

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре эндокринологии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ермолаева Александра Сергеевна, 1982 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2006 году по специальности «Лечебное дело».

Иванкин

С 2008 по 2011 гг. проходила обучение в аспирантуре по специальности 3.1.19. Эндокринология на кафедре эндокринологии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 838/Ао от 28 июля 2019 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2008 года по настоящее время работает в должности врача-эндокринолога эндокринологического терапевтического отделения №2 Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Фадеев Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Ермолаевой Александры Сергеевны на тему «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В работе выделена комбинация клинических предикторов развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа (АМИТ2), проведена оценка эффективности использования разных стартовых доз таблетированных форм преднизолона. Обоснован оптимальный вариант лечения при умеренном и тяжелом течении заболевания, выделены факторы отсроченного ответа на терапию. Описана вариабельность клинической картины и исходов при АМИТ2.

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Амиодарон – широко применяемый и высокоэффективный антиаритмический препарат для купирования жизнеугрожающих наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов со структурной патологией сердца, дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. Однако он обладает широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций, требующих междисциплинарного подхода к ведению пациентов. К одним из таких осложнений относится амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, патогенетический тип которого определяет выбор адекватной терапевтической тактики. АМИТ2 – деструктивный тиреоидит, характеризующийся внезапностью развития, отсутствием специфических предикторов, тяжестью клинических проявлений, сложностью дифференциальной диагностики и обеспечения эффективного лечения.

Пероральные глюкокортикоиды – препараты первой линии при умеренном и тяжелом течении АМИТ2. Вариабельность применяемой дозы, эквивалентной преднизолону, составляет 20–80 мг/сут, средняя – 30–40 мг/сут с постепенным снижением после нормализации уровня тиреоидных гормонов. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, не выработан единый подход к ведению пациентов (показания к назначению, стартовая доза, продолжительность терапии и алгоритм отмены). Часто практикуется одновременное назначение глюкокортикоидов и тиреостатических препаратов, хотя при истинном АМИТ2 это патогенетически не обосновано. У пациентов с

тяжелой кардиальной патологией, нарастанием дисфункции левого желудочка для предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов необходимо быстрое восстановление эутиреоза, которое не всегда достижимо с помощью медикаментозной терапии. Отсроченный ответ наблюдается в 1/3 случаев. Нерешенными остаются вопросы дозозависимого эффекта глюкокортикоидов, верификации факторов отсроченного ответа на терапию, прогнозирования тяжести и длительности тиреотоксикоза.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании мировых и отечественных литературных данных. Сформированы цель и задачи работы, определены дизайн и методология проведения исследования для всех этапов работы, сформирована выборка пациентов для каждого из блоков исследования. Проведены сбор анамнестических (вид и тяжесть сердечно-сосудистой патологии, наличие сопутствующих хронических заболеваний, онкологического анамнеза, отсутствие/наличие курения, регистрация суточной дозы амиодарона и длительности его приема, прием других лекарственных препаратов и биологически активных добавок), клинических (жалобы антропометрические показатели, физикальное обследование), лабораторных данных (оценка функционального состояния щитовидной железы: значений тиреотропного гормона, свободных фракций тироксина и трийодтиронина, антител к тиреоидной пероксидазе, рецептору тиреотропного гормона; оценка углеводного обмена – значений глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, гликемического профиля), результатов инструментальных исследований (ультразвуковое исследование щитовидной железы с доплерографией (при необходимости проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований с последующим цитологическим исследованием), сцинтиграфия щитовидной железы с технецием-99м-пертехнетатом, по показаниям проводилась денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости) у пациентов,

впервые принимающих амиодарон и с АмИТ2; систематизация, статистическая обработка полученных данных, анализ и интерпретация результатов исследований, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Полученные сведения сформулированы автором в форме выводов и практических рекомендаций. Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют результат преимущественно личного научного вклада диссертанта.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Использованные методики адекватны цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом и однородностью выборки клинического материала (124 пациента, впервые получивших терапию амиодароном, и 82 пациента с АмИТ2), применением соответствующих методов лабораторной диагностики на высокоточных биохимических анализаторах, инструментальных исследований на современном сертифицированном оборудовании, а также применением современных компьютеризированных статистических программ и методов, учитывающих особенности распределения пациентов в группах. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, логично вытекают из полученных автором результатов, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования, обоснованы с теоретической и практической позиций.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В выполненной работе произведен обширный комплексный анализ факторов, являющихся триггерами развития АмИТ2. Получены новые данные о структуре причин и ключевых вмешивающихся факторах. Установлено, что развитию АмИТ2 предрасполагает комбинация клинических предикторов, наиболее значимыми из которых являются возраст, индекс массы тела, а также время от начала терапии амиодароном. Получены данные, расширяющие представления о патогенезе и понимании тематики, обосновывающие

возможность использования выявленного сочетания для персонифицированной предикции и оптимизации профилактических и лечебных мероприятий.

