

На правах рукописи

ПОНОМАРЦЕВА
Дарья Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Бабенко Алина Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Волкова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №3, заведующий.

Обрезан Андрей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, заведующий.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «20» марта 2024 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Тиреотоксикоз (ТТ) ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (Dekkers O.M. et al., 2017; Giesecke P. et al., 2017; Lillevang-Johansen M. et al., 2019). Самым частым из тяжелых сердечно-сосудистых осложнений ТТ, определяющим прогноз пациентов, является фибрилляция предсердий (ФП). Частота тиреотоксической ФП (ТФП) по данным исследований последних 20 лет составляет 5-15% (Frost L. et al., 2004; Osman F. et al., 2007; Selmer C. et al., 2012; Yazidi M. et al., 2019). У лиц с ТТ в анамнезе даже после радикального лечения в течение десятков лет частота госпитализаций по поводу ФП выше, чем в общей популяции (Metso S. et al., 2008; Ryodi E. et al., 2014). Клиническая значимость ТФП определяется также тяжелыми осложнениями, ассоциированными с ней: частота тромбоэмболических событий составляет 10-15% (Wong C.L. et al., 2017; Chen Z.C. et al., 2019); ТФП является независимым предиктором хронической сердечной недостаточности (СН) (Siu C. W., Yeung C. Y. et al., 2007), ассоциирована с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности (Biondi V. 2012, Eur. J. Endocrinol. Vol. 167, № 3. P. 295; Biondi V., 2010). Таким образом, как профилактика, так и своевременное лечение ТФП крайне важны для снижения сердечно-сосудистой смертности, связанной с ТТ. Поэтому исследование факторов, ассоциированных с развитием, течением и исходами этого осложнения ТТ является актуальной темой современных исследований.

Один из важнейших компонентов профилактики любого заболевания – его прогнозирование. В настоящее время описано большое количество предикторов ТФП (Frost L. et al., 2004; Osman F. et al., 2007; Бабенко А.Ю. и соавт., 2013; Tanase D.M. et al., 2013; Sun D. et al., 2019), но не разработано инструмента для расчета риска ее развития. Использование шкал предикции нетиреотоксической ФП (Aronson D. et al., 2018; Hill N.R. et al., 2019; Hulme O.L. et al., 2019) для прогнозирования ТФП возможно, но качество прогноза может быть низким из-за того, что ТТ часто является критерием исключения в исследованиях, направленных на разработку инструментов предикции ФП (Alonso A. et al., 2013; Hulme O.L. et al., 2019) и за счет различия в механизмах развития тиреотоксической и нетиреотоксической ФП (Komiya N. et al., 2002).

Также в настоящее время огромное внимание уделяется изучению молекулярных основ ФП (Pérez-Serra A. 2017), выявлено множество генетических факторов риска ФП (Hucker W.J. et al., 2016). Однако при анализе доступной литературы не было обнаружено генетических маркеров именно ТФП, хотя вклад генетического компонента не исключен, поскольку при одинаковой тяжести ТТ, ФП возникает далеко не всегда. В совокупности эти факты привлекают интерес к поиску генетических предикторов ТФП.

Кроме того, в настоящее время недостаточно изучены особенности течения ТФП: соотношение клинических типов ФП; тяжесть симптомов ФП и СН, развивающейся на ее фоне; факторы, ассоциированные с тяжестью течения ТФП. При анализе литературы обнаружено лишь несколько исследований с небольшими объемами выборок, описывающих отдельные аспекты течения ТФП (Берестенникова Л.Н., Чумакова Г.А., 2011; Shimizu T. et al., 2002). Работ, посвященных исходам ТФП больше (Nakazawa H.K. et al., 1982; Iwasaki T. et al., 1989; Osman F. et al., 2007, Wong C.L. et al., 2017), однако данные о частоте спонтанного восстановления ритма разнятся, а вопрос оптимальных сроков проведения кардиоверсии остается открытым. Риск тромбоэмболических событий на фоне ТТ достаточно активно изучался в последнее десятилетие (Chan P.H. et al., 2015; Chen Z.C. et al., 2019; Lin Y.S. et al., 2021), однако частота и факторы риска тромбоэмболии на фоне ТФП изучены недостаточно. Таким образом, разрозненные данные литературы, имеющиеся в настоящее время, не позволяют объективно оценить закономерности течения и исходов ТФП.

Цель исследования

Разработать инструмент прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, идентифицировать факторы, ассоциированные с тяжестью ее течения и исходами.

Задачи исследования

1. Идентифицировать демографические, клиничко-анамнестические, лабораторные и инструментальные факторы, ассоциированные с тиреотоксической фибрилляцией предсердий.

2. Оценить вклад в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий однонуклеотидных полиморфизмов, выбранных на основании наличия ассоциации с нетиреотоксической фибрилляцией предсердий: в гене β 1-адренорецептора (rs1801253, rs1801252), в гене β -субъединицы калиевого канала миокарда (rs1805127) и в локусе 4q25 (rs2200733, rs10033464).

3. Построить модель расчета риска тиреотоксической фибрилляции предсердий и ранжировать входящие в нее факторы по значимости их вклада в прогноз.

4. Проанализировать в исследуемой группе показатели, потенциально отражающие тяжесть течения тиреотоксической фибрилляции предсердий (клинические типы и тяжесть симптомов фибрилляции предсердий по шкале тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца EHRA, функциональный класс сердечной недостаточности, фракция выброса и частота сокращений желудочков на фоне фибрилляции предсердий) и выявить факторы, ассоциированные с характеристиками более тяжелого течения (персистирующий тип, сердечная недостаточность III-IV функционального класса, фракция выброса (Симпсон) менее 50%, EHRA 3-4, частота сокращений желудочков ≥ 90 уд/мин.).

5. Изучить исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий в исследуемой группе (восстановление синусового ритма после достижения эутиреоза, тромбоэмболические события на фоне фибрилляции предсердий) и установить ассоциированные с ними факторы.

