

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри
внутрішньої медицини №3

Журавльової Лариси Володимирівни на дисертаційну роботу

Пліговки Вікторії Миколаївни «*Оптимізація діагностики та
терапевтичної корекції хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння з
аутоімунним тиреоїдитом*», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми дослідження

Пацієнти з коморбідністю артеріальної гіпертензії, ожирінням та ендокриною патологією, вважаються пацієнтами високого кардіоваскулярного ризику, тому питання ранньої діагностики та лікування таких хворих є дуже актуальними.

При багатьох соматичних захворюваннях рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові змінюються, але при цьому відсутні клінічні ознаки дисфункції щитоподібної залози, а лабораторні зміни зникають по мірі лікування основного захворювання. Чим важче нетиреоїдне захворювання у пацієнта, тем більш виражені зміни в балансі тиреоїдних гормонів. Цей феномен отримав назву «синдром псевдодисфункції щитоподібної залози». В основі його розвитку лежать механізми, пов'язані з порушенням дейодування тироксину (T_4) в печінці, збільшення або зменшення зв'язування тиреоїдних гормонів з білками плазми, порушенням секреції тиреотропного гормону (ТТГ). Порушення тиреоїдного балансу як супутні прояви основного захворювання отримували різні назви. Субклінічний гіпотиреоз – синдром, при якому відзначають підвищення концентрації ТТГ в крові на фоні нормального рівня вільних T_4 і T_3 . Критерій діагнозу субклінічного первинного гіпотиреозу - помірне підвищення рівня ТТГ (від 4,01 мЕД/л при нормі 0,4–4,0 мЕД/л) у поєднанні з нормальним рівнем T_4 . У тяжкохворих людей з різними соматичними захворюваннями, травмами рівень ТТГ в крові може транзиторно

підвищуватись (до 20 мОд/л) при нормальному або зниженому рівні тиреоїдних гормонів. Субклінічний гіпотиреоз пов'язаний з підвищеним ризиком застійної серцевої недостатності у літніх пацієнтів з рівнем ТТГ від 7,0 мМО/л або більше. У ході багатоцентрового когортного дослідження Wickham Survey виявлено зв'язок між епізодами ІХС та ІХС-зумовленими детальними наслідками, зумовленими субклінічним гіпотиреозом на протязі 20-річних спостережень.

Особливості тиреоїдного статусу у хворих на ожиріння досліджені недостатньо. У 40% пацієнтів з вираженим та тривалим ожирінням були виявлені гормональні зміни у вигляді підвищення рівня у крові ТТГ, пролактину та кортизолу. Аналіз індивідуальних величин вмісту ТТГ в сироватці крові осіб старше 54 років з артеріальною гіпертензією та надмірною вагою показав, що субклінічний гіпотиреоз мав місце у 21,4% чоловіків та 21,6% жінок (Ценко Б.Н., 2012).

Гормони щитовидної залози мають виражений вплив на внутрішньосудинний обмін ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що надають антиатеросклеротичну дію. Метаболічною основою високого вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) при гіпотиреозі є низька експресія рецепторів ЛПНЩ в печінці, так як ген, що кодує цей білок, активується T4.

Виявлення нових факторів ризику розвитку атеросклерозу, розробка методів їх профілактики та лікування є одними з пріоритетних завдань сучасної кардіології. Повною мірою цим вимогам відповідає дослідження впливу на атерогенез субклінічного гіпотиреозу. Однак у визначенні патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу при гіпотиреозі, особливо субклінічного гіпотиреозу, залишаються невивченими питання, пов'язані з відмінностями перебігу атеросклерозу, змінами товщини комплексу інтїма-медїа (ТКІМ) та формування атеросклеротичної бляшки залежно від тяжкості гіпотиреозу та його тривалості.

Особливої уваги потребують питання своєчасного проведення замісної

гормональної терапії пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, визначення чітких критеріїв необхідності її початку задля отримання терапевтичних результатів, гальмування розвитку атеросклерозу та покращення стану серцево-судинної системи.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню цієї актуальної проблеми внутрішньої медицини, а саме - покращанню діагностики уражень серцево-судинної системи хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння з аутоімунним тиреоїдитом та терапевтичної корекції гормонально-метаболічних порушень.

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи підтверджує її теоретико-методичну та практичну значимість, а також свідчить про своєчасність та доцільність проведення дослідження.

