

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии
по научной работе.

доктор медицинских наук профессор
Е. Ивченко



2024 г.

рег. № 4/16

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации 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 темы исследования

Диссертация Пономарцевой Д.А. посвящена одному из самых тяжелых осложнений тиреотоксикоза – тиреотоксической фибрилляции предсердий. В работе проведен анализ различных факторов, потенциально ассоциированных с риском развития фибрилляции предсердий (ФП) на фоне тиреотоксикоза, выявлены наиболее значимые предикторы, разработана модель прогнозирования, а также изучены некоторые особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий, ее исходы и ассоциированные с ними факторы.

ФП в целом является очень частым нарушением ритма, и в будущем ожидается только увеличение ее распространённости [Larsen B. S. et al, 2021]. А тиреотоксикоз является важным ее этиологическим фактором: частота выявления тиреотоксикоза у пациентов с впервые зафиксированной ФП составляет 5-15% [Kahaly G. J. et al, 2005; Aminoghoaya A., 2004]. Предотвращение развития, своевременное выявление ФП и правильное ведение пациентов с ФП очень важны с целью снижения ассоциированных с этим нарушением ритма тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и смертности.

Тиреотоксическая фибрилляция предсердий рассматривается как один из вариантов вторичной ФП, с наличием известной причины, которая и обуславливает ее отличие от ФП любой другой этиологии: начиная от различных механизмов развития и заканчивая потенциально разными исходами. Например, устранение тиреотоксикоза может привести к самостоятельному восстановлению синусового ритма. Таким образом, целесообразно изучение тиреотоксической фибрилляции предсердий отдельно от ФП любой другой этиологии.

Тем не менее, как в отечественных [Аракелян М. Г. и соавт., 2021], так и в зарубежных [Hindricks G. et al., 2021] клинических рекомендациях по ФП, крайне мало внимания уделено отдельно тиреотоксической фибрилляции предсердий. Кроме того, в настоящее время остаются не до конца ясными и механизмы развития ФП при тиреотоксикозе, являются открытыми многие вопросы, касающиеся ведения пациентов

с тиреотоксической фибрилляцией предсердий. В том числе, несмотря на достаточно большое количество работ по факторам риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, до сих пор не разработано инструмента ее прогнозирования.

Таким образом, анализ предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий для выявления наиболее значимых факторов, построение инструмента прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, более подробное изучение особенностей ее течения и исходов, являются актуальными задачами современной медицины.

Новизна полученных результатов исследования

В настоящее время создано достаточно много инструментов для прогнозирования ФП [Aronson D. et al., 2018; Hill N.R. et al., 2019; Hulme O.L. et al., 2019]. Однако прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий с их помощью может быть недостаточно точным, так как в развитии ФП на фоне тиреотоксикоза важную роль играют механизмы, связанные с изменением работы сердечно-сосудистой системы под действием избытка тиреоидных гормонов. Шкал или моделей прогнозирования именно тиреотоксической фибрилляции предсердий до рецензируемой работы в литературе описано не было.

В работе описан инструмент, с помощью которого можно рассчитать риск развития фибрилляции предсердий, развивающейся у пациента с тиреотоксикозом именно на фоне тиреотоксикоза. Кроме того, определены факторы риска, которые делают наиболее значимый вклад в прогноз тиреотоксической фибрилляции предсердий. Показано, что наиболее сильно увеличивает риск развития ФП ранее не описанный как предиктор тиреотоксической фибрилляции предсердий фактор – наличие наджелудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза. Также в ходе диссертационного исследования Пономарцевой Д. А. выявлены и другие новые факторы риска тиреотоксической фибрилляции предсердий. В основном, это факторы, которые известны как предикторы нетиреотоксической ФП. Однако важно, что в исследовании показаны отличия предикторов тиреотоксической в сравнении с ФП любой этиологии. При тиреотоксической фибрилляции предсердий большое значение имеют характеристики тиреотоксикоза (его длительность, количество рецидивов), а также нарушения ритма (наджелудочковая эктопическая активность) и частота сердечных сокращений на фоне тиреотоксикоза. Автор подчеркивает тот факт, что несмотря на то, что многие факторы риска тиреотоксической и нетиреотоксической ФП совпадают, имеют место различия по значимости их вклада в прогноз. Те факторы, которые очень важны при прогнозировании нетиреотоксической ФП, могут быть гораздо менее значимыми в предсказании риска тиреотоксической фибрилляции предсердий.