Научная новизна

Предложена модель прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий на основе 8 предикторов. Проведено ранжирование входных переменных модели по значимости их вклада в прогноз. Показано, что появление наджелудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза наиболее значимо увеличивает риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий. Выявлена ассоциация с тиреотоксической фибрилляцией предсердий таких факторов как: рецидивы тиреотоксикоза, длительность субклинического тиреотоксикоза (более/менее года), курение, для женщин – индекс массы тела. Оценено наличие ассоциации с тиреотоксической фибрилляцией предсердий пяти однонуклеотидных полиморфизмов (в генах β 1-адренорецептора и β -субъединицы калиевого канала миокарда, а также на хромосоме 4q25). Установлено наличие ассоциации для двух полиморфизмов хромосомы 4q25: rs10033464 и rs2200733. Проведена комплексная оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий, идентифицированы факторы, ассоциированные с более тяжелыми ее течением и неблагоприятными исходами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная в настоящей работе модель расчета риска тиреотоксической фибрилляции предсердий может помочь в разработке профилактических мер, направленных на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений тиреотоксикоза. После валидации на более широких выборках пациентов модель может быть использована на практике в рамках осуществления персонализированного подхода к ведению пациентов с тиреотоксикозом. Так, пациенты высокого риска развития фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза нуждаются в иных, нежели пациенты низкого риска, рекомендациях по контролю заболевания и тактике лечения. Полученные в результате настоящего исследования данные о ранее не известных предикторах тиреотоксической фибрилляции предсердий, в том числе генетических, позволяют улучшить понимание механизмов развития фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе и понять их отличие от таковых при нетиреотоксической фибрилляции предсердий. Проведенная комплексная оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий, за счет

расширения знаний об ее особенностях, способствует повышению качества помощи, оказываемой пациентам с данной патологией.

Методология и методы исследования

Настоящая работа, в основном, является ретроспективной. Теоретической базой послужили результаты анализа современных клинических рекомендаций по тиреотоксикозу и ФП и научных исследований, посвященных изучению факторов риска и течению тиреотоксической и нетиреотоксической фибрилляции предсердий. Реализация поставленной цели осуществлена с помощью применения клинического, лабораторного и молекулярно-генетического методов исследования и использования современных методов статистической обработки данных. Объектом исследования были 420 пациентов с манифестным тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса или узловой автономией щитовидной железы, из которых 127 человек имели тиреотоксическую фибрилляцию предсердий. По структуре исследование можно разделить на четыре части: 1: идентификация демографических, клиничко-anamнестических и лабораторных параметров, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий (n=420); 2: оценка вклада пяти однонуклеотидных полиморфизмов в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий (n=150); 3: разработка инструмента предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий, ранжирование входящих в нее факторов по степени их влияния на прогноз (n=420); 4: оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий (n=70).

Положения, выносимые на защиту

1. К факторам, ассоциированным с тиреотоксической фибрилляцией предсердий по данным классического статистического анализа, относятся: возраст, пол, этиология и длительность манифестного тиреотоксикоза, наличие/отсутствие рецидивов и длительность субклинического тиреотоксикоза, курение до и/или на фоне тиреотоксикоза, индекс массы тела для женщин, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность до и на фоне тиреотоксикоза, наличие наджелудочковой и желудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза.

2. Однонуклеотидные полиморфизмы rs10033464 и rs2200733 хромосомы 4q25 ассоциированы с тиреотоксической фибрилляцией предсердий, однако их значимость по сравнению с другими факторами риска незначительна, в связи с чем включение в модель предикции нецелесообразно.

3. Наиболее значимыми для прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий по данным методов машинного обучения являются: наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, длительность манифестного тиреотоксикоза, возраст, частота сердечных сокращений и артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза, количество рецидивов тиреотоксикоза, пол, пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза (перечислены в порядке уменьшения значимости). На основании информации об этих восьми параметрах риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий может быть предсказан с 85% вероятностью с использованием модели, разработанной с помощью алгоритма экстремальный градиентный бустинг.

4. Более тяжелое течение тиреотоксической фибрилляции предсердий (персистенция, симптомы 3-4 по шкале EHRA, сердечная недостаточность III-IV функционального класса и фракция выброса (Симпсон) <50% на фоне фибрилляции предсердий) ассоциировано с мужским полом. Предикторами отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма после достижения эутиреоза являются дилатация левого предсердия и большой конечно-диастолический размер левого желудочка. С развитием тромбозомболических событий на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий ассоциирован большой диаметр левого предсердия.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается репрезентативным объемом выборки для каждого этапа исследования, применением

современных методов статистики, согласованностью полученных результатов с известными данными, полученными при анализе научно-исследовательских работ по теме исследования.

Диссертация выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, государственного задания №26, регистрационный номер АААА-А18–118042390142-5. Официальная апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 26.09.2022.

Основные положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конференциях и конгрессах:

1. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе// Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023», Санкт-Петербург, Россия, 27-29 апреля 2023 г.

2. Тиреотоксическая фибрилляция предсердий: факторы, влияющие на развитие, течение и исходы// Всероссийский междисциплинарный конгресс «Молчановские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 15-16 апреля 2022 г.

3. Модель машинного обучения для предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий// IV Инновационный Петербургский медицинский форум, Санкт-Петербург, Россия, 27-29 мая 2021 г.

4. Вклад различных факторов в развитие фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе// VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Москва, 22-25 мая, 2019 г.

5. Genetic risk factors for the thyrotoxic atrial fibrillation and its' outcomes// 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Копенгаген, Дания, 3-6 сентября, 2016.

6. Вклад различных факторов в развитие и прогрессирование тиреотоксической кардиомиопатии// VIII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 28-29 апреля, 2016.

7. Факторы, влияющие на тяжесть течения тиреотоксической кардиомиопатии. Прогноз пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий// Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии», Санкт-Петербург, 26-28 мая, 2016.

8. Влияние полиморфизма Ser38Gly гена β -субъединицы калиевого канала миокарда на течение тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса// VII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 22-24 апреля, 2015.

9. β 1-adrenoreceptor gene polymorphism Gly389Arg and cardiovascular parameters in patients with thyrotoxicosis// 38th Annual Meeting of the European Thyroid Association. Сантьяго-де-Компостела, Испания, 6-10 сентября, 2014.

10. Polymorphism Ser49Gly β 1-adrenoreceptor gene and frequency of supraventricular arrhythmias in patients with thyrotoxicosis// 37th Annual Meeting of the European Thyroid Association. Лейден, Нидерланды, 7-11 сентября, 2013.

11. Влияние полиморфизма гена β 1-адренорецептора Ser49Gly на сердечно-сосудистую систему при тиреотоксикозе// LXXIV Ежегодная научная конференция молодых ученых кафедры факультетской терапии, ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 2013 г.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в изданиях, индексируемых в базе данных SciVerse Scopus.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заседание локального этического комитета от 10 апреля 2017 г., выписка № 1804–17. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологического отделения и врачей-эндокринологов консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в исследование включал сбор и анализ данных литературы, планирование дизайна исследования, отбор участников, анализ медицинской документации, сбор клинико-anamnestических данных, создание базы данных, подготовку биоматериала для лабораторного этапа работы, проведение молекулярно-генетического исследования, статистическую обработку с помощью классических методов статистики и анализ результатов, подготовку статей и докладов для конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 227 источников литературы (из них 35 – отечественные, 192 – зарубежные). Работа иллюстрирована 41 таблицей и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Участники и структура исследования

Участники исследования были отобраны ретроспективно в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России за период 2000-2019 гг., проанализировано около 800 медицинских карт пациентов с ТТ. В исследование включено 420 человек. У части пациентов, включенных на этапах заболевания, когда еще не наступили все события, необходимые для исследования согласно дизайну, проводился сбор информации о течении заболевания посредством личного или телефонного контакта.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет; манифестный ТТ в анамнезе или на момент включения в исследование, обусловленный болезнью Грейвса (БГ), токсической аденомой или многоузловым токсическим зобом.