Зв'язок теми з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була виконана в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Г. Малої НАМН України» у відділі популяційних досліджень, є фрагментом науково-дослідної роботи на тему «Оцінка коморбідності у хворих високого кардіоваскулярного ризику та розробка шляхів рекомендацій корекції факторів ризику у цієї категорії хворих», держреєстрація № 0110U001062. Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.

Ступень обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

В основу роботи покладено результати обстеження 143 хворих з гіпертонічною хворобою II стадії, ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом з різним ступенем тиреоїдної дисфункції та 20 практично здорових осіб, що становили контрольну групу. Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Використані сучасні методи дослідження: клінічні, біохімічні,

імуноферментні, інструментальні, статистичні. Методи, застосовувані в роботі, широко використовуються, що дозволяє викладені в роботі рекомендації виконувати в рутинній лікарській практиці.

У дисертаційній роботі застосовані сучасні методи статистичної обробки отриманих результатів, що й дозволило здобувачеві одержати вірогідні результати.

Методологічний підхід адекватний меті дослідження.

Матеріали роботи доповідалися на багатьох наукових форумах, висвітлені у 18 публікаціях, результати були успішно апробовані.

Таким чином, достатня кількість обстежених хворих, сучасні методи дослідження та статистичної обробки, широка апробація і обговорення результатів роботи дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і вірогідними.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну. Уперше деталізовані особливості змін маркера раннього розвитку атеросклерозу – ТКІМ у хворих з гіпертонічною хворобою, ожирінням і аутоімунним тиреоїдитом в залежності від тиреоїдної дисфункції. Доведено, що між рівнем ТТГ та ТКІМ існує дуже тісний взаємозв'язок, який виявляється ще на етапах субклінічного перебігу захворювань - атеросклерозу і субклінічного гіпотиреозу, що дає можливість покращити їх діагностику ще на ранніх етапах та загальмувати подальше прогресування.

Обумовлений індивідуальний підхід до лікування хворих гіпертонічною хворобою, ожирінням і аутоімунним тиреоїдитом із субклінічним гіпотиреозом, з урахуванням метаболічних порушень, підвищенням рівня ТТГ вище 10 мОД/л та змін ТКІМ з використанням замісної гормональної терапії разом з стандартною.

Визначені критерії доцільності проведення замісної гормональної терапії

при лікуванні субклінічного гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту хворих з гіпертонічною хворобою та ожирінням, що сприяє зниженню ризику розвитку атеросклерозу. Доведено, що призначення замісної гормональної терапії на етапах субклінічного розвитку захворювань – субклінічного гіпотиреозу та атеросклерозу, приводить до нормалізації не тільки гормональних розладів, але й до зменшення атерогенних факторів до цільових рівнів, що значно покращує перебіг захворювання та зменшує ризик СС ускладнень.

Уперше розроблена модель призначення замісної гормональної терапії L-тироксином в індивідуально підібраних дозах при лікуванні хворих з гіпертонічною хворобою, ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом із субклінічним гіпотиреозом задля покращання результатів лікування та гальмування розвитку атеросклеротичного процесу.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб визначення тяжкості субклінічного гіпотиреозу на фоні аутоімунного тиреоїдиту у пацієнтів з вісцеральним ожирінням та гіпертонічною хворобою» №96892, UA, МПК (2015.01) А 61 В 5/00 від 25.02.2015, Бюл. № 4.

Практичне значення результатів дослідження

Представлені практичні рекомендації передбачають комплексний підхід до пацієнта з гіпертонічною хворобою, ожирінням і аутоімунним тиреоїдитом. Дані рекомендації щодо діагностики доступні в широкій медичній практиці так само, як рекомендації до терапії.

Результати роботи впроваджено в практичну роботу терапевтичних та кардіологічних відділень лікувальних закладів: відділу гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Г. Малої НАМН України», Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Херсонський обласний кардіологічний диспансер», Боровської ЦРЛ, Ізюмської ЦРЛ.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог, вона викладена літературною мовою з мінімальною кількістю помилок.

Дисертація викладена на 141 сторінках машинописного тексту, містить 28 таблиць та ілюстрована 19 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів результатів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури вміщує 236 джерел, із них 86 кирилицею та 150 латиницею.

Вступ присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, обґрунтовує доцільність проведення дослідження, формулює мету та завдання дисертаційної роботи, вказує новизну та практичне значення результатів, описує особистий внесок здобувача.

