

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Пономарцева  
Дарья Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.19.Эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Бабенко Алина Юрьевна  
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1 Тиреотоксикоз и его воздействие на сердечно-сосудистую систему .....	13
1.1.1 Социальная и клиническая значимость тиреотоксикоза .....	13
1.1.2 Воздействие тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему .....	14
1.2 Клиническая значимость тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	15
1.3 Эпидемиология тиреотоксической фибрилляции предсердий.....	16
1.4 Механизмы развития тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	18
1.5 Факторы, определяющие риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий ..	19
1.6 Генетические факторы риска и тиреотоксическая фибрилляция предсердий: актуальность изучения, роль в прогнозировании, вопрос выбора потенциальных генетических маркеров ..	27
1.6 Роль и применение прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, фибрилляции предсердий, в современной кардиологии.....	31
1.8 Особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с более тяжелым течением .....	33
1.9 Исходы тиреотоксической кардиомиопатии и фибрилляции предсердий.....	35
1.9.1 Обратимость тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ее лимитирующие.....	36
1.9.2 Частота рецидивирования тиреотоксической фибрилляции предсердий после проведения кардиоверсии.....	38
1.9.3 Тромбоэмболические осложнения на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	39
1.10 Заключение .....	40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>42</b>
2.1 Участники и структура исследования.....	42
2.2 Изучаемые параметры .....	44
2.3 Методы оценки изучаемых параметров .....	49
2.4 Молекулярно-генетическое исследование .....	53
2.5 Статистический анализ.....	55
2.5.1 Классические статистические методы.....	55
2.5.2 Методы машинного обучения .....	57

2.5.3 Ранжирование факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	61
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>62</b>
3.1 Характеристика пациентов .....	62
3.1.1 Демографические, клиничко-анамнестические и лабораторные параметры .....	62
3.1.2 Кардиологический статус до развития тиреотоксикоза .....	65
3.1.3 Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза .....	66
3.1.4 Пульс-урежающая терапия до и на фоне тиреотоксикоза .....	66
3.2 Сравнительная характеристика пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий и без нее .....	66
3.2.1 Демографические, клиничко-анамнестические и лабораторные параметры .....	68
3.2.2 Кардиальный статус до и на фоне тиреотоксикоза .....	70
3.2.3 Анализ нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы .....	71
3.2.4 Пульс-урежающая терапия .....	73
3.2.5 Отношение шансов для факторов, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий и ROC-анализ с расчетом пороговых значений для количественных параметров .....	73
3.3 Вклад пяти однонуклеотидных полиморфизмов в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	75
3.4 Построение прогностических моделей и ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью классических статистических методов .....	80
3.5 Включение генетических маркеров в прогностические модели .....	87
3.6 Построение прогностических моделей и ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью методов машинного обучения .....	89
3.6.1 Разработка и валидация прогностических моделей .....	89
3.6.2 Интерпретация прогностических моделей .....	91
3.7 Ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	97
3.8 Исследование особенностей течения тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	99
3.8.1 Характеристика исследуемой подгруппы пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий .....	99
3.8.2 Особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с более тяжелым течением .....	100
3.8.3 Исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с ними .....	107
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>116</b>

4.1 Характеристика исследуемой группы.....	116
4.2 Факторы риска тиреотоксической фибрилляции предсердий.....	119
4.3 Генетические предикторы тиреотоксической фибрилляции предсердий.....	123
4.4 Прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий.....	124
4.5 Течение тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с более тяжелым течением .....	126
4.7 Исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий .....	127
4.7 Ограничения исследования.....	129
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>131</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>133</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>135</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>136</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>137</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>139</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Несмотря на прогресс в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия, тиреотоксикоз (ТТ) по-прежнему остается диагнозом, ассоциированным с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [164, 60, 56, 188, 194, 75, 95, 140]. По данным работы P. Giesecke и соавт. частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне ТТ в последние 30 лет не снизилась, а даже повысилась [95].

Самым частым из тяжелых сердечно-сосудистых осложнений ТТ, зачастую определяющим прогноз пациентов, является фибрилляция предсердий (ФП). Это нарушение ритма является одной из самых частых сердечно-сосудистых причин госпитализации пациентов с ТТ [164, 153, 188]. Причем частота госпитализаций по поводу ФП остается повышенной (в сравнении с контрольной группой без нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) в анамнезе) в течение более, чем 20 лет после радикального лечения ТТ [153, 188]. Результаты недавнего популяционного исследования в Дании (>80 тыс. пациентов с гипертиреозом и >800 тыс. пациентов в контрольной группе) показали, что при гипертиреозе через 3 месяца после постановки диагноза среди всех сердечно-сосудистых событий самым высоким риск был для ФП (отношение шансов (ОШ) 7,32, 95% доверительный интервал (ДИ): 6,58–8,14) и артериальной эмболии (ОШ 6,08, 95% ДИ 4,30–8,61) [75]. Частота тиреотоксической фибрилляции предсердий (ТФП) по данным исследований последних двадцати лет составляет 5-15% [92, 168, 195, 222]. Но клиническая значимость ТФП обусловлена не столько ее высокой распространенностью, сколько ассоциированными с ней последствиями. Частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с ТФП составляет от 10 до 15% [122, 176, 218, 72], а риск острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу – 3,9% в год [68]. Также ТФП является независимым предиктором хронической сердечной недостаточности (СН) (ОШ 37,4, 95% ДИ 9,7–144,9;  $p < 0,001$ ) [201] и ассоциирована с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [57]. В одном исследовании из 31 случая смерти в течение 10 лет с первичным диагнозом гипертиреоза, ФП была зарегистрирована у 61% [48].

Таким образом, профилактика и правильное своевременное лечение ТФП крайне важны для снижения тяжелых сердечно-сосудистых событий и смертности, связанных с ТТ. Поэтому изучение факторов, ассоциированных с развитием, течением и исходами этого осложнения ТТ является актуальной темой современных исследований.

Одним из важнейших компонентов профилактики любого заболевания является его прогнозирование. В настоящее время в литературе описано достаточно большое количество предикторов ТФП [92, 168, 5, 209, 205], но до сих пор не разработано инструмента для расчета риска ее развития. Прогнозирование ФП у пациентов с ТТ с помощью шкал предикции нетиреотоксической ФП [67, 37, 44, 103, 106, 112] может обладать низкой точностью в связи с различными механизмами развития тиреотоксической и нетиреотоксической ФП [128].

Кроме того, крайне мало работ посвящено изучению вклада генетических факторов в риск развития ФП при ТТ. Тогда как в настоящее время огромное внимание уделяется изучению генетических факторов, ассоциированных с ФП, ее молекулярных основ. В развитии вторичной ФП, к которой относится тиреотоксическая, не исключается наличие вклада генетического компонента, так как ТФП может развиваться даже при отсутствии известных факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, патология сердечно-сосудистой системы, длительно не купированный ТТ).

Течение ТФП, то есть соотношение клинических типов, тяжесть симптомов самого нарушения ритма и сердечной недостаточности, развивающейся на его фоне, а также факторы, ассоциированные с ними, в настоящее время изучены мало. При анализе литературы было обнаружено лишь несколько исследований с маленькими объемами выборок, описывающих отдельные аспекты течения ФП на фоне ТТ [8, 196, 99].