Критерии не включения: субклинический ТТ без периода манифестного ТТ; наличие в анамнезе ФП до дебюта ТТ; терапия амиодароном в анамнезе или на момент включения; гемодинамически значимые клапанные поражения сердца, кардиомиопатии нетиреотоксического и неишемического генеза, тяжелые обструктивные заболевания легких, тяжелые заболевания крови, органные недостаточности тяжелой степени, не ассоциированные с ТТ; хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания, токсикомания); беременность во время ТТ.

Набор проводился в две группы: 1-ая – пациенты без ФП (n=293), 2-ая – пациенты с ТФП (n=127). Наличие ТФП определялось либо присутствием патологии в диагнозе, либо наличием в медицинской документации стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) или холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), выполненных на фоне ТТ, с впервые зафиксированной ФП. Были организованы однократные визиты участников для сбора недостающей информации, получения письменного согласия на участие в исследовании и отбора проб венозной крови с целью молекулярно-генетического исследования.

В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования можно выделить 4 основные части. (1) Идентификация факторов риска ТФП (n=420); в том числе выявление

нарушений ритма, предрасполагающих к ТФП по ХМ ЭКГ (n=61, условие включения в подгруппу – наличие результатов ХМ ЭКГ, выполненного на фоне ТТ до впервые зафиксированной ФП). (2) Оценка вклада пяти однонуклеотидных полиморфизмов, выбранных на основании наличия ассоциации с нетиреотоксической ФП, в риск развития ТФП (n=150 пациентов, все с БГ). (3) Разработка инструмента предикции ТФП и ранжирование входящих в нее факторов по значимости их вклада в прогноз (n=420). (4) Оценка течения и исходов ТФП (n=70 пациентов с ТФП, для которых были доступны данные по течению ТФП за период не менее 12 месяцев после достижения эутиреоза).

Изучаемые параметры

У всех участников исследования была собрана информация о параметрах, потенциально являющихся ассоциированными с ТФП факторами: пол, возраст, уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободных трийодтиронина и тетраiodтиронина, длительность манифестного и субклинического ТТ, периоды гипотиреоза (наличие/отсутствие), рецидивы ТТ (количество), снижение веса в первые 6 мес. ТТ, генез ТТ (БГ, токсическая аденома, многоузловой токсический зоб), у пациентов с БГ – антитела к рецепторам ТТГ, внетиреоидные проявления БГ (орбитопатия, претибиальная микседема), индекс массы тела (ИМТ), нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, предиабет), липидограмма, статус курения, уровни гемоглобина, калия и креатинина крови; кардиальный статус до ТТ: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (НЖЭ и ЖЭ), наджелудочковая и желудочковая тахикардия (НЖТ и ЖТ)), хроническая сердечная недостаточность (СН); кардиальный статус на фоне ТТ: АГ, частота сердечных сокращений (ЧСС), нарушения ритма (аналогично нарушениям ритма до ТТ), СН; пульс-урежающая терапия до и на фоне ТТ.

В подгруппе молекулярно-генетического исследования (n=150) дополнительно оценивались параметры эхокардиографии, выполненной на фоне ТТ до развития ФП: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), конечно-диастолический диаметр левого желудочка (КДР ЛЖ), гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса по Симпсон (ФВ), характер ремоделирования ЛЖ, диаметр левого предсердия (ЛП), индекс объема ЛП (ИО ЛП), дилатация ЛП, давление в легочной артерии.

В подгруппе для анализа течения и исходов ТФП учитывались следующие параметры: пол, возраст; характеристики ТТ; ИМТ, нарушения углеводного обмена, статус курения, АГ, ишемическая болезнь сердца; терапия ТТ (только консервативная тиреостатическая терапия, тиреоидэктомия, геми- или субтотальная тиреоидэктомия, радиойодтерапия); параметры эхокардиографии на фоне ФП (аналогичные перечисленным выше); характеристики тяжести течения ТФП (тип ФП, тяжесть симптомов СН на фоне ФП (по функциональным классам (ф.к.)), тяжесть симптомов ФП по шкале EHRA (1 – нет, 2 – легкие, 3 – серьезные, 4 – инвалидизирующие), частота сокращений желудочков (ЧСЖ) на фоне ФП; исходы ТФП: варианты течения ФП после достижения эутиреоза (1 – спонтанное стойкое восстановление синусового ритма (СР) (при пароксизмальной ФП: отсутствие пароксизмов клинически и по данным ХМ ЭКГ), 2 – электрическая кардиоверсия или радиочастотная абляция, после чего сохранялся СР, 3 – электрическая кардиоверсия или радиочастотная абляция, после чего произошел рецидив ФП, 4 – сохранялась ФП, попытки восстановления СР не предпринимались); тромбоэмболические события на фоне ФП (тромбоэмболия ветвей легочной артерии, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака); длительность ТФП.

Методы оценки изучаемых параметров

Информация об изучаемых параметрах была получена с помощью ретроспективного анализа медицинской документации и опроса пациентов посредством личного/телефонного контактов.

Необходимо остановиться на методах оценки нарушений ритма. Из нарушений ритма учитывалось наличие: НЖЭ, ЖЭ, НЖТ и ЖТ. Оценка аритмий до развития ТТ: участники классифицированы как имеющие нарушение ритма в случае наличия патологии в диагнозе. На

фоне ТТ при отсутствии ХМ ЭКГ, нарушение ритма подтверждалось при указании на него в диагнозе/анамнезе или регистрации на ЭКГ; при наличии ХМ ЭКГ НЖЭ подтверждалась при ≥ 500 эктопических комплексов за сутки (Nortamo S. et al., 2017; Gladstone D. J. et al., 2015), ЖЭ – при ≥ 200 эктопических комплексов за сутки, а в случае полиморфного или парного характера – при любом их количестве (Лебедев Д.С. и соавт., 2020; Бокерия О.Л. и соавт., 2015). НЖТ и ЖТ определялись согласно клиническим рекомендациям (Бокерия Л.А. и соавт., 2020; Лебедев Д.С. и соавт., 2020). С целью удобства анализа данных было сформировано два параметра: наджелудочковая (наличие НЖЭ и/или НЖТ) и желудочковая (наличие ЖЭ и/или ЖТ) эктопическая активность (НЖЭА и ЖЭА): наличие/отсутствие. Более подробно были проанализированы данные ХМ ЭКГ 61 пациента, из них 21 пациент с ТФП. Оценивались результаты ХМ ЭКГ, проводившегося на фоне ТТ, у пациентов с ТФП – до момента, когда ФП впервые была зафиксирована.

