

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО "Ростовского государственного медицинского университета" Минздрава России Волковой Натальи Ивановны на диссертацию Пономарцевой Дарьи Александровны «Прогнозирование и особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность работы

Влияние избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему чрезвычайно значимо. Несмотря на достижения в лечении кардиальной патологии в последние десятилетия (например, расширение возможностей по терапии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, усовершенствование препаратов из группы бета-блокаторов), частота сердечно-сосудистых осложнений тиреотоксикоза остается высокой. Фибрилляция предсердий, развивающаяся на фоне тиреотоксикоза, представляет собой одно из самых неблагоприятных вариантов течения тиреотоксикоза, одно из тяжелейших его проявлений, поскольку ассоциирована с высоким риском тромбоэмболических событий, развитием сердечной недостаточности и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Причем частота ее достигает 10-15% (S. Razvi, Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases, 2018). При этом на удивление очень ограниченное число работ посвящено изучению тиреотоксической фибрилляции предсердий, обособленно от фибрилляции предсердий иной этиологии. Расширение информации о патогенезе и особенностях течения ассоциированной с тиреотоксикозом фибрилляции предсердий, уточнение влияния различных факторов на риск ее развития, возможно, позволят обнаружить новые подходы в лечении этого нарушения ритма, а также создать более четкие рекомендации по ведению пациентов с тиреотоксикозом.

Работа Пономарцевой Д. А. направлена на изучение факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, особенностей ее течения и исходов, что позволяет дополнить существующие знания о поражении сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе, и в будущем открывает возможности для проведения мероприятий по профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с тиреотоксикозом.

Таким образом, актуальность исследования определяется как тяжестью и частотой изучаемой патологии и вытекающей отсюда необходимостью разработки мер по ее профилактике, так и ее недостаточной исследованностью.

Научная новизна исследования

В работе Пономарцевой Д. А. впервые предложен инструмент для оценки риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с тиреотоксикозом. Безусловно, в настоящее время не существует широко применяемых и описанных в доступной литературе инструментов прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий. И автор аргументирует, почему применение шкал для прогнозирования фибрилляции предсердий любой этиологии не подходит для пациентов с тиреотоксикозом (вследствие различного патогенеза и течения). Однако никаких исследований по оценке качества прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью инструментов для фибрилляции предсердий любой этиологии не проводилось. Поэтому соискатель основывается только лишь на собственных предположениях, утверждая, что качество прогноза может быть низким.

Также в работе получены данные о новых факторах риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, большинство из которых являются известными факторами риска нетиреотоксической фибрилляции предсердий, что соискатель и упоминает в разделе «Обсуждение». Но, помимо этого, в исследовании проводится оценка вклада каждого фактора в прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий, что вызывает большой интерес, потому что результаты этого анализа и показывают различия между тиреотоксической и нетиреотоксической фибрилляцией предсердий.

Кроме того, результаты проведенного в работе анализа подгруппы пациентов с фибрилляцией, развившейся на фоне тиреотоксикоза, расширяют имеющиеся в настоящее время знания о течении и исходах тиреотоксической фибрилляции предсердий, а именно, о факторах, приводящих к ее более тяжелому течению и неблагоприятным исходам.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Новые данные о факторах риска и представленная в работе модель предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий вносят вклад в развитие профилактических мер по предотвращению нарушений ритма, развивающихся при тиреотоксикозе. Однако разработанную модель прогнозирования необходимо проверять в крупных многоцентровых исследованиях и сравнивать ее эффективность со шкалами и моделями предикции нетиреотоксической фибрилляции предсердий для уточнения ее преимуществ.

Результаты части исследования, посвященной факторам, ассоциированным с тяжелым течением и неблагоприятными исходами тиреотоксической фибрилляции предсердий, под которыми соискатель подразумевает тромбоэмболические события и персистенцию тиреотоксической фибрилляции после достижения эутиреоза, могут быть использованы при создании рекомендаций по ведению пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий, но только после подтверждения в других исследованиях.

Кроме того, в совокупности все полученные в ходе настоящего исследования данные относительно факторов риска и особенностей течения тиреотоксической фибрилляции предсердий, а также результаты оценки ее ассоциации с различными однонуклеотидными полиморфизмами, вносят вклад в расширение знаний о механизмах развития и патогенезе этого тяжелого нарушения ритма.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи исследования сформулированы в соответствии с названием. Проведена корректная обработка материала с применением адекватных методов статистического анализа. Количество пациентов является достаточным для получения статистически верных результатов. Результаты, полученные в исследовании, объективны и соответствуют сформулированным задачам. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Текст диссертации изложен на 158 страницах и построен по традиционному плану, включающему «Введение», четыре главы основного текста: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение», а также «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Перспективы дальнейшей разработки темы», «Список сокращений» и «Список литературы». Работа проиллюстрирована 14 рисунками и содержит 41 таблицу. Список цитированной литературы содержит 227 источников, в том числе 35 на русском языке. Оформление текста, таблиц и рисунков соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Текст содержит незначительное количество опечаток, но это не влияет на восприятие работы в целом.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность выбранной темы, характеризуется степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Кроме того, этот раздел содержит информацию о научной новизне, практической и

фундаментальной значимости работы, а также основные научные положения, выносимые на защиту, данные о методологии исследования и апробации работы. В завершении приведена информация о внедрении результатов исследования в практику и в учебный процесс, вкладе автора в работу, структуре и объеме диссертации.