Работ, посвященных исходам ТФП, больше [159, 115, 168, 210, 218], однако данные относительно частоты спонтанного восстановления синусового ритма очень разнятся, а вопрос об оптимальных сроках проведения кардиоверсии остается открытым. Кроме того, факторы, ассоциированные с сохранением ФП после купирования ТТ, также изучены недостаточно. Вопрос риска тромбоэмболических осложнений на фоне ТТ активно изучался в последнее десятилетие [61, 68, 72, 143, 70], однако частота и факторы риска тромбоэмболических событий именно на фоне ТФП изучены недостаточно.

Таким образом, разрозненные данные литературы, имеющиеся в настоящее время, не позволяют объективно оценить закономерности течения и исходов ТФП.

### **Цель исследования**

Разработать инструмент прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, идентифицировать факторы, ассоциированные с тяжестью ее течения и исходами.

### **Задачи исследования**

1. Идентифицировать демографические, клинико-anamnestические, лабораторные и инструментальные факторы, ассоциированные с тиреотоксической фибрилляцией предсердий.

2. Оценить вклад в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий однонуклеотидных полиморфизмов, выбранных на основании наличия ассоциации с нетиреотоксической фибрилляцией предсердий: в гене  $\beta$ 1-адренорецептора (rs1801253, rs1801252), в гене  $\beta$ -субъединицы калиевого канала миокарда (rs1805127) и в локусе 4q25 (rs2200733, rs10033464).

3. Построить модель расчета риска тиреотоксической фибрилляции предсердий и ранжировать входящие в нее факторы по значимости их вклада в прогноз.

4. Проанализировать в исследуемой группе показатели, потенциально отражающие тяжесть течения тиреотоксической фибрилляции предсердий (клинические типы и тяжесть симптомов фибрилляции предсердий по шкале тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца EHRA, функциональный класс сердечной недостаточности, фракция выброса и частота сокращений желудочков на фоне фибрилляции предсердий) и выявить факторы, ассоциированные с характеристиками более тяжелого течения (персистирующий тип, сердечная недостаточность III-IV функционального класса, фракция выброса (Симпсон) менее 50%, EHRA 3-4, частота сокращений желудочков  $\geq 90$  уд/мин.).

5. Изучить исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий в исследуемой группе (восстановление синусового ритма после достижения эутиреоза, тромбоэмболические события на фоне фибрилляции предсердий) и установить ассоциированные с ними факторы.

### **Научная новизна**

Предложена модель прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий на основе восьми предикторов. Проведено ранжирование входных переменных модели по значимости их вклада в прогноз. Показано, что появление наджелудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза наиболее значимо увеличивает риск развития фибрилляции предсердий.

Выявлена ассоциация с тиреотоксической фибрилляцией предсердий таких факторов как: рецидивы тиреотоксикоза, длительность субклинического тиреотоксикоза (более/менее года), курение, а также индекс массы тела для женщин.

Оценено наличие ассоциации с тиреотоксической фибрилляцией предсердий пяти однонуклеотидных полиморфизмов (в генах  $\beta$ 1-адренорецептора и  $\beta$ -субъединицы калиевого канала миокарда, а также на хромосоме 4q25). Установлено наличие ассоциации для двух полиморфизмов хромосомы 4q25: rs10033464 и rs2200733.

Проведена комплексная оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий, идентифицированы факторы, ассоциированные с более тяжелыми ее течением и неблагоприятными исходами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложенная в настоящей работе модель расчета риска тиреотоксической фибрилляции предсердий может помочь в разработке профилактических мер, направленных на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений тиреотоксикоза. После валидации на более широких выборках пациентов модель может быть использована на практике в рамках осуществления персонализированного подхода к ведению пациентов с тиреотоксикозом. Так, пациенты высокого риска развития фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза нуждаются в иных, нежели пациенты низкого риска, рекомендациях по контролю заболевания и тактике лечения.

Полученные в результате настоящего исследования данные о ранее не известных предикторах тиреотоксической фибрилляции предсердий, в том числе генетических, позволяют улучшить понимание механизмов развития фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе и понять их отличие от таковых при нетиреотоксической фибрилляции предсердий.

Проведенная комплексная оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий, за счет расширения знаний об ее особенностях, способствует повышению качества помощи, оказываемой пациентам с данной патологией.

### **Методология и методы исследования**

Настоящая работа, в основном, является ретроспективной. У части пациентов, включенных на этапах заболевания, когда еще не наступили все события, необходимые для исследования согласно дизайну, проводился сбор информации о течении заболевания посредством личного или телефонного контакта. Теоретической базой послужили результаты анализа современных клинических рекомендаций по тиреотоксикозу и фибрилляции предсердий и научных исследований, посвященных изучению факторов риска, течению и исходам тиреотоксической и нетиреотоксической фибрилляции предсердий. Реализация

поставленной цели осуществлена с помощью применения клинического, лабораторного и молекулярно-генетического методов исследования и использования современных методов статистической обработки данных.

Объектом исследования были 420 пациентов с манифестным тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса или узловой автономией щитовидной железы, из которых 127 человек имели тиреотоксическую фибрилляцию предсердий. По структуре исследование можно разделить на четыре части: 1: идентификация демографических, клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных параметров, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий (n=420); 2: оценка вклада пяти однонуклеотидных полиморфизмов в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий (n=150); 3: разработка инструмента предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий, ранжирование входящих в нее факторов по степени их влияния на прогноз (n=420); 4: оценка течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий (n=70).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. К факторам, ассоциированным с тиреотоксической фибрилляцией предсердий по данным классического статистического анализа, относятся: возраст, пол, этиология и длительность манифестного тиреотоксикоза, наличие/отсутствие рецидивов и длительность субклинического тиреотоксикоза, курение до и/или на фоне тиреотоксикоза, индекс массы тела для женщин, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность до и на фоне тиреотоксикоза, наличие наджелудочковой и желудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза.

2. Однонуклеотидные полиморфизмы rs10033464 и rs2200733 хромосомы 4q25 ассоциированы с тиреотоксической фибрилляцией предсердий, однако их значимость по сравнению с другими факторами риска незначительна, в связи с чем включение в модель предикции нецелесообразно.

3. Наиболее значимыми для прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий по данным методов машинного обучения являются: наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, длительность манифестного тиреотоксикоза, возраст, частота сердечных сокращений и артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза, количество рецидивов тиреотоксикоза, пол, пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза (перечислены в порядке уменьшения значимости). На основании информации об этих восьми параметрах риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий может быть предсказан с 85% вероятностью с использованием модели, разработанной с помощью алгоритма экстремальный градиентный бустинг.

4. Более тяжелое течение тиреотоксической фибрилляции предсердий (персистенция, симптомы 3-4 по шкале EHRA, сердечная недостаточность III-IV функционального класса и фракция выброса (Симпсон) <50% на фоне фибрилляции предсердий) ассоциировано с мужским полом. Предикторами отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма после достижения эутиреоза являются дилатация левого предсердия и большой конечно-диастолический размер левого желудочка. С развитием тромбозомболических событий на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий ассоциирован большой диаметр левого предсердия.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов проведённых исследований обеспечивается репрезентативным объёмом выборки для каждого этапа исследования, применением современных методов статистики, согласованностью полученных результатов с известными данными, полученными при анализе научно-исследовательских работ по теме исследования.