Молекулярно-генетическое исследование

Оценивалось наличие ассоциации следующих однонуклеотидных полиморфизмов с ТФП и другими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии: rs1801253 (Gly389Arg) и rs1801252 (Ser49Gly) в гене $\beta 1$ -адренорецептора, rs1805127 в гене β -субъединицы K^+ -каналов миокарда (Ser38Gly), rs2200733 и rs10033464 в некодирующей части генома в локусе 4q25. Объем выборки – 150 человек с БГ, из них 28 – с ТФП. Для выделения ДНК использовалась венозная кровь. Детекция полиморфизмов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с помощью классических статистических методов и методов машинного обучения. Обработка данных классическими методами проводилась в программе SPSS Statistics v23. Распределение всех изучаемых переменных имело отклонение от нормального, поэтому применялись непараметрические тесты. Для количественных параметров проводился анализ кривой рабочей характеристики приемника (ROC-анализ) с вычислением площади под ROC-кривой (AUROC) и пороговых значений. Для создания моделей предикции использовались бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ. Для оценки связи ТФП и признаков, включенных в модель, рассчитывали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Ранжирование переменных в моделях логистической регрессии проводилось по модулям стандартизованных коэффициентов регрессии, в дискриминантном анализе – по значениям стандартизованных коэффициентов. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде: медиана и интерквартильный размах (1-й квартиль; 3-й квартиль) или процент от полной выборки (абсолютное число): % (n). Разработка моделей предикции ТФП проводилась также с помощью методов машинного обучения на языке программирования Python 3.6. Полная выборка была разделена на две части: обучающая – 70% (n=294) и тестовая – 30% (n=126). Обучение проводилось 8 алгоритмами: логистическая регрессия, дерево решений, случайный лес, алгоритм k-ближайших соседей, Бернулли Наивный Байес, экстремальный градиентный бустинг, метод опорных векторов и фиктивный классификатор, из которых выбирался лучший. Оценка качества проводилась методом кросс-валидации; рассчитывались: доля правильных ответов, точность, чувствительность и AUROC. Для ранжирования предикторов ТФП использовались метод важности признаков и метод значений Шепли.

Основные результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная характеристика пациентов с ТФП и без нее

Результаты сравнения групп с и без ТФП представлены в таблице 1: перечислены только переменные, по которым имелось статистически значимое различие. У количественных параметров с помощью ROC-анализа были вычислены пороговые значения (табл. 2).

Таблица 1 – Параметры, статистически значимо различающиеся между группами с и без тиреотоксической фибрилляции предсердий

Признак	Полная выборка n=420	Наличие ТФП n=127	Отсутствие ТФП n=293	p*	
Пол: мужчины, % (n)	20,7 (87)	32,3 (41)	15,7 (46)	<0,001	
Возраст, лет**	45 (36;52)	48 (42;56)	43 (34;50)	<0,001	
Длительность манифестного ТТ, мес. **	10 (6;20)	18 (8;32)	8 (5,5;14,0)	<0,001	
Длительность субклинического ТТ ≥1	65,7 (245)	75,0 (87)	61,5 (158)	0,011	
Число рецидивов ТТ, % (n)	0	36,6 (140)	27,8 (30)	40,1 (110)	<0,001
	1	33,8 (129)	26,9 (29)	36,5 (100)	
	≥2	29,6 (113)	45,3 (58)	23,4 (64)	
Этиология ТТ, % (n)	Болезнь	94 (395)	89,8 (114)	95,9 (281)	0,014
	Узловая	6 (25)	10,2 (13)	4,1 (12)	
Индекс массы тела, кг/м ² **:	25 (22;30)	26,9 (24;31)	24,7 (22;29)	0,002	
Женщины	25 (22;30)	26,2 (23; 32)	24,5 (22;29)	0,004	
Курильщики, % (n)	28,4 (113)	35,2 (44)	25,3 (69)	0,042	
Кардиальный статус до развития тиреотоксикоза					
Артериальная гипертензия, % (n)	30,1 (124)	45,6 (57)	23,3 (67)	<0,01	
Сердечная недостаточность, % (n)	4,8 (20)	10,5 (13)	2,4 (7)	0,002	
Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза					
Артериальная гипертензия, % (n)	54,8 (228)	75,6 (93)	46,1 (135)	<0,001	
Наджелудочковая эктопическая активность,	47,9 (145)	86,2 (50)	38,8 (95)	<0,001	
Желудочковая эктопическая активность, %	10,1 (26)	25,6 (11)	7,0 (15)	0,001	
Сердечная недостаточность, % (n)	31,4 (97)	51,1 (46)	23,3 (51)	<0,001	
Пульс-урежающая терапия до ТТ, % (n)	8 (33)	13 (16)	5,9 (17)	0,015	
Примечание: ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий, ТТ – тиреотоксикоз, *сравнение групп с и без ТФП, ** медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)					

Таблица 2 – Результаты ROC-анализа и пороговые значения для количественных параметров, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий

Показатели ROC-анализа	Возраст	Длительность	ИМТ (женщины)
Площадь под ROC-кривой	0,653	0,680	0,606
p	0,000	0,000	0,004
Пороговое значение	43 года	10 месяцев	25 кг/м²
Чувствительность/специфичность	0,736 / 0,485	0,695 / 0,601	0,634 / 0,540
Примечание: ТТ – тиреотоксикоз, ИМТ – индекс массы тела			

Оценка результатов Холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Проведено сравнение результатов ХМ ЭКГ 21 пациента с ТФП и 40 лиц без ФП (табл. 3). Пороговое количество НЖЭ (одиночные+парные+групповые), после которого значимо увеличивается риск ТФП, рассчитанное с помощью ROC-анализа – 60 эктопических комплексов за сутки, чувствительность 62%, специфичность 82,5%. Коэффициент относительного риска ТФП при >60 НЖЭ/сут.: 2,95 (95% доверительный интервал: 1,50; 5,78). Для ЖЭ ROC-анализ

был статистически не значимым $p=0,05$. Таким образом, только НЖЭА является достоверным предиктором ТФП.