Розділ 1 містить аналіз повітряних даних щодо досліджуваної проблеми. Представлені як фундаментальні дослідження, так і клінічні, що дозволяє всебічно оцінити стан проблеми і невирішені питання.

У розділі 2 наведена клінічна характеристика обстежених хворих та описані використані методи дослідження. Докладно і зважено сформульовані критерії включення і виключення пацієнтів до дослідження, обґрунтовано відбір пацієнтів, розподіл їх на групи. Детально висвітлені лабораторні та інструментальні методи дослідження, що використовувались. Привертає увагу комплексність та високий рівень проведених здобувачем досліджень.

Наступний розділ 3 має чотири підрозділи, які містять аналіз даних, отриманих при виконанні дисертаційного дослідження. В основу роботи покладено великий фактичний матеріал, одержаний при обстеженні хворих. Висвітлено клінічні симптоми, особливості змін вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну. Досліджені показники неспецифічного системного запалення. Була проведена оцінка особливостей гормональних та метаболічних змін у хворих з різною тіреоїдною дисфункцією, а також виявлений

взаємозв'язок змін ТКІМ загальної сонної артерії з показниками ліпідного обміну залежно від тиреоїдної дисфункції. Результати досліджень, викладені в розділі, обґрунтовують рекомендації по обстеженню і служать теоретичною основою для подальшого дослідження щодо оптимізації терапії.

Розділ 4 присвячений оцінці ефективності замісної терапії субклінічного гіпотиреозу. Результати досліджень представлені в чотирьох підрозділах. Проведене дослідження переконливо показує ефективність призначення замісної гормональної терапії L-тироксином в індивідуально підібраних дозах при лікуванні хворих з гіпертонічною хворобою, ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом із субклінічним гіпотиреозом задля покращання результатів лікування та гальмування розвитку атеросклеротичного процесу.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження, а також висновки відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Матеріали розділу обґрунтовано представляють основні положення дисертації. Проводиться порівняння отриманих даних з даними літератури. Висновки і практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно виходять з матеріалів роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю малюнків та таблиць.

Аналіз матеріалу дисертаційної роботи свідчить, що дисертант провів всебічне дослідження проблеми, що вивчається. Отримані наукові результати ґрунтуються на ретельному та посибленому аналізі отриманих статистичних даних та мають достатній рівень вірогідності. Дисертація є завершеною науковою працею.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях

Основні положення дисертаційної роботи представлені в надрукованих працях. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 18 наукових

працях, серед них 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, 3 одноосібних роботи, 1 робота – в закордонному виданні, 5 статей - в інших виданнях, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель, 11 тез в матеріалах вітчизняних та закордонних конференцій. Зазначені публікації та доповіді повністю висвітлюють основні наукові положення дисертаційної роботи.

Автореферат написано відповідно до чинних вимог; зауважень щодо змісту й оформленню немає.

Зауваження

Принципових зауважень по роботі немає, але слід зазначити що розділ 3 переважаний таблицями, деякі з них мають складну структуру, що ускладнює сприйняття матеріалу, який в них наведено. Інколи автор використовує термін «гіпотензивна терапія» в тих випадках, коли мова йде про «ангігіпертензивну терапію». Ці зауваження не є принциповими, не знижують загальний високий рівень дисертації.

В процесі рецензування роботи з'явилися наступні питання:

- 1) Чим Ви пояснюєте виявлений зв'язок між рівнем ТТГ і СРП?
- 2) Яким чином, на Вашу думку, порушення тиреоїдної функції викликають порушення нуринного обміну?
- 3) Вами виявлені особливості ремоделювання міокарда у хворих різних груп. На які морфо-функціональні показники лівого шлуночка, насамперед, впливає тиреоїдна дисфункція?

Загальний висновок

Дисертаційна робота Пліговки Вікторії Миколаївни «Оптимізація діагностики та терапевтичної корекції хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння з аутоімунним тиреоїдитом» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обгрунтовані дані, які дають змогу удосконалити діагностику та лікування хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння з

аутоімунним тиреоїдитом.

За своєю актуальністю, науково-методичним підходом, обсягом і аргументованістю результатів досліджень, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота повністю відповідає сучасним вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 та від 19.08.15 року № 656 до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Доктор медичних наук, професор

Л.В. Журавльова