Диссертация выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, государственного задания №26, регистрационный номер АААА-А18–118042390142-5. Официальная апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 26.09.2022.

Основные положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конференциях и конгрессах:

1. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе// Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023», Санкт-Петербург, Россия, 27-29 апреля 2023 г.

2. Тиреотоксическая фибрилляция предсердий: факторы, влияющие на развитие, течение и исходы// Всероссийский междисциплинарный конгресс «Молчановские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 15-16 апреля 2022 г.

3. Модель машинного обучения для предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий// IV Инновационный Петербургский медицинский форум, Санкт-Петербург, Россия, 27-29 мая 2021 г.

4. Вклад различных факторов в развитие фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе// VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Москва, 22-25 мая, 2019 г.

5. Genetic risk factors for the thyrotoxic atrial fibrillation and its' outcomes// 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Копенгаген, Дания, 3-6 сентября, 2016.

6. Вклад различных факторов в развитие и прогрессирование тиреотоксической кардиомиопатии// VIII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 28-29 апреля, 2016.

7. Факторы, влияющие на тяжесть течения тиреотоксической кардиомиопатии. Прогноз пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий// Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии», Санкт-Петербург, 26-28 мая, 2016.

8. Влияние полиморфизма Ser38Gly гена  $\beta$ -субъединицы калиевого канала миокарда на течение тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса// VII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 22-24 апреля, 2015.

9.  $\beta$ 1-adrenoreceptor gene polymorphism Gly389Arg and cardiovascular parameters in patients with thyrotoxicosis// 38th Annual Meeting of the European Thyroid Association. Сантьяго-де-Компостела, Испания, 6-10 сентября, 2014.

10. Polymorphism Ser49Gly  $\beta$ 1-adrenoreceptor gene and frequency of supraventricular arrhythmias in patients with thyrotoxicosis// 37th Annual Meeting of the European Thyroid Association. Лейден, Нидерланды, 7-11 сентября, 2013.

11. Влияние полиморфизма гена  $\beta$ 1-адренорецептора Ser49Gly на сердечно-сосудистую систему при тиреотоксикозе// LXXIV Ежегодная научная конференция молодых ученых кафедры факультетской терапии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 2013 г.

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.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заседание локального этического комитета от 10 апреля 2017 г., выписка № 1804–17. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологического отделения и врачей-эндокринологов консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в исследование включал сбор и анализ данных литературы, планирование дизайна исследования, отбор участников, анализ медицинской документации, сбор клинико-anamnestических данных, создание базы данных, подготовку биоматериала для лабораторного этапа работы, проведение молекулярно-генетического исследования, статистическую обработку с помощью классических методов статистики и анализ результатов, подготовку статей и докладов для конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 227 источников литературы (из них 35 – отечественные, 192 – зарубежные). Работа иллюстрирована 41 таблицей и 14 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Тиреотоксикоз и его воздействие на сердечно-сосудистую систему

#### 1.1.1 Социальная и клиническая значимость тиреотоксикоза

Тиреотоксикоз (ТТ) является одним из самых распространенных синдромов в эндокринологии. Его частота в России в 2001 г. составляла 18,4 случаев на 100 тысяч населения [28]. По данным рекомендаций Европейского и Американского Тиреоидологических Обществ частота тиреотоксикоза 1,2-1,6% от общей популяции, из них 0,5-0,6% – манифестный ТТ [120, 186]. Самыми частыми причинами манифестного ТТ являются болезнь Грейвса (70%) и автономная продукция тиреоидных гормонов узлами щитовидной железы (ЩЖ) (20%): токсическая аденома (ТА) и многоузловой токсический зоб (МТЗ). Большинство пациентов с ТТ трудоспособного возраста, так как дебют болезни Грейвса чаще всего происходит в возрасте от 30 до 50 лет [210].

ТТ связан с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [90]. По данным метаанализа, объединяющего результаты 8 исследований 1990-2007 гг., смертность у пациентов с гипертиреозом увеличивается примерно на 20% [60]. Результаты недавнего популяционного исследования в Дании (>80 тыс. пациентов с гипертиреозом и >800 тыс. пациентов в контрольной группе) показали, что коэффициент риска смертности для пациентов с гипертиреозом в первые 3 месяца после постановки диагноза значимо повышен (отношение шансов (ОШ) 4,62, 95% доверительный интервал (ДИ) 4,40–4,85) и остается повышенным в течение длительного периода (>3 лет): ОШ 1,35, 95% ДИ 1,33–1,37 [75].

Все вышеперечисленные факты о тиреотоксикозе – высокая распространенность, поражение трудоспособного населения, повышение риска смертности – обуславливают его отрицательное социальное влияние и клиническую значимость.

### 1.1.2 Воздействие тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему

Избыток тиреоидных гормонов оказывает значительное влияние на все системы органов, но наибольшие изменения происходят в сердечно-сосудистой системе [90]. Сердце является основным органом-мишенью для действия гормонов ЩЖ [122]. Впервые связь между увеличением размера ЩЖ и кардиальной патологией заметил британский врач С. Parry в 1825 г. [190]. Понятие «тиреотоксическое сердце» в 1899 г. ввел ученый R. Kraus, а термин «тиреотоксическая кардиомиопатия» был использован в классификации кардиомиопатий 1995-го года, после чего получил широкое распространение. В России впервые термин использовал Г.Ф. Ланг в 1936 г. [31]. Сейчас под тиреотоксической кардиомиопатией понимается комплекс изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов [122].

ТТ вызывает гипердинамическое состояние системы кровообращения из-за увеличения сердечного выброса, общего объема крови, сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижения общего периферического сопротивления сосудов [54, 185]. ТТ может как усугублять течение уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний [54], так и вызывать развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo* [125, 88]. Исследование С. Selmer и соавт. показало, что манифестный гипертиреоз связан с повышением риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 16% [194].

К проявлениям тиреотоксической кардиомиопатии относятся: синусовая тахикардия, суправентрикулярные нарушения ритма, в том числе ФП [168, 220, 92, 185, 124], сердечная недостаточность [56, 201, 224], систолическая артериальная гипертензия (АГ) [168, 121, 213], редко – коронарный ангиоспазм, сопровождающийся ишемией миокарда [185, 73, 154], а также изменения, выявляемые при эхокардиографии (ЭХОКГ). К последним относятся: легочная гипертензия [200, 192, 227], гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), чаще эксцентрическая за счет увеличения нагрузки объемом [149] и, соответственно, повышение конечно-диастолических размера и объема левого желудочка (ЛЖ) [149, 157, 178], дилатация левого предсердия (ДЛП) [159, 92, 79] и дилатация других полостей сердца с развитием дилатационной кардиомиопатии [203, 40, 157], изменения различных параметров, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции ЛЖ [224, 3, 171, 178]. Также есть данные, что изменения в размерах камер сердца и увеличение объема кровотока могут приводить к митральной и трикуспидальной недостаточности [152].