Таблица 3 – Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с и без тиреотоксической фибрилляции предсердий, n=61

Нарушения ритма, количество за сутки	Отсутствие ФП, n=40	Наличие ФП, n=21	<i>P</i>
Одиночные эктопические комплексы, Me (Q1; Q3):			
Наджелудочковые	9,5 (6; 36)	119 (28; 671)	0,000
Желудочковые	2 (0; 5,8)	18,5 (0; 1038)	0,395
Одиночные+парные+групповые эктопические комплексы, Me (Q1; Q3):			
Наджелудочковые	16 (7; 40,8)	119 (30; 687)	0,000
Желудочковые	2 (0; 5,8)	18,5 (0; 1176)	0,047
Наличие эпизодов НЖТ, % (n)*	22,5 (9)	61,9 (13)	0,004
Наличие НЖЭА, % (n)	25 (10)	71,4 (15)	0,001
Наличие ЖЭА, % (n)	15 (6)	35,5 (10)	0,014
Примечание: Me (Q1; Q3) – медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), НЖТ – наджелудочковая тахикардия, * количество пациентов с желудочковой тахикардией недостаточно для проведения сравнительного анализа, НЖЭА и ЖЭА – наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность			

Вклад пяти однонуклеотидных полиморфизмов в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий

Анализ частоты ТФП в зависимости от различных генотипов показал, что статистически достоверно с ТФП ассоциированы полиморфизмы rs10033464 и rs2200733 локуса 4q25 (табл. 4). Ассоциации ТФП с полиморфизмами генов β 1-адренорецептора и β -субъединицы K⁺-канала миокарда выявлено не было.

Таблица 4 – Частота встречаемости генотипов однонуклеотидных полиморфизмов в локусе 4q25 в зависимости от наличия тиреотоксической фибрилляции предсердий

Полиморфизм	Генотипы	Наличие ТФП	Отсутствие ТФП	<i>P</i>
rs10033464	GG / GT / TT,	81,5 / 11,1 / 7,4	75,6 / 23,6 / 0,8	0,038
rs2200733	CC / CT / TT,	57,1 / 25 / 17,9	68 / 31,2 / 0,8	<0,001
Примечание: ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий				

Построение моделей предикции и ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью классических методов статистики

В регрессионный и дискриминантный анализ были включены все переменные, по которым имелось статистически значимое различие между группами с и без ТФП (табл. 1), кроме переменной рецидивы ТТ в связи с большим количеством пропусков. Лучшая модель логистической регрессии была построена методом принудительного включения признаков и включала все 14 предикторов (ЛР1). Модель с пошаговым включением признаков (ЛР2) не сильно уступала по индикаторам качества, хотя включала всего 4 параметра: АГ до развития ТТ, НЖЭА и ЖЭА на фоне ТТ и длительность ТТ. Метрики качества моделей демонстрируют удовлетворительную предсказательную способность (табл. 5). Ранжирование переменных, проводившееся по коэффициентам регрессии, показало, что наибольший вклад в прогноз ТФП вносит НЖЭА на фоне ТТ (табл. 6).

Таблица 5 – Индикаторы качества наилучших моделей логистической регрессии

Индикаторы качества модели	Модель ЛР1	Модель ЛР2
Коэффициент Найджелкерка	0,573	0,509
Критерий Хосмера-Лемешева: $\chi^2; p$	4,839; 0,775	2,721; 0,743
Правильно предсказанные	85,4	83,2
Чувствительность / специфичность,	88,2 / 84,8	89,5 / 81,1
Площадь под ROC-кривой \pm ст,	0,910 \pm 0,022	0,904 \pm 0,022 ($p < 0,001$)
Примечание: ЛР – модели логистической регрессии: ЛР1 – с 14 входными переменными, ЛР2 – с 4 входными переменными		

Таблица 6 – Коэффициенты регрессии и отношения шансов для предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий для модели логистической регрессии ЛР2

Переменные	Коэффициент регрессии В	P	ОШ (95% ДИ)
Наджелудочковая эктопическая активность *	2,37	0,000	10,7 (3,8; 30,2)
Длительность тиреотоксикоза	1,87	0,000	6,5 (2,4; 17,7)
Желудочковая эктопическая активность*	1,84	0,000	6,3 (2,3; 17,0)
Артериальная гипертензия**	1,76	0,000	5,8 (2,3; 14,9)
Примечание: ЛР2 – модель логистической регрессии с 4 входными переменными * на фоне тиреотоксикоза, ** до развития тиреотоксикоза			

Дискриминантный анализ также выполнен с принудительным (ДФ1) и пошаговым (ДФ2) включением переменных. Характеристики дискриминантных функций указывают на скромную способность различать группы с и без ТФП, хотя обе функции являются статистически значимыми. Доля правильно классифицированных пациентов и специфичность достаточно высокие (табл. 7). Ранжирование переменных по стандартизированным коэффициентам показало, что наибольший вклад в прогноз ТФП вносит также НЖЭА на фоне ТТ (табл. 8).

Таблица 7 – Статистики, характеризующие дискриминантные функции

Индикаторы качества модели	ДФ1	ДФ2
Собственное значение	0,498	0,452
Каноническая корреляция	0,577	0,558
Лямбда Уилкса	0,668	0,689
P	<0,001	<0,001
Правильно предсказанные наблюдения, %	84,3	84,8
Чувствительность / специфичность, %	84,8 / 84,2	78,9 / 85,8
Примечание: ДФ – дискриминантные функции: ДФ1 – с 14 входными переменными, ДФ2 – с 4 входными переменными		

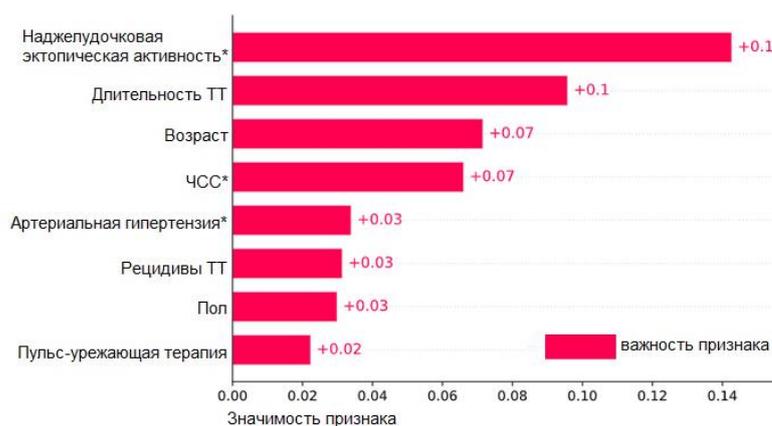
Таблица 8 – Коэффициенты канонической дискриминантной функции для переменных, включенных в модель дискриминантной функции ДФ2 с 4 входными переменными

Переменные	Стандартизированные коэффициенты
Наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза	0,562
Желудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза	0,555
Артериальная гипертензия до тиреотоксикоза	0,479
Длительность тиреотоксикоза	0,283

Проводилась попытка создания прогностической модели логистической регрессии с генетическими маркерами ТФП (полиморфизмов rs10033464 и rs2200733). В модель были включены параметры, данные о которых имелись для большинства пациентов с результатами генотипирования. Оптимальной оказалась модель с включением rs2200733, пола, возраста и длительности ТТ. Однако индикаторы качества этой модели были низкими: коэффициент Найджелкерка 0,350, критерий Хосмера-Лемешева: $p=0,678$, 78% правильно предсказанных наблюдений, чувствительность 75%, специфичность 78,7% AUROC 86%, - ниже, чем у модели ЛР2 (табл. 5). Таким образом, включение полиморфизма rs10033464 снижало качество модели. Поэтому складывается представление, что данные генетические маркеры ТФП вносят недостаточный для включения в прогностическую модель вклад в прогноз ТФП.

