

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного университета» Обрезана Андрея Григорьевича на диссертационную работу Пономарцевой Дарьи Александровны на тему «Прогнозирование и особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.19. Эндокринология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Фибрилляция предсердий является одним из самых частых нарушений ритма, и в будущем ожидается, что ее распространенность существенно возрастет. У пациентов с фибрилляцией предсердий достаточно часто выявляется тиреотоксикоз, что существенно отягощает прогноз и влияет на тактику ведения. Больше всего по подходам в терапии отличается фибрилляция предсердий, основной причиной которой и стал избыток гормонов щитовидной железы, то есть тиреотоксическая фибрилляция предсердий, поскольку в этом случае после купирования тиреотоксикоза может произойти спонтанное восстановление синусового ритма. При этом детализация обследования и лечения этих больных обычно остается за рамками клинических рекомендаций и руководств по терапии фибрилляции предсердий. В результате, врачи недостаточно осведомлены о мерах профилактики развития фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе, а также о том, каковы особенности ее течения и как лечить фибрилляцию предсердий при выявленном тиреотоксикозе. Тогда как профилактика, своевременное выявление и грамотное лечение крайне важны, так как помогают предотвращать такие тяжелые осложнения фибрилляции предсердий, как тромбоэмболические события и сердечную недостаточность, а также ассоциированную с ними смертность.

Кроме того, патофизиология тиреотоксической фибрилляции предсердий остается не вполне понятной, так как причины, лежащие в основе преимущественного предсердного аритмогенного действия гормонов щитовидной железы, остаются малоизученными.

Рецензируемая работа посвящена по большей части проблеме прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, которое является важнейшим аспектом профилактики. В исследовании проанализировано достаточно большое количество потенциальных предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий, в том числе 5 однонуклеотидных полиморфизмов, известных наличием ассоциации с нетиреотоксической фибрилляцией предсердий. Также в работе есть небольшая часть, посвященная выявлению факторов, предрасполагающих к более тяжелому течению

тиреотоксической фибрилляции предсердий, к тромбоэмболическим событиям, развивающимся на ее фоне и отсутствию спонтанной конверсии в синусовый ритм по достижении эутиреоза. Такое исследование представляется актуальным, поскольку, во-первых, фокусирует внимание на проблеме, не освещенной широко в клинических рекомендациях, способствует пониманию необходимости особенного подхода к пациентам с тиреотоксической фибрилляцией предсердий, расширяет имеющиеся в настоящее время скудные знания об особенностях течения фибрилляции предсердий у больных с тиреотоксикозом.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, их значимость для фундаментальной науки и практической медицины**

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как в ней впервые предложена модель для расчета риска развития фибрилляции предсердий у больных с тиреотоксикозом. До настоящего времени не существовало инструмента для прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий. Практическая значимость заключается в том, что разработанная модель может послужить основой для выделения пациентов с высоким риском, требующих обязательного проведения эхокардиографии, мониторинга электрокардиограммы, более жесткого контроля за модифицируемыми факторами риска фибрилляции предсердий (артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений, индекс массы тела), а также более частого контроля тиреоидного статуса и, соответственно, более частого наблюдения у эндокринолога.

Также автором исследования получены новые данные о факторах риска тиреотоксической фибрилляции предсердий. Различными статистическими методами проведено ранжирование по степени значимости их вклада в прогноз, причем, на первом месте оказался фактор «наличие наджелудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза», который ранее не был зафиксирован в качестве предиктора тиреотоксической фибрилляции предсердий. Описаны и другие новые предикторы, представляющие собой интерес, так как некоторые из них являются модифицируемыми, например, избыточная масса тела и ожирение у женщин.

Научную новизну представляет и изучение ассоциации тиреотоксической фибрилляцией предсердий с 5 однонуклеотидными полиморфизмами. В доступных российских и зарубежных источниках нет данных по изучению частоты этих полиморфизмов у пациентов с фибрилляцией предсердий, обусловленной тиреотоксикозом, однако есть данные о наличии ассоциации нетиреотоксической фибрилляции предсердий со всеми 5 полиморфизмами. В рецензируемой работе наличие ассоциации подтверждено только для

двух из пяти изученных полиморфных маркеров. Возможно, это связано с небольшим объемом выборки в этой части исследования (150 человек, из которых только 28 с фибрилляцией). Также это может свидетельствовать об отличии механизмов развития тиреотоксической фибрилляции предсердий по сравнению с фибрилляцией предсердий иной этиологии. Поэтому этот раздел при условии подтверждения его результатов в других исследованиях с большим объемом выборки имеет определенную ценность для фундаментальной науки.