Наиболее частыми проявлением сердечных эффектов избытка тиреоидных гормонов являются синусовая тахикардия и суправентрикулярные нарушения ритма [167, 168, 63, 64, 97,

121, 55, 26]. Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов с ТТ показали, что при ТТ в течение суток ЧСС постоянно повышена, вариабельность сердечного ритма снижена и имеются признаки дисбаланса в регуляции вегетативной нервной системы, в особенности, дефицит вагусной регуляции [169, 64, 97, 26]. Исследование F. Osman и соавт. (393 пациента с манифестным тиреотоксикозом и такое же число участников без нарушения функции ЩЖ) показало, что ЧСС при ТТ достоверно выше, чем при эутиреозе (85 (74; 95) vs 72 (65; 80) уд/мин.,  $p < 0,0001$ ) [169], а из нарушений ритма достоверно чаще при ТТ встречаются ФП и групповые предсердные экстрасистолы [168]. По данным большинства авторов желудочковые нарушения ритма не характерны для ТТ и их частота не отличается от таковой при нормальной функции ЩЖ [167, 122, 168, 220, 170]. Однако в недавнем российском исследовании (70 пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией в возрасте 25-55 лет) большая часть нарушений ритма приходилась на сочетание наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (57,4%), изолированная наджелудочковая экстрасистолия была зафиксирована у 34%, а желудочковая – у 2,2% пациентов, у восьми человек были выявлены эпизоды наджелудочковой тахикардии, у одного – эпизод желудочковой тахикардии [26].

Одним из самых частых и прогностически неблагоприятных проявлений тиреотоксической кардиомиопатии является ФП. По данным популяционного исследования O. M. Dekkers и соавт., через 3 месяца после диагностики гипертиреоза из возможных сердечно-сосудистых осложнений наибольший риск развития показан для ФП (ОШ 7,32, 95% ДИ: 6,58–8,14) и артериальной эмболии (ОШ 6,08, 95% ДИ 4,30–8,61) [75].

ФП заслуживает особого внимания, поскольку именно это нарушение ритма имеет большую клиническую значимость и зачастую определяет прогноз пациентов с ТТ. J. A. Franklyn и соавт. в обзорной статье 2012 г., посвященной ТТ, называют ФП самым серьезным последствием ТТ, и, ссылаясь на исследование 2007 г. [168], указывают, что она является независимым предиктором смертности [90]. ФП также является одной из самых частых причин госпитализации вследствие сердечно-сосудистой патологии пациентов с ТТ [164, 153].

## **1.2 Клиническая значимость тиреотоксической фибрилляции предсердий**

По данным Фрамингемского исследования ФП любой этиологии в два раза увеличивает смертность пациентов с сердечно-сосудистой патологией и является причиной 1/3 тромбоэмболических событий [53, 146]. Есть исследования, доказывающие, что, в частности,

ТФП ассоциирована с повышенным риском цереброваскулярных и легочных эмболий [57, 204]. Среди пациентов с ТФП частота тромбоэмболических осложнений составляет от 10 до 15% [122], а риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу составляет 3,9% в год [68].

Также развитие ФП при ТТ может увеличить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в результате тяжелой сердечной недостаточности [56]. В одном из исследований, посвященных СН при ТТ, многофакторный анализ показал, что ФП при обращении была независимым предиктором застойной СН (ОШ 37,4, 95% ДИ 9,72–144,9;  $p < 0,001$ ) [201].

### **1.3 Эпидемиология тиреотоксической фибрилляции предсердий**

#### **Частота развития фибрилляции предсердий у лиц с манифестным тиреотоксикозом**

Распространенность ТФП по данным всех доступных публикаций колеблется в широком диапазоне: от 2% до 28% [122, 115, 96, 125, 126, 179, 195, 45, 92, 168, 222]. Такой разброс данных обусловлен влиянием на частоту ТФП возраста, пола и других характеристик участников исследований.

В обзорной статье 2010 г. В. Biondi и G. J. Kahaly, авторов большого количества работ на тему поражения сердца при ТТ, приведены следующие данные, основанные, по большей части, на результатах предшествующих исследований авторов обзора: ФП развивается у 10–28% пациентов с ТТ в сравнении с 0,5–9% в общей популяции [54]. Эти значения получены на основании исследований, которые проводились более 20-30 лет назад. Согласно более современным данным частота ФП, развившейся на фоне ТТ, меньше: 5-15% [195, 45, 92, 168, 222, 33]. В недавней обзорной статье «Тиреоидные гормоны, функция и патология кардиоваскулярной системы» авторы приводят следующую частоту ТФП: 10-15% в сравнении с 0,5% в общей популяции [185]. В России среди обследованных 1051 пациентов с ТТ в 2001-2003 гг. частота ТФП гораздо ниже: 4,8% [33]. В одном из наиболее крупных популяционных исследований, посвященных тиреотоксическому поражению сердца (Дания), развитие ФП во временной интервал  $\pm 30$  дней с момента выявления ТТ произошло у 8,3% пациентов (3362 человека из 40628 с ТТ) [92]. В другом большом популяционном исследовании (Австрия), включившем более 23 тысяч участников, среди пациентов с манифестным ТТ ФП имела место у 13,8% человек, в то время как в контрольной группе (нормальная функция ЩЖ)

распространенность ФП составила 2,3% [45]. По данным проспективного исследования 393 пациентов с манифестным ТТ у 21 человека (5,3%) впервые на фоне ТТ была выявлена ФП [168]. В исследовании С. L. Wong и соавт. среди 1918 пациентов с ТФП имела место у 133 человек (6,9%) [218].

По данным большого когортного демографического исследования (Дания), в котором оценивалась частота ФП у лиц с различной функцией ЩЖ, среди участников с манифестным тиреотоксикозом ФП развилась у 4,6% [195]. В этом исследовании выявлена линейная зависимость между снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и повышением риска ФП при любой тяжести ТТ. Самый высокий относительный риск ФП, связанный с дисфункцией ЩЖ, был среди молодых испытуемых. Это может быть связано с тем, что у пожилых людей развитие ФП связано с сердечно-сосудистой патологией и другими сопутствующими заболеваниями, частота которых с возрастом увеличивается (АГ, сахарный диабет и др.), тогда как в более молодом возрасте ТТ играет более важную роль в развитии ФП. Восьмилетняя кумулятивная заболеваемость ФП среди пациентов старше 65 лет в этом исследовании составила 13%. Авторы утверждают, что это намного меньше, чем в более ранних работах [191], и объясняют этот факт, в том числе, повышением внимания к сердечно-сосудистому риску при заболеваниях ЩЖ [195].

Снижение количества случаев ТФП в последнее время отмечают многие исследователи. Это объясняется широкой доступностью точных методов исследования функции ЩЖ, что обеспечивает более раннее выявление, и, соответственно, лечение ТТ [196, 124, 210]. Например, ранее для подтверждения ТТ использовалось измерение уровня ТТГ на фоне введения тиротропин-рилизинг гормона, так как чувствительность лабораторных методов диагностики уровней тиреоидных гормонов и ТТГ не позволяла выявлять незначительные отклонения от нормы [89]. В настоящее время методы измерения уровня ТТГ гораздо чувствительней, и есть возможность определения уровня свободных фракций тетра- и трийодтиронина.

### **Распространенность тиреотоксикоза у лиц с фибрилляцией предсердий**

У пациентов с впервые зафиксированной ФП частота ТТ составляет 5-15% [122, 39]. По данным Л.Н. Берестенниковой и соавт. 9,1% всех госпитализированных за год больных с ФП имели тиреотоксикоз [8]. А по результатам когортного общенационального шведского исследования частота гипертиреоза среди всех зарегистрированных пациентов с ФП (n>700 тыс.) – 2,3% по сравнению с 0,8% в контрольной группе без ФП (n>1 млн.) [156].

#### 1.4 Механизмы развития тиреотоксической фибрилляции предсердий

Тиреоидные гормоны оказывают воздействие на миокард различными способами: путем прямого воздействия на калиевые, натриевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, путем изменения экспрессии генов различных сократительных белков и ионных каналов, а также опосредованно, через регуляцию работы симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем [179, 126, 16].

Для развития ФП важно, что тиреоидные гормоны, модулируя работу ионных каналов, изменяют внутриклеточные уровни натрия, калия и кальция [16]. Например, тиреоидные гормоны увеличивают активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника и изменяет работу  $\text{K}^+$ -каналов таким образом, что это приводит к укорочению потенциала действия и рефрактерного периода и повышению пейсмекерной активности кардиомиоцитов [189, 111, 206, 16]. Исследование N. Komiyu и соавт. показало, что у пациентов с тиреотоксической ФП существенно короче длительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в предсердиях. По мнению авторов эти изменения является одним из основных механизмов развития ФП при ТТ, а наличие предсуществующего аритмогенного субстрата не обязательно; поэтому электрофизиологические механизмы тиреотоксической ФП существенно отличаются от таковых при нетиреотоксической [128].

По данным других исследований важную роль в патогенезе тиреотоксической ФП играет активация аритмогенных очагов [220, 71, 206]. На настоящий момент известно, что при нетиреотоксической ФП большинство триггеров располагается в устьях легочных вен [9]. В работах Y. C. Chen с соавт. и Z. Q. Sun с соавт. было показано, что в изолированных кардиомиоцитах предсердий и легочных вен кроликов в ответ на повышение тетраидтиронина за счет ускорения спонтанной диастолической деполяризации повышаются автоматизм и триггерная активность, что создает условия для более частой генерации электрических импульсов и обуславливает развитие ФП [71, 206]. Результаты исследования K. Wustmann и соавт. показали, что патологические локальные спонтанные деполяризации являются триггерами ФП при ТТ, что ТТ ассоциирован с повышением суправентрикулярной эктопической активности, и активация аритмогенных очагов вследствие избытка тиреоидных гормонов может принимать участие в развитии ТФП [220].

Кроме прямого действия на миокард, гормоны ЩЖ оказывают проаритмогенное действие через потенцирование эффектов симпато-адреналовой системы [179]. В настоящее время считается, что это не связано с концентрацией катехоламинов в крови, так как она при ТТ остается нормальной или даже снижена [52, 133], но может быть ассоциировано с изменением

функции и/или плотности адренергических рецепторов [179]. В 1977г. L. T. Williams и соавт. опубликовали данные эксперимента о том, что избыток тиреоидных гормонов приводит к увеличению количества и концентрации бета-адренорецепторов ( $\beta$ -АР) в миокарде и повышает их чувствительность к воздействию адренергических веществ [216]. Затем эти данные неоднократно подтверждались в различных экспериментальных исследованиях [69, 139, 109].

Кроме того, важную роль играет дисбаланс в работе автономной нервной системы на фоне ТТ. Было отмечено снижение вариабельности сердечного ритма, ослабление показателей, отражающих вагусные влияния, а также ослабление эффекта турбулентности, что свидетельствует о дисбалансе в вегетативной регуляции при ТТ [169, 63, 178, 220].

Таким образом, несмотря на большое количество данных относительно патогенеза ТФП, достаточно полного и единого понимания процессов, лежащих в основе развития этого нарушения ритма, в настоящее время нет [128]. Для дальнейшего изучения патогенеза ТФП могут быть полезными исследования, направленные на поиск генетических предикторов ТФП. Например, наличие ассоциации ТФП с полиморфизмами генов, кодирующих какой-либо ионный канал или рецептор, будет доказательством участия этого канала или рецептора в развитии ФП при ТТ.

### **1.5 Факторы, определяющие риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий**

#### **Предикторы тиреотоксической фибрилляции предсердий по данным наиболее крупных исследований**

В настоящее время существует достаточно большое количество работ, в которых проводился анализ факторов, ассоциированных с ТФП. Однако очень немногие из них имеют большой объем выборки. Наиболее крупное популяционное исследование проведено в 1977-1999 гг. в Дании L. Frost и соавторами: более 40 тыс. пациентов с ТТ в возрасте от 20 до 89 лет, у 8,3% из которых была выявлена ФП, развившаяся в период  $\pm 30$  дней от момента выявления ТТ. По данным регрессионного анализа факторами, ассоциированными с ФП, были: мужской пол, возраст (увеличение), наличие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности и клапанных пороков сердца до развития ТТ [92].

Другое проспективное исследование F. Osman и соавт. включало 393 пациентов с манифестным гипертиреозом, из которых 5,3% имели ТФП. Его результаты показали, что риск

развития ТФП повышается с увеличением возраста ( $p < 0,0001$ ), при наличии сердечной недостаточности ( $p < 0,0001$ ), сахарного диабета ( $p < 0,02$ ), повышения систолического или диастолического артериального давления (АД) ( $p < 0,005$ ) и признаков ГЛЖ на электрокардиограмме (ЭКГ) ( $p < 0,02$ ) [168].

В исследовании А.Ю. Бабенко (254 пациента с манифестным тиреотоксикозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, из них 16,5% с ТФП) помимо анализа клинико-лабораторных данных, проводилось изучение ассоциации ФП с эхокардиографическими параметрами. Результаты дискриминантного анализа показали, что из первой группы параметров наибольший вклад в прогнозирование ТФП вносят длительность тиреотоксикоза (манифестного и субклинического), ЧСС и мужской пол, а из эхокардиографических – конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), диаметр ЛП и фракция выброса (ФВ) [5].

Также представляет интерес ретроспективное исследование предикторов ТФП, в котором в перечень изучаемых факторов вошли показатели клинического и биохимического анализов крови. Исследуемая выборка включала 437 пациентов с гипертиреозом, 7,3% из которых имели ТФП. Регрессионный анализ показал, что независимыми факторами риска ФП являются возраст (ОШ=1,079, 95% ДИ 0,887-0,969,  $p=0,001$ ), уровни мочевого кислоты (ОШ=1,006, 95% ДИ 0,988-1,000,  $p=0,045$ ), прямого билирубина (ОШ=1,167, 95% ДИ 0,789-0,931,  $p < 0,001$ ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ОШ=1,004, 95% ДИ 0,99-1,003,  $p=0,008$ ). Причем при проведении ROC-анализа уровень прямого билирубина предсказывал вероятность развития ФП со специфичностью 81%, чувствительностью 77% и AUROC 85% ( $p < 0,001$ ) [205].

В обзорной статье «Роль тиреоидных гормонов в различных аспектах сердечно-сосудистой системы» 2015 г. факторы риска ТФП разделены на две группы: классические и новые. В первую группу включены: возраст старше 60 лет, мужской пол, ИБС, ХСН, клапанная патология сердца, ТТГ менее 0,1 мМЕ/мл. К новым факторам, оказывающим влияние на частоту ФП при ТТ отнесены: ожирение, женский пол, ЧСС более 80 уд./мин., уровень тетрайодтиронина, наличие хронической болезни почек, протеинурии, повышение уровня печеночных трансаминаз и С-реактивного белка [105].