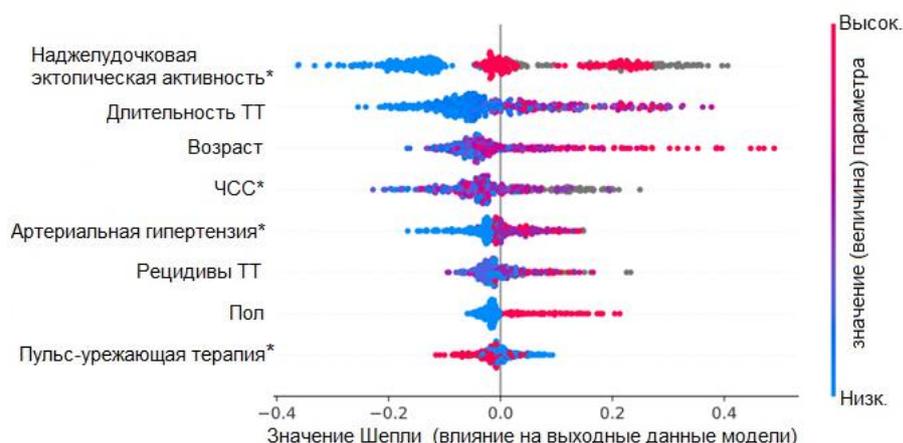
Прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий и ранжирование предикторов с помощью методов машинного обучения

Оптимальной оказалась модель с 8 входными переменными, созданная с помощью экстремального градиентного бустинга. Ее входные переменные: пол, возраст, длительность ТТ, количество рецидивов ТТ, ЧСС, АГ, НЖЭА, пульс-урежающая терапия. Последние 4 параметра оцениваются на фоне ТТ до развития ФП. Метрики качества модели рассчитывались на тестовой выборке: доля правильных ответов 85%, точность 79%, чувствительность 73%, AUROC 88%. Ранжирование входных переменных по значимости их вклада в прогноз, выполненное с помощью методов важности признаков и значений Шепли, показало, что наиболее важными признаками являются НЖЭА на фоне ТТ и длительность ТТ (рис. 1 и 2).



Примечание: * На фоне ТТ, ТТ – тиреотоксикоз, ЧСС – частота сердечных сокращений

Рисунок 1 – Метод важности признаков: диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для окончательной модели предикции



Примечание: * На фоне тиреотоксикоза, ТТ – тиреотоксикоз, ЧСС – частота сердечных сокращений

■ - отсутствие, низкие значения признака или женский пол

■ - наличие, высокие значения признака или мужской пол

■ - средние значения признака или наличие артериальной гипертензии с целевым уровнем АД

■ - пропуски

Рисунок 2 – График значений Шепли для окончательной модели предикции

Исследование особенностей течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

Изучение клинического течения ТФП проводилось в подгруппе из 70 пациентов. Характеристики пациентов и течения ТФП представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Характеристика исследуемой подгруппы

Мужской пол, % (n)	37,1 (26)
Возраст, лет*	50 (45,8; 55)
Длительность манифестного тиреотоксикоза, месяцы*	35 (12; 70)
Этиология тиреотоксикоза, % (n): БГ / ТА+МТЗ	87,1 (61) / 12,9 (9)
Индекс массы тела, кг/м ² *	28,2 (25; 33,1)
Курильщики, % (n)	40,0 (28)
Наличие АГ на фоне фибрилляции предсердий, % (n):	71,2 (47)
Наличие ишемической болезни сердца, % (n)	7,6 (5)
Длительность фибрилляции предсердий, месяцы*	24 (10; 60)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, БГ – болезнь Грейвса, ТА+МТЗ – токсическая аденома и многоузловой токсический зоб, ** - медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)

Таблица 11 – Характеристики течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

Тип фибрилляции предсердий, % (n): Пароксизмальная / персистирующая / постоянная	41,4 (29) / 51,4 (36) / 7,1 (5)
Тяжесть симптомов СН: нет / I-II ф.к. / III ф.к. / IV	18,6 (13) / 31,4 (22) / 37 (26) / 13 (9)
Фракция выброса (Симпсон), %	55,5 (47; 60)
Фракция выброса (Симпсон) <50%, % (n)	32,8 (22)
Шкала EHRA, % (n): I / II / III / IV	0 / 42,9 (30) / 41,4 (29) / 15,7 (11)
ЧСЖ на фоне ФП, уд./мин,*	100 (80; 120)
ЧСЖ ≥90 уд./мин, на фоне ФП, % (n)	62,7 (42)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ф.к. – функциональный класс, EHRA – шкала оценки тяжести симптомов, связанных с ФП Европейской Ассоциации Ритма Сердца, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, * медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)

Статистически достоверно со всеми показателями тяжести течения ТФП, кроме ЧСЖ, был ассоциирован пол пациента (рис. 3). Из параметров эхокардиографии с типом ФП ассоциирован диаметр ЛП, с тяжестью СН и ФВ – ИММ ЛЖ и диаметр ЛП, с тяжестью симптомов ФП – ИММ ЛЖ, с ЧСЖ – ни один из параметров.

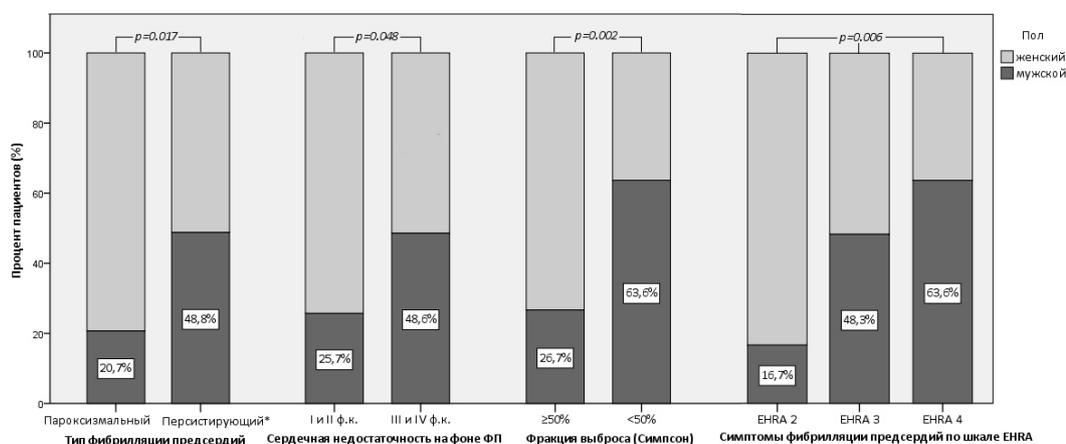


Рисунок 3 – Тяжесть течения тиреотоксической фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза в зависимости от пола

Исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий и их предикторы

После достижения стойкого эутиреоза проводился анализ восстановления СР (рис. 4). Спонтанное восстановление СР произошло у 24,3% пациентов.



