

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Рахматуллова Руслана Фагимовича «Оптимизация антиаритмической терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с субклиническим тиреотоксикозом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Актуальность диссертационной темы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся в клинической практике наджелудочковых тахиаритмий, которая приобретает все большую медико-социальную значимость, поскольку способна ухудшать не только прогноз, но и качество жизни больного. ФП рассматривают, как осложнение сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих угрозу жизни, в частности, ИБС, сопряженной с риском внезапной коронарной смерти и инфарктом миокарда, артериальной гипертензии, сопровождающейся высоким риском развития острого нарушения мозгового кровообращения. Но в последние десятилетия возникновение пароксизмов ФП все чаще приходится связывать с патологией щитовидной железы, в частности, с тиреотоксикозом. Особенно важно, что ФП наблюдается не только при далеко зашедшем заболевании, но и на этапе субклинических проявлений. Пароксизмы ФП в результате увеличения уровня тиреоидных гормонов сопровождаются уязвимостью миокарда, существенными изменениями абсолютных и эффективных показателей рефрактерности проводящей системы сердца, повышением плотности сердечных бета-адренорецепторов и изменениями автономной иннервации. На сегодня доказано, что у коморбидных пациентов, особенно старше 60 лет, наличие субклинического тиреотоксикоза сопровождается увеличением как общей летальности, так и летальности от сердечно-сосудистой патологии. Хотя и патогенетические основы нарушения сократительной функции левого желудочка при субклиническом тиреотоксикозе изучены достаточно глубоко,

однако вопросы, связанные с электрофизиологией проводящей системы сердца при субклиническом тиреотоксикозе, изучены недостаточно, в частности, при сочетании данной патологии со стенозирующим коронарным атеросклерозом. С одной стороны, остается неизученным вопрос терапии субклинического тиреотоксикоза у больных с уровнем ТТГ ниже референсных значений, но более 0,01 мМЕ/л, поскольку большинство исследователей считают, что данную патологию необходимо лечить у пациентов только старше 65 лет при наличии симптоматики гиперфункции щитовидной железы. С другой стороны, лечение больных с симптомными пароксизмами ФП чрезвычайно трудная задача, особенно, при сочетании субклинического тиреотоксикоза с ИБС, поскольку необходимо использовать комбинированную терапию с применением тиреостатических средств и антиаритмических препаратов. Наиболее важными вопросами, требующими изучения, являются определение электрофизиологических показателей сердца, тиреоидного статуса и липидного обмена на фоне тиреостатической и антиаритмической терапии у больных с ФП на фоне субклинического тиреотоксикоза. То есть, остается ряд неизученных вопросов, в том числе о времени достижения эутиреоидного статуса на фоне тиреостатической терапии, влиянии таковой на структуру и функцию щитовидной железы и липидный обмен. Поэтому целью исследования явилось улучшение результатов лечения пароксизмальной ФП у больных с субклиническим тиреотоксикозом, изучение комбинированного влияния тиреостатической и антиаритмической терапии на патогенетические механизмы тахиаритмии при патологии щитовидной железы, что делает работу, несомненно, актуальной как с теоретической, так и практической точек зрения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется четкой формулировкой цели при планировании исследования, поскольку сочетание пароксизмальной ФП,

ассоциированной со структурной патологией сердца, в частности, ИБС в сочетании с субклиническим тиреотоксикозом может приводить не только к значительному увеличению сердечно-сосудистых событий, но создавать условия для учащения рецидивов тахиаритмии. Автором установлено, что больные субклиническим тиреотоксикозом и ИБС с бессимптомной ФП отличаются более низкой скоростью атриовентрикулярного (АВ) проведения по сравнению с теми, которые имеют ФП, но без ИБС и пациентами с ИБС и симптомной аритмией, что создает предпосылки для формирования механизма re-entry, большей частоты сердечных сокращений во время ФП и увеличение продолжительности пароксизмов. Выявлено, что монотерапия тиамазолом достоверно не влияет на электрофизиологические параметры сердца и частоту пароксизмов ФП, но в группе больных с субклиническим тиреотоксикозом и тахиаритмией без ИБС, а также в группе с ИБС и симптомной ФП способствует сдвигу к нижнему диапазону референсных значений уровня тироксина и трийодтироксина при сравнении с исходными значениями, что может снижать электрофизиологическую гетерогенность предсердий. Показано, что бисопролол и соталол у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной ФП в равной степени оказывают влияние на частоту сердечного ритма, автоматизм и проводимость миокарда, однако у больных с ИБС и бессимптомной формой тахиаритмии бисопролол менее, чем соталол, уменьшает продолжительность пароксизмов ФП (3,9% и 15,2% соответственно), что может быть связано, как рассуждает автор, с меньшим влиянием на АВ проведение. Доказано, что комбинированная терапия бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом в группе больных без ИБС достоверно уменьшает суммарное количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, удлиняет эффективный рефрактерный период левого предсердия, сопровождается уменьшением количества пароксизмов ФП на 26,6% и 29,1% и их продолжительности на 37,0% и 40,7% по сравнению с исходными значениями, что определяет достижение антиаритмического эффекта в 54,5%

и 60,6% случаев, соответственно. Автором установлено, что включение в терапию больных с субклиническим тиреотоксикозом тиамазола приводит к смещению уровня тироксина и трийодтиронина к нижним значениям референсного диапазона. Показано, что на этом фоне у пациентов без ИБС наблюдается достоверное снижение уровня ХС ЛПВП на 26,2%, увеличение ТГ на 28,8% в пределах референсных значений и коэффициента атерогенности на 31,2%, до 2,91. Доказано, что у больных с субклиническим тиреотоксикозом, симптомной ФП на фоне ИБС и дополнительного приема статинов наблюдается достоверное повышение уровня ХС ЛПВП, снижение ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности.