Другие доступные исследования, затрагивающие тему факторов риска ТФП, имеют меньший объем выборки, или данная тема не является в них основной. Далее перечислены описанные в этих и в упомянутых выше работах предикторы ТФП и изложена доступная в литературе информация о них.

## Возраст

Наиболее изучена, доказана и не вызывает сомнений ассоциация ТФП с возрастом [190, 176, 115, 92, 168, 5, 222, 197]. Увеличение частоты развития ФП с возрастом при ТТ было описано еще в 1959 г. Среди 462 пациентов с ТТ, разделенных на возрастные группы <41, 41-50, 51-60 и >60 лет, частота ФП возрастала в каждой группе и наиболее высокой была в группе старше 60 лет [190]. В другом исследовании, включавшем 92 пациентов с болезнью Грейвса в возрасте от 7 до 71 года, у лиц моложе 40 лет ФП не встречалось, а частота ее у пациентов старше 40 лет составила 31% [115]. По данным Р. Petersen и соавт. (610 пациентов с тиреотоксикозом) частота ТФП до 50 лет 0,9%, в группе 51-60 лет – 13%, 61-70 лет – 26%, 71-80 лет – 36% [176]. В работе L. Frost и соавт., о которой упоминалось выше, частота ФП у лиц с ТТ в возрасте 20-29 лет составила 0,3%, в возрастной группе 80-89 лет достигла 19%, а увеличение возраста на 10 лет в 1,7 раз повышало риск развития ТФП (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,7-1,8) [92]. По данным другого проспективного исследования, включавшего 393 пациентов с манифестным ТТ, пациенты с ТФП были статистически достоверно старше, чем пациенты без фибрилляции: медиана возраста 69 (65; 76) лет vs. 49,5 (36; 63) лет, соответственно,  $p < 0,0001$ . [168]. Также необходимо упомянуть недавнее исследование, посвященное предикторам тиреотоксической кардиомиопатии: 538 пациентов с гипертиреозом, из них 35 – с тиреотоксической кардиомиопатией, среди которых почти у всех ( $n=33$ , 94%) имела место ФП. Логистический регрессионный анализ показал, что только возраст старше 50 лет являлся независимым фактором риска тиреотоксической кардиомиопатии [222].

## Пол

Мужской пол является фактором риска ТФП по результатам нескольких исследований [92, 210, 5, 93], независимым предиктором ТФП по результатам исследования L. Frost и соавт.: ОШ 1,8, 95% ДИ 1,6-1,9 [92]. По данным А. Ю. Бабенко 33,3% мужчин в сравнении с 13,5% женщин имели ТФП,  $p=0,001$ , а дискриминантный анализ показал, что пол – один из параметров, вносящих наибольший вклад в прогноз ТФП [5]. Авторы статьи «Заболевания щитовидной железы и сердце» 2000 г. А. D. Toft и N. A. Voop также указывают, что частота ТФП выше среди мужчин, и, по их собственному опыту, у 50% мужчин с ТТ старше 60 лет при постановке диагноза уже имеет место ФП [210]. Кроме того, в исследовании, где проводилось изучение ассоциации уровня свободного тетраiodтиронина в крови с частотой ТФП, было показано, что уровень свободного тетраiodтиронина, более старшая возрастная категория (категории: 65-69, 70-74, 75-79,  $\geq 80$  лет) и мужской пол являются независимыми факторами

риска ТФП [93]. Также результаты одного исследования показали, что женский пол является предиктором ТФП, однако выборка пациентов в данной работе была небольшая: 165 пациентов с манифестным ТТ, 34,6% из которых имели ТФП [209].

### **Сопутствующая сердечно-сосудистая патология**

Следующим относительно хорошо изученным предиктором ТФП является наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. По данным L. Frost и соавт. независимыми предикторами развития ФП при ТТ является наличие ИБС (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,6-2,0), хронической СН (ОШ 3,9, 95% ДИ 3,5-4,4) и клапанных пороков сердца (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,9-3,4), а наличие АГ в анамнезе не было ассоциировано с риском ТФП [92]. В исследовании F. Osman и соавт. (n=393) в группе пациентов с ТФП по сравнению с группой без нее значимо выше частота предшествующих ТТ сердечно-сосудистых заболеваний: 51% vs 21%,  $p < 0,0001$ , особенно хронической СН: 23% vs 2%,  $p < 0,0001$  [168]. Если посчитать частоту ФП в исследовании G. Sandler и G.M. Wilson в целой выборке (n=462), то есть вместе с теми пациентами, у кого имела место органическая патология сердечно-сосудистой системы на момент дебюта ТТ, то она выше, чем у пациентов без предшествующей ТТ сердечно-сосудистой патологии: 18% vs 13% [190]. Еще в одном исследовании наличие сердечно-сосудистой патологии по данным медицинской документации являлось главным фактором риска ТФП: ОШ 3,3, 95% ДИ 2,8-4,2 [209]. Однако в данной работе не указан статистический метод выявления предикторов и расчета ОШ, а также нет данных о том, какие заболевания учитывались при определении наличия сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

### **Длительность течения тиреотоксикоза**

Менее изучено влияние длительности ТТ на развитие ТФП. По данным работы А. Ю. Бабенко длительность ТТ в группе больных с ФП моложе 55 лет без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии была значимо больше ( $37,9 \pm 5,35$  месяцев), чем среди всех пациентов с ТТ ( $19,2 \pm 1,51$  месяцев),  $p = 0,001$ , а по данным дискриминантного анализа наибольший вклад в развитие ФП вносили длительность ТТ (манифестного и субклинического), ЧСС и мужской пол [3]. В обзоре A. D. Toft и N. A. Voop подчеркивают факт редкого развития ТФП в возрасте до 40 лет, кроме случаев длительного течения манифестного ТТ и наличия сопутствующей патологии сердца [210]. Также представляют интерес два исследования, в которых прицельно не оценивается ассоциация длительности ТТ и частоты ФП, однако по данным которых можно косвенно судить о наличии таковой. В первом оценивалось влияние длительности ТТ на риск

кардиоваскулярных событий, ассоциированных с ТТ: инфаркт миокарда, ФП, СН, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. Результаты показали, что каждые 6 месяцев сниженного уровня ТТГ увеличивают риск всех перечисленных событий в совокупности в 1,09 раз (95% ДИ 1,05-1,14,  $p < 0,001$ ) в группе не леченного ТТ и в 1,1 раз (95% ДИ 1,05-1,15,  $p < 0,001$ ) в группе леченного ТТ [140]. Во втором исследовании изучались предикторы тяжелого течения тиреотоксической кардиомиопатии. Для этого были выделены две группы пациентов с ТТ ( $n=272$ ) в зависимости от тяжести течения тиреотоксической кардиомиопатии: легкого течения (пациенты с синусовой тахикардией и/или суправентрикулярной экстрасистолией,  $n=53$ ) и тяжелого течения (пациенты с ФП и/или СН,  $n=219$ ). Самым значимым фактором риска тяжелого течения тиреотоксической кардиомиопатии был период от манифестации ТТ до начала лечения  $>1$  года: ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1-3,1), а при сохранении ТТ ежегодно риск увеличивался в 1,1 раза [32].