Помимо этого, в исследовании Пономарцевой Д. А. впервые изучена ассоциация тиреотоксической фибрилляции предсердий с пятью однонуклеотидными полиморфизмами, которые были выбраны на основании наличия их ассоциации с нетиреотоксической ФП.

Также в ходе рецензируемого исследования получены новые данные относительно особенностей течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий. Дана характеристика подгруппы пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий: описана частота встречаемости типов ФП, тяжесть сердечной недостаточности, тяжесть симптомов ФП. Идентифицированы факторы, ассоциированные с тяжелым течением

тиреотоксической фибрилляции предсердий и её неблагоприятными исходами (понятие которых автор также раскрывает в работе).

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Основная часть рецензируемого диссертационного исследования является ретроспективной. Лишь небольшую часть можно назвать проспективной, так как проводилась оценка динамики заболевания у части пациентов.

Работа соответствует заявленной специальности, имеет традиционную структуру и оформление, изложена на 158 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Материал представлен в том числе в виде 41 таблицы и 14 рисунков. Список литературы, проанализированной автором в ходе исследования, состоит из 227 источников: 35 отечественных и 192 зарубежных.

Введение включает в себя обоснование актуальности избранной темы исследования, описание степени ее разработанности на настоящий момент и новизны полученных результатов. В этой же главе обозначены цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы дано краткое описание эпидемиологии тиреотоксикоза, воздействия тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и более развернуто – современное представление о тиреотоксической фибрилляции предсердий: ее эпидемиология, клиническая значимость, механизмы развития. Подробно представлен анализ имеющихся в настоящее время исследований, посвященных факторам риска, особенностям течения и исходам тиреотоксической фибрилляции предсердий. Кроме того, в этой главе автор объясняет выбор однонуклеотидных полиморфизмов – потенциальных генетических предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий – и дает их описание и имеющиеся в литературе данные относительно их связи с нарушениями ритма. Также один раздел обзора литературы посвящен роли прогнозирования заболеваний в настоящее время, в том числе описано состояние проблемы предсказания риска ФП.

В главе «Материалы и методы» приведено краткое описание исследуемой выборки пациентов и структуры работы. Стоит отметить, что полная выборка состояла из 420 пациентов с тиреотоксикозом, 127 из которых имели тиреотоксическую фибрилляцию предсердий. Исследование было разделено на четыре взаимосвязанных части: идентификация факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, изучение ее ассоциации с пятью однонуклеотидными полиморфизмами, создание модели ее прогнозирования и анализ течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий. В «Материалах и методах» описаны параметры, оценивавшиеся в каждой части исследования, способы (методы) сбора информации, критерии оценки заболеваний, а также подробно описаны молекулярно-генетические и статистические методы, использовавшиеся в работе.

Глава «Результаты» дает полное детальное представление полученных данных. Здесь приведены: характеристика исследуемой группы, сравнение пациентов с и без фибрилляции предсердий, результаты изучения ассоциации тиреотоксической фибрилляции предсердий с однонуклеотидными полиморфизмами, описание разработанных моделей прогнозирования, ранжирование факторов риска по степени их

значимости в прогноз, результаты оценки течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий.

В «Обсуждении» приведено сравнение результатов настоящей работы с данными, полученными другими авторами, показаны рассуждения автора относительно причин, повлиявших на получение описанных данных, имеется интерпретация полученных результатов с учетом данных литературы и в контексте возможности их практического применения, а также перечислены ограничения исследования.

Выводы сжато и полно описывают основные полученные результаты и их интерпретацию. Все выводы и заключение, в котором представлен краткий итог исследования, обоснованы, соответствуют цели и задачам работы.

Клинические рекомендации также достаточно аргументированы и логичны.

Автореферат соответствует всем требованиям и в полной мере отражает основные положения диссертационной работы.

Апробация работы и публикации

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.

Все материалы были представлены в разное время на научных конференциях и съездах.

Значимость результатов для науки и практической деятельности

В ходе рецензируемого исследования определены факторы риска, которые необходимо учитывать при прогнозировании тиреотоксической фибрилляции предсердий. Предложен новый инструмент предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий, который может быть внедрен во врачебную практику после валидации. Модель учитывает возраст, пол пациента, длительность манифестного тиреотоксикоза, количество рецидивов тиреотоксикоза, частоту сердечных сокращений, наличие суправентрикулярных нарушений ритма и артериальной гипертензии на фоне тиреотоксикоза, а также терапию пульс-урежающими препаратами, проводимую на фоне тиреотоксикоза.

Выявление предикторов и расчет риска развития тиреотоксической фибрилляции предсердий необходимы для осведомления пациентов о наличии у них риска с целью повышения приверженности к лечению, для коррекции модифицируемых факторов риска и в отдельных случаях – для более раннего радикального лечения тиреотоксикоза у пациентов очень высокого риска.

Информация, полученная в ходе части исследования, посвященной течению и исходам тиреотоксической фибрилляции предсердий, является важной для совершенствования рекомендаций по ведению пациентов с этой патологией. Пациентам с персистирующей тиреотоксической фибрилляцией предсердий, дилатацией левого предсердия и конечно-диастолическим размером левого желудочка >51 мм (факторы риска отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма, выявленные в ходе исследования), в случае наличия показаний и отсутствия противопоказаний к

восстановлению синусового ритма, автор предлагает выполнять попытку восстановления ритма сразу после достижения эутиреоза, а не спустя три месяца.

Таким образом, практическая значимость полученных результатов не вызывает сомнения. Также результаты работы могут быть внедрены в учебный процесс последипломного образования врачей по специальностям эндокринология и кардиология.

Замечания по диссертационной работе

Недостаточно достоверный анализ нарушений ритма на фоне тиреотоксикоза. Оптимальным было бы проведение многосуточного мониторинга ЭКГ.

Небольшой объем выборки для молекулярно-генетического исследования: 150 человек.

Разработанный инструмент предикции не реализован в структурированной форме шкалы, или математической формулы, или опросника, что затрудняет его практическое применение и нуждается в валидации на более обширной выборке пациентов.

При общей положительной оценке диссертационного исследования, возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. В работе многие оцениваемые показатели пациентов условно разделялись по различным уровням превышения. Почему статус курения использовался как качественный признак и не применялся индекс курящего человека для оценки вклада в развитие тиреотоксической фибрилляции предсердий различной длительности курения, а также количества выкуриваемых сигарет?

2. У пациентов с ожирением традиционно принято объяснять более высокую частоту фибрилляции предсердий наличием у них эпикардального жира. С учетом очень низкой отрезной точки индекса массы тела у женщин – 25 кг/м², выявленной в Вашей работе, с каким механизмом Вы связываете негативное действие ИМТ на развитие фибрилляции?

3. Почему в практических рекомендациях Вы не привели конкретные параметры созданной модели прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий и интерпретации суммарного результата вклада факторов и какие, на Ваш взгляд, Вы видите ограничения в применении созданной модели?

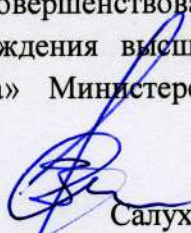
Заключение

Диссертационная работа Пономарцевой Дарьи Александровны «Прогнозирование и особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является законченной научно-квалификационной работой, которая помогает в решении актуальных научных и практических задач – расширение знаний и представления относительно тиреотоксической фибрилляции предсердий, снижение ее распространенности и смертности от ее осложнений. По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, практической и теоретической значимости, достоверности полученных результатов, диссертационная работа Пономарцевой Д. А. соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 в актуальной редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её

автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания № 18 от «31» января 2023 года.

Начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор


Салухов Владимир Владимирович

Подпись профессора Салухова В.В. заверяю.

Начальник отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
кандидат медицинских наук, доцент


Овчинников Дмитрий Валерьевич


12.02.2024
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Телефон +7 (812) 667-71-18, e-mail: vmeda-nio@mil.ru