Рисунок 4 – Восстановление синусового ритма у лиц с тиреотоксической фибрилляцией предсердий после достижения эутиреоза

Спонтанное восстановление СР было ассоциировано с некоторыми эхокардиографическими параметрами и характеристиками течения ФП (табл. 12). Независимыми предикторами сохранения ТФП являются КДР ЛЖ и диаметр ЛП. По данным ROC-анализа: для КДР ЛЖ AUROC=0,694, $p=0,026$, для ИО ЛП AUROC=0,782, $p=0,001$, для ФВ AUROC=0,699, $p=0,007$. Пороговые значения: для КДР ЛЖ $>5,1$ см (чувствительность 59,5%, специфичность 80%), для ИО ЛП >45 мл/м² (чувствительность 73,5%, специфичность 83,3%), для ФВ $\leq 51\%$ (чувствительность 42,3%, специфичность 93,3%).

Таблица 12 – Различия по параметрам эхокардиографии и характеристикам течения тиреотоксической фибрилляции предсердий в зависимости от наличия спонтанного восстановления синусового ритма

Признаки	Спонтанное восстановление СР		p
	Произошло, n=17	Не произошло, n=53	
КДР ЛЖ, мм*	47 (41,5; 53,3)	52,5 (49; 58,5)	0,012
Фракция выброса (Симпсон), %*	60 (55; 65)	55 (44; 59)	0,023
Индекс объема ЛП, мл/м ² *	40,5 (34,8; 47)	52,5 (42,8; 62,3)	0,027
Наличие дилатации ЛП, %	61,5	91,8	0,015
Тип фибрилляции предсердий, % (n):			
Пароксизмальный /	41,4 (12) / 12,2 (5)	58,6 (17) / 87,8 (36)	0,01
Сердечная недостаточность на фоне фибрилляции предсердий, % (n):			
Отсутствие или I-II ф.к. / III-IV ф.к.	37,5 (12) / 8,8 (3)	62,5 (20) / 91,2 (31)	0,008
Фракция выброса на фоне фибрилляции предсердий, % (n):			
≥50% / <50%	31,1 (14) / 4,5 (1)	68,9 (31) / 95,5 (21)	0,014
Примечание: СР – синусовый ритм, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, * медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)			

Тромбоэмболические события

Тромбоэмболические события на фоне ТФП развились у 14 пациентов (21%): у 5 – ишемический инсульт, у 7 – тромбоэмболия ветвей легочной артерии, у 2-х – оба осложнения. В группе пациентов, перенесших тромбоэмболическое событие ЛП и длительность ТТ были достоверно больше, чем в группе без тромбоэмболических осложнений: диаметр ЛП 5,1 и 4,7 см, $p=0,043$; длительность ТТ 44,5 мес. и 24 мес., $p=0,031$. Независимым предиктором является диаметр ЛП (логистический регрессионный анализ). Пороговое значение диаметра ЛП (ROC-анализ): $>4,3$ см, AUROC=0,688, $p=0,023$, чувствительность 78%, специфичность 53%.

Заключение

В ходе настоящего исследования идентифицировано 16 факторов, ассоциированных с ТФП. Они были ранжированы в порядке значимости для прогноза ТФП. Предложена модель прогнозирования ТФП, основанная на 8 из этих факторов риска. Из работы также можно сделать вывод, что для прогнозирования ТФП необходимы отличные от нетиреотоксической ФП инструменты, так как некоторые факторы риска отличаются. Одним из наиболее значимых предикторов ТФП является наличие наджелудочковой эктопической активности на фоне ТТ, в связи с чем пациентам с ТТ целесообразно выполнять ХМ ЭКГ. Предложенная в настоящем исследовании модель предикции ТФП после валидации на более широких выборках пациентов может быть использована на практике. Также было выявлено, что мужской пол ассоциирован с более тяжелым течением ТФП, поэтому необходимо акцентировать особое внимание на пациентах высокого риска развития ТФП мужского пола. Кроме того, в работе выявлена ассоциация ТФП с двумя однонуклеотидными полиморфизмами локуса 4q25: rs10033464 и rs2200733. Однако рутинное определение генотипа по данным полиморфизмам у пациентов с ТТ не целесообразно, так как это не увеличивает точность предсказания ТФП при увеличении сложности и стоимости обследования. Также в результате настоящего исследования идентифицированы предикторы тромбоэмболических событий и отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма после достижения эутиреоза у пациентов с ТФП. Эти результаты также могут быть применены на практике для определения оптимального времени для восстановления синусового ритма.

Выводы

1. Факторами риска тиреотоксической фибрилляции предсердий являются: возраст старше 43 лет, мужской пол, длительность манифестного тиреотоксикоза >10 месяцев, наличие рецидива/рецидивов тиреотоксикоза, длительность субклинического тиреотоксикоза >1 года, курение до и/или на фоне тиреотоксикоза, наличие артериальной гипертензии и сердечной недостаточности как до, так и на фоне тиреотоксикоза, наличие наджелудочковой и желудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза, для женщин – индекс массы тела ≥ 25 кг/м². Независимыми предикторами тиреотоксической фибрилляции предсердий являются: наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, артериальная гипертензия до тиреотоксикоза и длительность манифестного тиреотоксикоза >10 месяцев.

2. Установлено наличие ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs10033464 и rs2200733 хромосомы 4q25 с тиреотоксической фибрилляцией предсердий. Генотип ТТ обоих полиморфизмов достоверно чаще встречался у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с группой без нее: 7,4% vs 0,8%, $p=0,038$ (rs10033464) и 17,9% vs 0,8%, $p<0,001$ (rs2200733). По данным регрессионного анализа данные полиморфные маркеры не вносят значимого вклада в прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий. Поэтому, учитывая повышение стоимости и сложности обследования за счет молекулярно-генетического исследования, включение данных полиморфизмов в модель предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий нецелесообразно. Однонуклеотидные полиморфизмы гена β 1-адренорецептора (rs1801252, rs1801253) и гена β -субъединицы калиевого канала миокарда (rs1805127) не были ассоциированы с тиреотоксической фибрилляцией предсердий.