Проведена оценка эффективности использования разных стартовых доз таблетированных форм преднизолона в рамках открытого проспективного рандомизированного исследования, определены потенциальные предикторы ответа на терапию, длительности и тяжести тиреотоксикоза. Получена информация о характере и особенностях клинического течения заболевания, транзиторных и стойких нарушениях функции щитовидной железы после перенесенного АмИТ2.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

По результатам проведенной работы выделены группы высокого риска развития АмИТ2 при назначении амиодарона (пациенты в возрасте до 60 лет с индексом массы тела до 26,6 кг/м²) и неблагоприятного течения заболевания (пациенты в возрасте до 54 лет с отсутствием ожирения, длительным приемом амиодарона и объемом щитовидной железы более 21,3 мл). Получены данные о вариабельности клинической картины и исходов. Обоснован оптимальный вариант стартовой дозы преднизолона (не более 30 мг/сут). Результаты исследования вносят существенный вклад в оптимизацию алгоритмов лечения АмИТ2. Основные положения работы служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной практике врача-эндокринолога, поддерживают необходимость индивидуального подхода к ведению данной категории пациентов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в выявлении потенциальных предикторов развития АмИТ2. Предложена новая научная концепция быстрого и доступного прогнозирования риска развития АмИТ2, имеющая важное значение у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, позволяющая взвешенно, рационально подойти к выбору антиаритмической терапии и определению адекватного алгоритма мониторинга функции щитовидной железы в каждом конкретном случае. Проведенные исследования

позволили оценить терапевтический эффект глюкокортикоидов, тиреостатической терапии, выявить особенности клинической картины и исходов при АмИТ2, выделить предикторы тяжелого и длительного течения АмИТ2, отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами. Полученные данные создают основу для разработки персонализированного подхода к ведению данной категории пациентов, наличие возможности прогнозировать длительность и тяжесть тиреотоксикоза, скорость прогрессирования имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, краткосрочность терапевтического ответа и выраженность проявлений побочных эффектов терапии обеспечивает выбор оптимальной тактики ведения пациента.

Основные положения и результаты диссертационного исследования отражены в 7 печатных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных: Web of Science, Scopus, PubMed.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Ермолаевой Александры Сергеевны на тему «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Эндокринология», читаемой студентам, клиническим ординаторам и аспирантам. Акт № 473-У от 5.08.2024 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Ермолаевой Александры Сергеевны на тему «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» внедрены в лечебный процесс эндокринологического терапевтического отделения №2 Университетской

клинической больницы №2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
Акт № 468-Л от 5.08.2024 г.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить клиническое исследование в рамках диссертационной работы «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» (исполнитель Ермолаева Александра Сергеевна). Выписка из протокола № 10–08 Межвузовского Комитета по этике от 11 декабря 2008 года.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, пунктам 4, 5.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 2 иные публикации.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Ермолаева, А. С. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 4–14. (ВАК, RSCI)

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. DUOX1 Gene Missense Mutation Confers Susceptibility on Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis / O. Biakina, Y. Mitina, D. Gognieva, M. Axenova, A. Ermolaeva, A. Bestavashvili, V. Fadeev, A. Syrkin, P. Kopylov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 4016. (Web of Science, Scopus, PubMed)

2. Ермолаева, А. С. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // *Проблемы Эндокринологии.* – 2023. – Т. 69. – № 6. – С. 17–27. (ВАК, RSCI, Scopus)

3. Ермолаева, А. С. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: распространенность, сроки и предикторы развития / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // *Проблемы Эндокринологии.* – 2024. – Т. 70. – № 3. – С. 9–22. (ВАК, RSCI, Scopus)

4. Ермолаева, А. С. Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амидарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // *Альманах клинической медицины.* – 2024. – Т. 52. – № 4. – С. 213–225. (ВАК, RSCI, Scopus)

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии / А. С. Ермолаева, О. А. Бякина, Ю. П. Сыч, Ф. Ю. Копылов, В. В. Фадеев // *Альманах клинической медицины.* – 2019. – Т. 47. – № 2. – С. 156–165.

2. Дифференциальная диагностика амидарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентки с фибрилляцией предсердий и агранулоцитозом на фоне тиреостатической терапии / К. Ю. Жеребчикова, Д. С. Бубнов, А. С. Ермолаева [и др.] // *Consillium Medicum.* – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 7–11.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

Российская конференция с международным участием "Эндокринология – вызовы 21 века". Москва, 2022.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ермолаевой Александры Сергеевны «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Заключение принято на заседании кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 18 чел. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 7 от 5 ноября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры эндокринологии №1
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)


Е.В. Суркова