверность результатов исследования обеспечена обширностью первичного материала, значительной выборкой пациентов с аффективными расстройствами и гипотиреозом, тщательностью проведенного качественного и количественного анализа, применением современных методов статистической обработки информации, системностью исследовательских процедур.

Научная новизна работы состоит в том, что автором изучены клинко-психопатологические особенности структуры аффективных расстройств и динамика их течения на фоне гипотиреоза. Автором выделен и систематически исследован ряд психопатологических особенностей депрессивных расстройств, возникающих при коморбидной эндокринной патологии – гипотиреозе. Изучены личностные особенности исследованной группы мультиморбидных больных. Установлено, что сопутствующий гипотиреоз может рассматриваться как фактор, влияющий на формирование резистентности к терапии аффективных расстройств.

Показана возможность повысить эффективность терапии аффективных расстройств с помощью медикаментозной коррекции гипофункции щитовидной железы с использованием тиреоидных гормонов, т.е. сочетанное применение L-тироксина и венлафаксина. Установлено, что при использовании комбинированной терапии отмечается снижение продукции кортизола.

## **Значение полученных результатов для науки и практики**

Автором впервые разработан алгоритм ведения пациентов с гипотиреозом, страдающими аффективными расстройствами. Данный алгоритм включает в себя рекомендации по диагностике, маршрутизации и эффективной терапии коморбидной патологии позволит упорядочить процесс оказания медицинской помощи пациентам с аффективными расстройствами и гипотиреозом. Возможность использования предложенного алгоритма подтверждается внедрением основных результатов диссертационного исследования в лечебные учреждения соответствующего профиля и в учебный процесс на кафедры, которые преподают терапию и психиатрию, в том числе в рамках дополнительных профессиональных программ профессиональной переподготовки и повышения квалификации. Результаты диссертационного исследования широко обсуждались на региональных и всероссийских конференциях и съездах, изложены в 10 печатных работах, 6 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, подготовлена 1 монография. Полученные Припутневичем Д.Н. результаты дают основание для более глубокого изучения психонейроэндокринных взаимодействий у больных с аффективными расстройствами и гипотиреозом, в дальнейшем возможна разработка новых скрининговых программ для раннего выявления депрессивных расстройств у больных с гипотиреозом. Другим существенным моментом использования полученных результатов исследования является разработка новых патогенетически направленных методов терапии пациентов с гипотиреозом и артериальной гипертензией на основе выявленной в процессе работы автором закономерности снижения продукции надпочечниковых гормонов, обладающих стресс-реализующим эффектом – в частности, адреналина, при лечении пациентов с гипотиреозом и депрессией венлафаксином.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, структура и объем диссертационной работы**

Диссертационная работа Припутневича Д.Н. выполнена в соответствии с требованиями к оформлению работ по ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 и построена по традиционной структуре. Изложена на 142 страницах, содержит 33 рисунка и 10 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы. Список литературы

включает 290 источников, из них 176 отечественных и 114 – зарубежных, что позволяет высоко оценить степень анализа изучаемой темы.

Введение отражает актуальность научной работы, логично приводит к цели, задачам и положениям, выносимым на защиту. Литературный обзор состоит из 10 подразделов, охватывающих проблемы эпидемиологии, последние международные и отечественные рекомендации по диагностике и лечению гипотиреоза и аффективных расстройств, известные науке факты при их сочетанном течении.

Материалы и методы изложены подробно с точным описанием применяемых методик, характеристик выделяемых групп исследованных групп больных и этапов проведения диссертационной работы.

Результаты собственных исследований представлены 2 разделами. Первый из которых в полной мере характеризует психопатологический и эндокринный статус больных с аффективными расстройствами на фоне гипотиреоза. Второй раздел (4 глава) посвящает вопросы терапии коморбидной патологии - гипотиреоза и аффективных расстройств: в данной главе приводится характеристика групп пациентов с гипотиреозом и депрессией с различными терапевтическими программами, демонстрируется динамика тиреоидного статуса и аффективных расстройств при различных вариантах лечения, изменения нетиреоидных гормонов и экскреции катехоламинов в группах сравнения при лечении. Большим достоинством работы является анализ отдаленных последствий, проведенный через 12 месяцев для оценки клинического течения аффективных расстройств у пациентов, получавших и не получавших препараты тиреоидных гормонов, «конечными точками» которого были частота обострений депрессий и средняя длительность рецидива. Проведя данный анализ, автор еще раз отразил наличие достоверного эффекта при сочетанном использовании препаратов L-тироксина и венлафаксина в терапии пациентов с аффективными расстройствами и гипотиреозом.

Все разделы, результаты и заключения подкреплены подробным и современным статистическим анализом полученных результатов.

Текст диссертации написан в монографическом стиле, структурирован, отличается обоснованностью и последовательностью изложения, целостностью и завершенностью. Иллюстративный материал демонстративен, что облегчает восприятие формализованных данных и повышает информативность работы. Результаты исследований и выводы логично вытекают из текста диссертации и полностью соответствуют цели и задачам работы. Четко сформулированы научная новизна, практическая и теоретическая значимость исследования, также положения, выносимые на защиту.