3. На основании наличия данных о восьми параметрах (представлены в порядке убывания значимости для прогноза): наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, длительность манифестного тиреотоксикоза, возраст, частота сердечных сокращений и артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза, количество рецидивов тиреотоксикоза, пол, пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза, возможно предсказание риска тиреотоксической фибрилляции предсердий с использованием модели, разработанной с помощью алгоритма машинного обучения экстремальный градиентный бустинг. Модель дает 85% правильных ответов, обладает 79% точностью и 73% чувствительностью.

4. Фактором риска тяжелого течения тиреотоксической фибрилляции предсердий (персистирующий тип, симптомы 3-4 по шкале EHRA, сердечная недостаточность III-IV функционального класса, фракция выброса (Симпсон) <50% на фоне фибрилляции предсердий) является мужской пол.

5. Независимыми предикторами отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма после купирования тиреотоксикоза являются: конечно-диастолический диаметр левого желудочка >51 мм и наличие дилатации левого предсердия (диаметр >38 мм), а предиктором развития тромбоэмболических событий на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий является диаметр левого предсердия >43 мм.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий целесообразно учитывать следующие параметры: возраст и пол пациента, длительность и количество рецидивов тиреотоксикоза, частоту сердечных сокращений, наличие/отсутствие наджелудочковой эктопической активности, артериальной гипертензии и проведение пульс-урежающей терапии (терапии бета-блокаторами) на фоне тиреотоксикоза.

2. Всем пациентам с гипертиреозом предпочтительно выполнять холтеровское мониторирование электрокардиограммы с целью максимально точной оценки риска тиреотоксической фибрилляции предсердий (выявления наджелудочковой эктопической активности) и выявления бессимптомной фибрилляции предсердий.

3. В рамках профилактики развития тиреотоксической фибрилляции предсердий всем пациентам с гипертиреозом необходим регулярный контроль артериального давления. При

наличии артериальной гипертензии показано незамедлительное назначение адекватной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня артериального давления.

4. При ведении пациентов высокого риска развития фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза, особенно, мужского пола (фактор риска тяжелого течения тиреотоксической фибрилляции предсердий) следует назначать более частые визиты к врачу, более частый контроль электрокардиограммы и тиреоидного статуса, акцентировать внимание на коррекции модифицируемых факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий (высокая частота сердечных сокращений, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение у женщин), назначать пульс-урежающую терапию бета-блокаторами и проводить титрацию дозы тиреостатического препарата для достижения нормальных значений не только тиреоидных гормонов, но и тиреотропного гормона.

5. Пациентам с персистирующей тиреотоксической фибрилляцией предсердий, дилатацией левого предсердия (диаметр >38 мм) и конечно-диастолическим размером левого желудочка >51 мм, в случае наличия показаний и отсутствия противопоказаний к восстановлению синусового ритма, выполнять попытку восстановления ритма сразу после достижения эутиреоза, а не спустя три месяца, так как вероятность спонтанного восстановления синусового ритма у этих пациентов крайне мала, а риск тромбоэмболических осложнений, учитывая дилатацию левого предсердия, высокий.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

В настоящем исследовании предложена модель прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, обладающая приемлемыми характеристиками качества классификации, а также идентифицированы ранее не описанные в литературе предикторы тиреотоксической фибрилляции предсердий. Учитывая достаточно «узкий» профиль участников исследования (генез тиреотоксикоза у подавляющего большинства пациентов – болезнь Грейвса, большой процент участников с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и компонентами метаболического синдрома), обусловленный тем фактом, что набор проводился в двух организациях здравоохранения, разработанный инструмент предикции нуждается в валидации на более обширной и разнообразной выборке пациентов.

После проверки на более широких выборках пациентов будет возможно внедрение инструмента прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий в практическую работу врачей. Это необходимо для осведомления пациентов о наличии у них риска фибрилляции предсердий с целью повышения приверженности к лечению, для коррекции модифицируемых факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, и в отдельных случаях – для более раннего радикального лечения тиреотоксикоза у пациентов высокого риска.

Ассоциацию впервые описанных в настоящей работе факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий также необходимо подтверждать в ходе дальнейших исследований. Например, представляет собой интерес изучение на выборках большего объема ассоциации тиреотоксической фибрилляции предсердий с полиморфизмами локуса 4q25 и с нарушениями ритма, предшествующими тиреотоксической фибрилляции предсердий, посредством оценки Холтеровских мониторов электрокардиограммы у пациентов с тиреотоксикозом.

Полученные данные позволят расширить представление о патогенезе тиреотоксической фибрилляции предсердий, и в перспективе помогут врачам дифференцированно подходить к тактике лечения пациентов с тиреотоксикозом, реализуя персонализированный подход в ведении пациентов.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 и тиреотоксической фибрилляцией предсердий / Д.А. Пономарцева, А.Ю. Хушкина, А. А. Костарева [и др.] // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9. – №. 4. – С. 62-73.
2. Факторы, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий / Д.А. Пономарцева, А.Ю. Бабенко // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6. – №. 9. С. 494-500.
3. Факторы, ассоциированные с исходами тиреотоксической фибрилляции предсердий / Д.А. Пономарцева, А.Ю. Бабенко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2022. – Т. 18. – №. 2. – С. 4-16.
4. Prediction model for thyrotoxic atrial fibrillation: a retrospective study / D.A. Ponomartseva, I. V. Derevitskii, S. V. Kovalchuk [et al.] // BMC Endocr Disord. – 2021. – Т. 21. – С. 1-14.
5. Влияние полиморфизма Ser38Gly гена β -субъединицы калиевого канала миокарда на течение тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса / Д. А. Савицкая, А. Ю. Бабенко, А. А. Костарева [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – №. 3. – С. 24-33.
6. Polymorphisms of β 1-adrenoreceptor gene and cardiovascular complications in patients with thyrotoxicosis / A. Y. Babenko, E. N. Grineva, D. A. Savitskaja [et al.] // BioMed research international. – 2014. – Т. 2014. Article ID 402897. 7 pages. DOI:10.1155/2014/40289.
7. Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена β 1-адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе / А. Ю. Бабенко, А. А. Костарева, Е. Н. Гринева, Д. А. Савицкая [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – №. 2. – С. 22-31.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
 БГ – болезнь Грейвса
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИО ЛП – индекс объема левого предсердия
 КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 СН – сердечная недостаточность
 ТТ – тиреотоксикоз
 ТТГ – тиреотропный гормон
 ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХМ ЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
 ЧСЖ – частота сокращений желудочков
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиограмма
 СР – синусовый ритм
 AUROC – площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC-кривой)
 EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца