

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.19. Эндокринология, 3.1.20. Кардиология), доцента, заведующего научно-исследовательским отделом генетических рисков и персонифицированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бабенко Алины Юрьевны на диссертационную работу Ермолаевой Александры Сергеевны «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность избранной темы

Научная и клиническая актуальность данной работы сомнений не вызывает. В первую очередь, она определяется высокой эффективностью и соответственно широким назначением амиодарона у пациентов с различными нарушениями ритма сердца. Цитотоксичность и сверхфизиологическое содержание йода повышают риск возникновения лекарственного деструктивного тиреоидита – амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа (АМИТ2). Опасность АМИТ2 заключается в усугублении проявлений сердечной недостаточности, декомпенсации аритмий, увеличении смертности, особенно среди пожилых пациентов. Быстрая коррекция тиреотоксикоза в таких случаях имеет решающее значение. На сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по выбору вариантов терапии АМИТ2, длительности и безопасности приёма глюкокортикоидов, являющимися препаратами первой линии.

Диссертация Ермолаевой А.С. посвящена оценке факторов риска развития АмИТ2, анализу эффективности различных вариантов терапии препаратами пероральных глюкокортикоидов у данной категории пациентов, представляет собой попытку выявить специфические предикторы терапевтического эффекта глюкокортикоидов и внести свой вклад в оптимизацию алгоритмов лечения АмИТ2.

Интерес для практической медицины представляет поиск специфических предикторов и новых возможностей терапии АмИТ2. Оценка и прогнозирование индивидуального риска развития, варианта клинического течения данной патологии щитовидной железы, терапевтического ответа – необходимость в повседневной клинической практике для принятия взвешенного решения при назначении антиаритмического препарата, определении алгоритма дальнейшего динамического наблюдения пациента и выбора оптимальной и безопасной тактики ведения пациента при развитии заболевания. В связи с чем диссертационная работа Ермолаевой А.С. является актуальной и имеет научную ценность

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Ермолаевой А.С. является законченной научно-квалификационной работой, выполнена на высоком научно-методическом уровне. Автором проведен глубокий анализ актуальности научной проблемы на основании мировых и отечественных литературных данных, что позволило сформулировать цель и задачи исследования. Научные положения базируются на достаточном количестве наблюдений для выявления статистически значимых закономерностей, всего включено 206 пациентов (124 пациента в первой части исследования и 82 во второй). Произведен тщательный отбор участников исследования в строгом соответствии с заданными критериями включения. Выбранные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием современных

методов и программ. Работа выполнена в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Ермолаевой А.С., следует считать обоснованными.

Достоверность и новизну исследования, полученных результатов

Проведенное исследование выполнено с учетом методологических стандартов. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом клинического материала, соответствующим поставленным цели и задачам, применением современных методов исследования и статистической обработки данных. Работа состоит из двух частей. В первой части проведена оценка частоты, сроков и предикторов развития АмИТ2 у 124 пациентов, впервые получивших терапию амиодароном. Во второй – оценка эффективности терапии глюкокортикоидами у 82 пациентов с АмИТ2, содержащей результаты ретроспективного когортного (монотерапия глюкокортикоидами и в комбинации с тиреостатическими препаратами) и проспективного интервенционного рандомизированного открытого контролируемого исследований (стартовые дозы преднизолона 30 и 60 мг/сут). Тщательно описана характеристика пациентов. Проанализированные данные и полученные результаты подробно описаны в тексте, представлены в систематизированном виде, включающем графические изображения и таблицы. Применены соответствующие методы статистического анализа данных, убедительно подтверждающие выявленные закономерности. Таким образом, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

В работе впервые рассматривается сочетание клинических предикторов, сопряженное с большим риском развития АмИТ2 при назначении амиодарона. Оценена частота и сроки развития АмИТ2. Впервые проведено сравнение эффективности разных стартовых доз таблетированной формы преднизолона в рамках проспективного интервенционного рандомизированного открытого контролируемого исследования. Определены потенциальные предикторы ответа на

терапию глюкокортикоидами, неблагоприятного течения тиреотоксикоза. Описан характер и особенности клинического течения заболевания, функциональное состояние щитовидной железы после перенесенного АмИТ2.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Ермолаевой А.С. имеет несомненную научную и практическую значимость. Результаты дополняют представления о механизмах развития и течения АмИТ2, формируют задачи и перспективы для будущих научных работ. В проведенных исследованиях оценен дозозависимый эффект глюкокортикоидов, тиреостатической терапии, обоснован оптимальный вариант стартовой дозы преднизолона. Выявлены особенности клинической картины и исходов при АмИТ2, выделены предикторы неблагоприятного течения АмИТ2. Определена группа высокого риска развития АмИТ2 при назначении амиодарона, требующая более частого мониторинга для своевременной диагностики и лечения. Результаты исследования направлены на разработку оптимального алгоритма ведения пациентов с АмИТ2, персонализированного подхода.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа по сформулированным цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, пунктам 4,5 паспорта эндокринологии.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации автором опубликовано 7 печатных работ, из них 5 оригинальных статей полностью отражающих содержание диссертации, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России по специальности эндокринология, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 2 иные публикации.

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 108 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты и их обсуждение, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. В библиографическом указателе содержатся сведения о 129 источниках, из них 28 отечественных и 121 зарубежных. Работа дополнена 10 таблицами, 23 графическими рисунками.

Во введении обоснована актуальность изучаемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, определены основные положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость работы.

В обзоре литературы представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и клинических проявлениях АмИТ2. Приведен подробный анализ существующих подходов и проблем в терапии АмИТ2.

Глава «Материалы и методы» включает описание дизайна исследования, характеристики клинических наблюдений, примененных лабораторных, инструментальных методов исследования и статистического анализа данных.

Полученные результаты изложены подробно и последовательно, соответствуют поставленным цели и задачам, дополнены иллюстративным материалом, облегчающим понимание.

Логическим завершением диссертации является глава «Обсуждение», в которой автор сопоставляет собственные результаты с данными отечественных и зарубежных исследователей, аргументирует их значимость, логично обосновывает необходимость дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, логично следуют из полученных результатов, являются обоснованными и актуальными, обладают научно-практической значимостью.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа характеризуется рядом достоинств, в числе них: актуальность и практическая значимость выбранной темы, продуманная логичная структура содержания, применение современных методов лабораторно-инструментальной диагностики и статистического анализа данных. Принципиальных замечаний по оформлению, структуре и содержанию диссертации, изложению полученных результатов нет.

В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующее:

1. Наиболее дискуссионным представляется раздел, посвященный ретроспективному анализу эффективности терапии глюкокортикоидами и комбинации глюкокортикоидов с тиамазолом у пациентов с АмИТ2, а именно – корректность отнесения пациентов 3-й группы к АмИТ2. В обзоре литературы и методах не представлены критерии постановки диагноза смешанного типа АмИТ, что затрудняет оценку правильности классифицирования пациентов. Пациенты 3-й группы в этом разделе имели наиболее выраженное повышение уровня Т4св ($<0,001$) по сравнению с другими группами, что само по себе ставит под сомнение правомочность сравнения эффективности двух методов терапии. Кроме того, в таблице 6 не указана суммарная (кумулятивная) доза амиодарона (Ам), принятая пациентами, а есть впечатление, что в группе 3 она была значимо больше, так как и доза Ам (300 [200; 400]) имела тенденцию быть больше по сравнению с группой 2 (200 [200; 300]), и длительность приема Ам была в 2 раза больше 118,0 [104,0; 155,0] по сравнению с группой 2 (64,0 [39,5; 128,0]). Это тоже могло повлиять на время наступления эффекта от лечения. Отнесение пациентов этой группы к АмИТ2 вызывает некоторые сомнения. Обозначено, что отсутствие смешанной формы

АМИТ у пациентов этой группы подтверждалось результатами сцинтиграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$ и оценкой уровня АТ-рТТГ. Однако в соответствии с текущим мнением как зарубежных экспертов (Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2024 Feb;47(2):275-283), так и Клиническими Рекомендациями МЗ РФ (Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы, 2024 г), этих данных недостаточно для уверенной диагностики АМИТ2, тем более, что АТ-рТТГ были оценены только у половины пациентов этой группы (4 из 8). Наличие у пациентов этой группы отношения свТ4/свТ3 3,1 - пограничного для АМИТ1, и сам факт длительного отсутствия ответа на терапию – отсутствие снижения уровня Т4св на 50% и более через 2 недели (как показано на рис.7), указывает на существенную вероятность наличия у, по крайней мере, части пациентов этой группы смешанного типа АМИТ. Для более достоверного сравнения эффективности двух схем в этой части исследования стоило бы использовать метод *matched pairs*, но очень маленький объем групп, вероятно, не позволил сделать это.

2. Аналогично выше данным комментариям, вызывает сомнение постулат «отсутствие смешанной формы АМИТ у пациентов с длительным достижением ремиссии (более 90 дней) подтверждалось результатами повторной сцинтиграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$ и оценкой уровня АТ-рТТГ в динамике»

3. Хотелось бы уточнить, на основании каких данных «тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальному уровню свТ4: легкое течение (свТ4 <40 пмоль/л), умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л), тяжёлое (свТ4 >80 пмоль/л)»?

4. Среди параметров, оцененных как возможные предикторы развития АМИТ2 обозначена сердечно-сосудистая патология, другие заболевания, ассоциированные с гипоксией и оксидативным стрессом (ХОБЛ, СД), курение, кумулятивная доза амиодарона, длительность терапии Ам, исходные характеристики щитовидной железы (ее объем, наличие узлов), наличие антител к ткани щитовидной железы, характеристики пациента (возраст, пол, ИМТ), но не обозначена наследственность по патологии щитовидной железы и амиодарон/йод-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Однако, учитывая, что лишь у 23,4% пациентов развился

АМИТ2, то есть имеется значительное количество людей, у которых возраст, ИМТ и длительность терапии амиодароном аналогичны тем, у кого развился АМИТ2, но у них сохранена нормальная функция щитовидной железы, логично считать, что есть другие предикторы развития АМИТ2. Как сам соискатель в одной из своих публикаций отмечает возможность более чем 3-х кратного повышения риска развития АМИТ2 при наличии генетических предикторов (O. Biakina, Y. Mitina, D. Gognieva, M. Axenova, **A. Ermolaeva**, A. Bestavashvili, V. Fadeev, A. Syrkin, P. Kopylov. DUOX1 Gene Missense Mutation Confers Susceptibility on Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(4): 4016), так и другие авторы (Rand S. et al. Potential use of pharmacogenetics in cardiology: genome-wide association studies of amiodarone-induced thyroid disorders. *European Heart Journal* (2024) 45 (Suppl 1)).

5. В работе приведены данные, объясняющие влияние ИМТ на риск развития АМИТ2, однако в отношении возраста таких данных не представлено. Чем Вы объясняете, что возраст вошел в число наиболее значимых предикторов развития АМИТ2?

6. В работе показано, что увеличение времени от начала терапии амиодароном увеличивает шансы развития АМИТ2 в 1,02 раза. Однако очевидно, что спустя какой-то период времени депо йода, сформированное в процессе терапии амиодароном истощиться и его влияние будет утрачено. Вероятно, есть какой-то верхний предел, за границей которого увеличение периода времени от начала терапии амиодароном перестанет влиять на риск развития АМИТ2?

Представленные замечания не снижают научную ценность работы и носят дискуссионный характер.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ермолаевой Александры Сергеевны на тему: «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в