Автор достаточно корректно использует известные научные методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, о чем свидетельствует список литературы, содержащий 165 источников, из них 31 – отечественных и 134 зарубежных авторов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативностью выборки больных, корректным использованием методов получения результатов и статистической обработкой исходной информации. В ходе исследования автором были получены и проанализированы инструментально-лабораторные данные и результаты как антиаритмической, так и тиреостатической терапии у 126 больных с пароксизмальной ФП и субклиническим тиреотоксикозом. Новизна полученных результатов в исследовании, заключается в установлении характерных отличительных электрофизиологических показателей и особенностей течения пароксизмальной ФП в зависимости от наличия коморбидной патологии и выраженности специфической симптоматики тахиаритмии. Впервые установлено, что бессимптомное течение пароксизмальной ФП у больных ИБС и субклиническим тиреотоксикозом сопровождается более низкой скоростью АВ проведения и большей

возбудимостью левого предсердия по сравнению с пациентами, имеющими симптоматику во время тахикардии, и лицами, не имеющими ИБС. Убедительно доказано, что наибольшей антиаритмической эффективностью при таком сочетании обладает комбинированная терапия соталолом с тиамазолом и бисопрололом с тиамазолом. Вместе с тем показано, что назначение тиамазола больным ИБС не приводит к дислипидемии при условии адекватного применения гиполипидемической терапии.

Научная новизна работы изложена четко и выглядит достаточно убедительно. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным числом набранных в исследование пациентов, непосредственным участием автора во всех этапах исследования. Лично исследователем выполнен анализ данных литературы по теме диссертации, разработан дизайн и организовано выполнение работы, осуществлён сбор первичного материала, проанализирована медицинская документация, проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, написаны научные статьи, на основании чего сформулированы выводы. В разделе «Практические рекомендации» акцентируется внимание на важности определения уровня ТТГ, Т3св. и Т4св. у всех больных с пароксизмальной ФП, а также осуществлять контроль липидного профиля каждые 4 недели, и при необходимости, включать в состав терапии липидснижающие препараты. При снижении ТТГ менее 0,1 мМЕ/л и уровне Т3св., Т4св. в пределах референсных значений, автор рекомендует использовать в составе антиаритмической терапии тиамазол в дозе 10–15 мг до достижения эутиреоидного состояния для снижения электрической гетерогенности миокарда.

**Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом,
замечания по оформлению диссертации**

Диссертация изложена в традиционном стиле на 145 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру, включающую введение, описание материала и методов исследования, глав с результатами

исследований и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 21 рисунок и 30 таблиц. Во введении обоснована актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Литературный обзор в полном объеме отражает тему диссертационного исследования. Подробно описаны подходы к определению клинического и прогностического значения электрокардиографических и электрофизиологических показателей ФП при сочетании ИБС с субклиническим гипертиреозом. В главе «Заключение» автор логично подводит итог выполненной работы, обсуждает полученные результаты. Выводы, практические рекомендации аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. Материалы диссертации отражены в 31 научной публикации, из которых 4 – в изданиях, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, 1 – в научном издании, входящем в международные реферативные базы данных (Scopus), выдан 1 патент на изобретение РФ. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А.Захарьина» Министерства здравоохранения Пензенской области (Акт внедрения в практику от 11.06.2020), в учебный процесс кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Акт внедрения от 10.06.2020). Принципиальных замечаний по оформлению работы, методологическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение завершенной диссертации, нет. Диссертация логично построена, её структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям
диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её основные положения, результаты и выводы, что дает полное представление о выполненном исследовании. Оформление автореферата соответствует предъявляемым требованиям.

Вопросы к диссертанту:

1. Как относятся эндокринологи к тому, когда при снижении ТТГ менее 0,1 мМЕ/л и уровне Т3св, Т4св в пределах референсных значений Вы рекомендуете использовать в составе антиаритмической терапии тиамазол 10–15 мг до достижения эутиреоидного состояния?
2. Почему суточная доза соталола составляла всего 40–80 мг, поскольку известно, что при такой дозе препарат «работает» как бета-адреноблокатор, и практически сравним в бисопрололом в дозе 2,5–5 мг, поскольку проявляет свои антиаритмические свойства при дозе только более 160 мг?

Заключение

Диссертационная работа Рахматуллова Руслана Фагимовича «Оптимизация антиаритмической терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с субклиническим тиреотоксикозом» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по улучшению лечения пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом, что имеет существенное значение для специальности внутренние болезни.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Рахматуллова Руслана Фагимовича на тему «Оптимизация антиаритмической терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с субклиническим тиреотоксикозом» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 № 1024), а

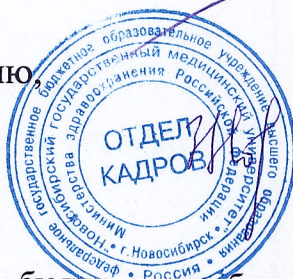
её автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неотложной терапии
с эндокринологией и проф.патологией ФПК и ППВ
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (по специальности:
14.01.05 – кардиология)
« 29 » сентября 2021г.

Миллер Ольга Николаевна

Подпись О.Н. Миллер заверяю,
начальник отдела кадров



Кох Ольга Александровна



Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Тел.: 8 (383) 222-3204, 264-3965
Сайт: www.ngmu.ru
e-mail: rector@ngmu.ru