Глава «Обзор литературы» состоит из 10 частей, включая заключение. Первые четыре части позволяют раскрыть актуальность темы исследования, так как посвящены эпидемиологии, социальной и клинической значимости тиреотоксикоза и тиреотоксической фибрилляции предсердий. В пятой части главы подробно описаны имеющиеся в настоящее время данные о факторах риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, последовательно перечислены все известные предикторы этой патологии. В следующей части «Обзора литературы» соискатель приводит обоснование выбора потенциальных генетических маркеров – полиморфизмов, ассоциация тиреотоксической фибрилляции предсердий с которыми изучается в работе. Седьмая часть также, как и первые, является обоснованием актуальности работы, так как объясняет важную роль прогнозирования и профилактики в современной кардиологии. Последние две части перед заключением посвящены немногочисленным имеющимся в настоящее время данным об особенностях течения и исходах тиреотоксической фибрилляции предсердий, а также факторах, ассоциированных с более тяжелым течением и неблагоприятными исходами.

Глава «Материалы и методы» написана достаточно подробно, детально описаны критерии, по которым ставились отметки о наличии у пациентов той или иной патологии. В работе использован широкий спектр статистических методов, в том числе метод машинного обучения. Все использованные в работе методы адекватны поставленным задачам и позволяют получить достоверные результаты. Работа по большей части ретроспективная. Интересным дополнением является часть, посвященная поиску генетических факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий. Однако объем подгруппы для молекулярно-генетического исследования меньше оптимального, что автор упоминает в «Ограничениях исследования».

Глава «Результаты» содержит изложение данных исследования в соответствии с поставленными задачами. Исследуемая выборка состояла из 420 человек с манифестным тиреотоксикозом, треть пациентов имели тиреотоксическую фибрилляцию предсердий. Исследовано довольно большое количество клинических и лабораторных факторов, в том числе пять однонуклеотидных полиморфизмов на предмет наличия их ассоциации с тиреотоксической фибрилляцией предсердий, правда, молекулярно-генетическое обследование проведено только у 150 человек из общей выборки. Предложена модель для расчета риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, обладающая приемлемыми

характеристиками качества. Особый интерес вызывают результаты ранжирования предикторов по значимости их вклада в прогноз: наиболее важными оказались наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, длительность тиреотоксикоза и возраст пациента на момент дебюта тиреотоксикоза. В последней части главы «Результаты» на подгруппе из 70 пациентов проведена комплексная оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий. Оценены клинические типы и симптомы фибрилляции предсердий, тяжесть сердечной недостаточности и частота сокращений желудочков на фоне фибрилляции предсердий, из исходов проанализированы развившиеся в группе тромбоэмболические события и частота как спонтанного, так и вследствие кардиоверсии восстановления синусового ритма. Описаны факторы риска более тяжелого течения и более неблагоприятных исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий.

Глава «Обсуждение» посвящена последовательному анализу результатов в контексте существующих данных научных исследований. Кроме того, автор приводит здесь собственную аргументированную интерпретацию полученных данных, а также ограничения исследования.

«Заключение» и «Выводы» обоснованы и адекватны полученным результатам.

В разделе «Практические рекомендации» соискатель предлагает использовать выявленные и ранее известные предикторы тиреотоксической фибрилляции предсердий для прогнозирования этого нарушения ритма у пациентов с тиреотоксикозом на практике, а также более интенсивное лечение, в том числе коррекцию модифицируемых факторов риска, и пристальное наблюдение для пациентов высокого риска. В этой связи необходимо уточнить, каких именно пациентов считать пациентами высокого риска развития тиреотоксической фибрилляции предсердий. Также автор предлагает проводить мониторинг электрокардиограммы по Холтеру всем пациентам с тиреотоксикозом для выявления бессимптомной фибрилляции предсердий и признаков наджелудочковой эктопической активности. Практическая рекомендация, следующая из последней части исследования также вызывает интерес: пациентам с тиреотоксической фибрилляцией предсердий и наличием признаков низкой вероятности спонтанного восстановления синусового ритма (дилатация левого предсердия, КДР ЛЖ более 51 мм) при наличии показаний проводить попытку восстановления ритма сразу после достижения эутиреоза с целью сокращения длительности фибрилляции предсердий, и, соответственно, уменьшения риска тромбоэмболии и ремоделирования миокарда на ее фоне.

Текст автореферата изложен на 19 страницах, соответствует всем требованиям и отражает основное содержание диссертационной работы. Автореферат позволяет получить краткое представление о методах исследования и его основных результатах.

Апробация и реализация работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены на научных конференциях и конгрессах, в том числе международных и всероссийских с международным участием.

По теме диссертации автором опубликовано 13 печатных работ, из них 5 полнотекстовых статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований или в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SciVerse Scopus и/или Web of science.

Вопросы и замечания

1. Почему ваше исследование носит ретроспективный характер и не является ли это ограничением исследования?

Замечаний к работе нет.

Заключение

Рецензируемая диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Представленное исследование соответствует заявленной специальности 3.1.19. Эндокринология, так как изучает осложнение одного из частых эндокринологических синдромов – тиреотоксикоза. Работа содержит решение важной научно-практической задачи: разработана модель прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, описаны некоторые аспекты особенностей ее течения и исходов, что вносит вклад в развитие профилактики и лечения сердечно-сосудистых проявлений тиреотоксикоза.

На основании изложенного выше считаю, что диссертационная работа Пономарцевой Дарьи Александровны «Прогнозирование и особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Бабенко А. Ю., полностью соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с

актуальными изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Пономарцева Дарья Александровна, заслуживает присуждения учёной степени по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №3
Федерального Государственного Бюджетного
Образовательного Учреждения Высшего
Образования "Ростовского государственного
медицинского университета" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Н. И. Волкова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Волковой Н. И. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Н. Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: +7 (863)-250-42-00

Факс: +7 (863)-201-43-90

E-mail: okt@rostgmu.ru

Сайт: <https://rostgmu.ru/>