### **Степень повышения тиреоидных гормонов**

Спорным остается вопрос, влияет ли степень повышения уровня тиреоидных гормонов на риск развития ТФП. В большинстве работ при анализе только манифестного ТТ степень повышения уровня тиреоидных гормонов не была ассоциирована с частой ТФП [92, 3, 222]. Только в работе Т. Iwasaki и соавт. в возрастной группе старше 40 лет уровни три- и тетраiodтиронина были выше среди пациентов с ТФП [115]. Таким образом, учитывая также большое количество данных о риске ФП при субклиническом ТТ и даже при низконормальном уровне ТТГ [195, 93, 191, 88], складывается представление об отсутствии ассоциации биохимической тяжести ТТ и риска ФП. В обзоре А. D. Toft и соавт. отмечают, что ТФП не обязательно сопровождается выраженным повышением сывороточных концентраций три- и тетраiodтиронина [210].

### **Этиология гипертиреоза**

При сравнении пациентов с неиммунным генезом ТТ и болезнью Грейвса частота ТФП выше у первых [54, 214]. В обзоре В. Biondi и G. J. Kahaly [54] приведены результаты исследования Т. Agner и соавт. 1984 г. ( $n=219$  пациентов с гипертиреозом), в котором доля пациентов с ФП была в несколько раз выше в группе МТЗ в сравнении с пациентами с болезнью Грейвса: 43% и 10%, соответственно. В недавнем исследовании 2018 г., сравнивающем нарушения ритма у пациентов с токсическим узловым зобом и болезнью Грейвса, пароксизмальная ФП также встречалась значительно чаще в группе с токсическим

узловым зобом: 30% vs 0%,  $p=0,016$  [214]. Однако по данным F. Osman и соавт. (сравнивались группы с болезнью Грейвса, узловым токсическим зобом и с гипертиреозом неясной этиологии) генез ТТ не является независимым фактором, ассоциированным с ТФП [168]. Вероятно, частота ТФП выше при узловом токсическом зобе (с МТЗ и ТА) вследствие более старшего возраста, наличия сопутствующей кардиальной патологии и часто длительного субклинического не выявленного и не леченного тиреотоксикоза у этих пациентов [54].

### **Частота сердечных сокращений на фоне тиреотоксикоза**

Роль ЧСС как фактора риска ТФП оценивалась в двух доступных исследованиях [209, 2]. По данным D. M. Tanase и соавт. ЧСС  $>80$  уд/мин. является одним из основных факторов риска ТФП [209]. А в работе А. Ю. Бабенко по результатам дискриминантного анализа ЧСС оказалась одним из параметров, вносящих наибольший вклад в развитие ТФП: риск ФП увеличивается по мере нарастания ЧСС [2].

### **Артериальное давление на фоне тиреотоксикоза**

Также в литературе есть данные об ассоциации ТФП и уровня АД на фоне ТТ [168, 115]. По данным F. Osman и соавт. в группе ФП по сравнению с группой без нее был выше уровень систолического и диастолического АД:  $147\pm 5$  vs  $136\pm 1$  мм рт. ст.,  $p<0,02$  и  $83\pm 3$  vs  $75\pm 1$  мм рт. ст.,  $p<0,005$ , соответственно [168]. В исследовании T. Iwasaki и соавт. среди пациентов старше 40 лет уровень только систолического АД был значимо выше в группе с ФП при сравнении с группой без нее:  $176\pm 22$  vs  $158\pm 18$  мм рт. ст.,  $p<0,01$  [115].

### **Геометрия камер сердца на фоне тиреотоксикоза**

Безусловно, изменение геометрии камер сердца может также приводить к повышению риска ФП при ТТ. Эти изменения могут быть как следствием предшествующих тиреотоксикозу сердечно-сосудистых заболеваний, так и проявлениями непосредственно тиреотоксической кардиомиопатии.

В работе А. Ю. Бабенко, как уже было сказано выше, из эхокардиографических параметров наибольший вклад в прогнозирование ТФП вносили КДР и ИММ ЛЖ, диаметр ЛП и ФВ [5]. Представляется интересной взаимосвязь ГЛЖ и ФП в этом исследовании. Наличие ФП статистически достоверно было ассоциировано с наличием ГЛЖ (коэффициент корреляции  $0,27$ ,  $p<0,001$ ) и с ИММ ЛЖ (пациенты без ФП vs пациенты с ФП:  $97\pm 22$  г/м<sup>2</sup> vs  $124\pm 32$  г/м<sup>2</sup>,

$p < 0,001$ ). ФП в 3,5 раза чаще встречалась среди участников с ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ [2, 5, 4]. Сопоставление типов геометрии ЛЖ показало, что распространенность ФП максимальна при концентрической гипертрофии ЛЖ (40%). При концентрическом ремоделировании ЛЖ частота ФП составила 30%, при эксцентрической гипертрофии – 23,9%, при нормальной геометрии ЛЖ – 11,8%. Кроме того, в работе А. Ю. Бабенко была выявлена корреляция ФП и диаметра ЛП:  $r=0,4$ ,  $p < 0,0001$ . 75% пациентов с ФП vs 35% участников без ФП имели дилатацию ЛП,  $p < 0,0001$  [5].

По данным других авторов у пациентов с ТФП также чаще встречались признаки ГЛЖ на ЭКГ: 11% vs 1%,  $p < 0,001$  – в работе F. Osman с соавт. [168]. В исследовании T. Iwasaki и соавт. в группе пациентов с ФП были выше: значения кардиоторакального индекса и рассчитываемых по ЭКГ индексов, являющихся косвенными признаками ГЛЖ, а также был больше диаметр ЛП [115].

Ассоциация ТФП с изменениями эхокардиографических параметров ЛП была подтверждена в недавнем исследовании, включавшем 136 пациентов с ТТ без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (40 пациентов с ТФП и 96 без нее). Интересно, что кроме геометрических изменений ЛП (индекс объема, индекс расширения) в этой работе было показано, что с ТФП ассоциированы признаки механической дисфункции ЛП (продольная деформация, скорость деформации и другие). Причем высокий индекс объема ЛП (ИО ЛП) был независимым фактором риска ТФП. Параметры ЛЖ, а именно повышение ИММ ЛЖ и снижение фракции выброса, также были подтверждены как предикторы ТФП в этом исследовании [197].