Также в ходе исследования определены независимые предикторы развития тромбоэмболических событий на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий и сохранения фибрилляции предсердий после достижения эутиреоза. Рассчитаны их пороговые значения. На основании этих данных автором выдвинуто следующее предложение. Больным с низкой вероятностью спонтанной конверсии фибрилляции в синусовый ритм и высоким риском тромбоэмболических осложнений при наличии показаний проводить кардиоверсию в более ранние сроки, чем это принято в настоящее время – непосредственно после достижения эутиреоза, а не через 3-4 месяца. Однако автору необходимо учесть, что такая тактика может увеличить количество рецидивов фибрилляции предсердий вследствие сохранения в миокарде изменений, вызванных недавно купированным тиреотоксикозом, поэтому требуется проведение дополнительных исследований для уточнения этого вопроса.

Таким образом, учитывая отсутствие в настоящее время описанного в доступной литературе инструмента прогнозирования развития фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза, а также немногочисленность и разрозненность имеющихся в литературе данных об особенностях течения и исходах тиреотоксической фибрилляции предсердий, диссертационная работа Пономарцевой Д. А. вносит существенный вклад в современное представление о данной патологии.

### **Степень обоснованности и достоверности выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждаются достаточным объемом выборки пациентов с тиреотоксикозом, применением разнообразных современных методов статистического анализа, тщательностью и глубиной проведенного анализа полученных результатов.

## **Оценка содержания и общая характеристика диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Структура диссертации традиционная и включает в себя введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы. Объем диссертации: 158 страниц, для наглядного представления информации текст дополнен 14 рисунками и 41 таблицей. В списке литературы указано 227 источников, причем только 35 на русском языке, что свидетельствует о недостатке исследований на тему тиреотоксической фибрилляции предсердий в России.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, ее научной новизны и научно-практической ценности, цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы достаточно подробно освещает современные представления об эпидемиологии, механизмах развития, факторах риска, особенностях течения и исходах тиреотоксической фибрилляции предсердий. В этой главе также приведены данные, объясняющие выбор изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов, обсуждается проблема прогнозирования в кардиологии.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, представлена структура исследования, критерии отбора пациентов и методы сбора информации об изучаемых факторах (потенциальных предикторах тиреотоксической фибрилляции предсердий), подробно описаны использованные в работе молекулярно-генетические и статистические методы.

В результатах исследования дана характеристика общей выборки, которая составила 420 пациентов с тиреотоксикозом, последовательно описаны 4 части исследования: идентификация предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий, оценка наличия ее ассоциации с 5 однонуклеотидными полиморфизмами, разработка модели прогнозирования и изучение особенностей течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий. Детально описаны результаты оценки предикторов различными статистическими методами, в том числе с помощью машинного обучения. Разработанная модель прогнозирования включает в себя 8 факторов, среди которых возраст, пол, наличие наджелудочковой эктопической активности, частота сердечных сокращений, артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза, длительность и количество рецидивов тиреотоксикоза, пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза. Модель обладает приемлемыми характеристиками качества на изучаемой выборке пациентов. Однако,

безусловно, для практического применения инструмента, необходимо проведение дополнительных исследований на других выборках пациентов с тиреотоксикозом с целью оценки качества его работы.

Важным достижением исследованием является понимание того, что тиреотоксическая и нетиреотоксическая фибрилляция предсердий имеют некоторые различия в предикторах и характере течения, что обуславливает необходимость создания отдельных инструментов прогнозирования.

В «Обсуждении результатов исследования» представлено обобщение результатов работы, сопоставление их с имеющимися литературными данными, а также перечислены недостатки исследования по мнению автора.

Выводы вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют задачам и в достаточной степени аргументированы.

Таким образом, анализ содержания диссертации позволяет утверждать, что работа Пономарцевой Д. А. выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленными целью и задачами исследования.

Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы, характеризуется четкостью формулировок и отражает основную информацию об исследовании, необходимую для понимания его цели, задач, методов исследования, основных результатов и выводов.

Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, в том числе в пяти полнотекстовых публикациях в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и/или в изданиях, индексируемых в базе данных SciVerse Scopus.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертации нет. В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

### **Вопросы и замечания**

1. Проводилась ли оценка предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий в разных возрастных группах? Есть ли различия по предикторам между пациентами молодого и более старшего возраста?
2. Каковы механизмы аритмогенного влияния полиморфизмов, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий? Эти знания могут способствовать пониманию патогенеза тиреотоксической фибрилляции предсердий?

## Заключение

Таким образом, 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, представляет собой законченную научно-квалификационную работу и содержит решение важной научно-практической задачи: проведено комплексное изучение тиреотоксической фибрилляции предсердий: определены ее наиболее значимые предикторы, представлена модель для расчета риска ее развития, а также выявлены факторы, ассоциированные с более тяжелым ее течением и неблагоприятными исходами.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 в актуальной редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и её автор, Пономарцева Дарья Александровна, достоин присуждения искомой учёной степени по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургского государственного университета»,  
доктор медицинских наук, профессор

Обрезан Андрей Григорьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Обрезана А. Г. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета СПбГУ

Гусев Александр Валентинович

### Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Почтовый адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Телефон медицинского института СПбГУ: +7 (812) 326–03–26

E-mail: [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)

Сайт: <https://spbu.ru/>