### Электрокардиографические маркеры

Увеличение продолжительности и дисперсия зубца Р являются значимыми предикторами ФП при ТТ по данным нескольких исследований [25, 42, 155]. В работе D. Aras и соавт. сравнивались четыре группы: здоровые люди (I,  $n=57$ ), пациенты с субклиническим ТТ (II,  $n=33$ ), манифестным ТТ без ФП (III,  $n=69$ ) и с манифестным ТТ и ТФП (IV,  $n=31$ ). В группе IV как продолжительность зубца Р ( $114 \pm 8$  мс vs  $102-108 \pm 7-9$  мс,  $p < 0,001$ ), так и его дисперсия ( $46 \pm 9$  мс vs  $29-38 \pm 8-9$  мс,  $p < 0,001$ ) были значимо выше, чем во всех других группах. Значение дисперсии зубца Р  $37,5$  мс отделяло группу IV от других с чувствительностью 90%, специфичностью 85% и точностью положительного прогноза 77% [42]. А. Montereaggi и соавт. предлагают использовать продолжительность зубца Р как маркер высокого риска развития ФП при ТТ. В этом исследовании ( $n=50$  пациентов с ТТ, 24 – с пароксизмальной ТФП, 26 – без ФП) в группе с ТФП продолжительность зубца Р была значительно больше:  $135 \pm 7$  мс vs  $124 \pm 9$  мс,

$p=0,001$ . Пороговое значение продолжительности зубца Р, равное 130 мс, имело значения специфичности, чувствительности и положительной прогностической точности 79%, 85% и 83%, соответственно [155].

В другом исследовании ЭКГ снимали на фоне синусового ритма у лиц без ФП и ТТ ( $n=29$ ), у пациентов с нетиреотоксической пароксизмальной ФП ( $n=78$ ) и с пароксизмальной ТФП ( $n=10$ ). У пациентов с ТФП по сравнению с группой нетиреотоксической ФП отмечалось укорочение рефрактерного периода ( $187\pm 7$  мс vs  $208\pm 28$  мс,  $p=0,02$ ). По мнению авторов этот факт в совокупности с замедлением внутрисердечной проводимости, которая имела место у всех пациентов с ФП, в отличие от группы без ФП, может повышать склонность к развитию ФП у пациентов с ТТ [128].

### **Сахарный диабет**

Влияние наличия сахарного диабета на риск развития ТФП по имеющимся в настоящее время исследованиям оценить сложно. Этот потенциальный фактор риска изучался только в двух работах, и результаты оказались противоположными [92, 168]. По данным L. Frost и соавт. наличие сахарного диабета у пациентов не оказывает значимого влияния на риск ФП при ТТ (ОШ 1,0, 95% ДИ 0,8-1,2) [92]. А по результатам исследования F. Osman и соавт. наличие диабета в анамнезе – независимый предиктор ТФП,  $p<0,02$  [168].

### **Медикаментозная терапия**

В одном из исследований, где проводилась оценка факторов риска ФП при различных нарушениях функции ЩЖ (группа с манифестным тиреотоксикозом – 165 пациентов, из них 34,6% с ТФП), факт применения препаратов группы бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, а также антиаритмических препаратов до включения в исследование был ассоциирован с меньшей частотой ФП на фоне ТТ [209].

## **1.6 Генетические факторы риска и тиреотоксическая фибрилляция предсердий: актуальность изучения, роль в прогнозировании, вопрос выбора потенциальных генетических маркеров**

Изучение генетической основы заболеваний, во-первых, позволяет лучше понять их патогенез, что необходимо для разработки более эффективной терапии, во-вторых, помогает с большей точностью прогнозировать риск патологии у отдельных лиц и совершенствовать алгоритмы ведения пациентов, в том числе подбирать индивидуальное лечение. Таким образом, понимание молекулярно-генетической основы заболевания необходимо для обеспечения лечения пациента согласно принципам персонализированной медицины [23].

В аритмологии генетические исследования получили очень широкое распространение [23]. В том числе за последние 3 десятилетия описано множество мутаций, вызывающих семейные наследственные формы ФП, однако такая ФП встречается редко. Чаще ФП возникает в результате сочетания полиморфизмов различных генов (генов-кандидатов). Даже в генезе вторичной ФП (к которой относится тиреотоксическая) не исключается наличие генетического компонента. При одинаковых факторах риска ФП и тяжести первичного заболевания, ФП может развиваться, а может и нет. Поэтому важным направлением в генетическом исследовании ФП должен быть скрининг генов-кандидатов и их сочетаний, способствующих возникновению ФП, в том числе и вторичной [34].

Идея поиска генетических факторов риска ТФП во многом возникла в связи с наличием в настоящее время уже разработанных генетических шкал расчета риска нетиреотоксической ФП [174, 110]. С помощью генетической шкалы риска ФП, основанной на 12-ти однонуклеотидных полиморфизмах, возможно идентифицировать 20% лиц, у которых вероятность развития ФП в 2 раза выше [208]. В одной из работ показано, что значимость этой шкалы как фактора риска ФП можно сравнить с АГ [74]. Выраженное различие эффектов тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, не всегда коррелирующее со степенью повышения тиреоидных гормонов, также обуславливает интерес к выявлению генетических полиморфизмов, ассоциированных с ТФП. Кроме того, при анализе данных литературы, не было обнаружено полиморфизмов, для которых доказана ассоциация именно с тиреотоксической ФП. Есть только немногочисленные данные о генетических факторах риска других проявлений тиреотоксической кардиомиопатии. Например, однонуклеотидный полиморфизм rs225014 гена дейодиназы второго типа ассоциирован с более высокой ЧСС и с ГЛЖ при ТТ [46, 100]. Однако работ, посвященных поиску генетических маркеров ФП,

возникшей на фоне ТТ, в доступной литературе в настоящее время нет. Поэтому исследования в этом направлении остаются актуальными.

Выбор генов-кандидатов и их полиморфизмов, предрасполагающих к развитию ТФП, может быть основан на наличии следующих фактов (одного из них или нескольких):

- установлено наличие ассоциации этих полиморфизмов с нетиреотоксической ФП,
- эти гены кодируют белки (ионные каналы, рецепторы и др.), принимающие участие в процессах аритмогенеза или в патогенезе тиреотоксической кардиомиопатии,
- экспрессия генов с этими полиморфизмами регулируется тиреоидными гормонами.

Далее перечислены однонуклеотидные полиморфизмы, которые, учитывая вышеперечисленное, могут быть потенциально ассоциированы с ТФП.

### **Полиморфизмы Gly389Arg (rs 1801253) и Ser49Gly (rs 1801252) гена бета-1-адренорецептора**

Бета-адренорецепторы ( $\beta$ -АР) – это белковые трансмембранные рецепторы поверхности клеток, в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Существует несколько подклассов данных рецепторов. Для кардиомиоцитов характерно преобладание первого подкласса – бета-1-адренорецепторов ( $\beta$ 1-АР). Хорошо известно, что  $\beta$ 1-АР участвуют в регуляции сократительной функции сердечно-сосудистой системы, влияют на внутрисердечную гемодинамику и толерантность миокарда к физической нагрузке посредством инотропного и хронотропного эффектов [132]. Характер рецепторного ответа может изменяться в зависимости от аллельных вариантов  $\beta$ -АР. Поэтому исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена  $\beta$ 1-АР в последние годы привлекает внимание ученых. Индивидуальная особенность бета-адренорецепторного аппарата может быть фактором, определяющим характер патологии сердца у конкретного пациента. В литературе описана связь гена  $\beta$ 1-АР с такими патологическими состояниями, как АГ, ИБС, СН [132].

Интерес к изучению полиморфизмов  $\beta$ 1-АР у больных с ТТ обусловлен наличием многочисленных данных о том, что симпато-адреналовые симптомы ТТ могут быть обусловлены воздействием тиреоидных гормонов на  $\beta$ 1-АР. Результаты многих исследований показали, что избыток тиреоидных гормонов приводит к увеличению количества и концентрации  $\beta$ 1-АР в миокарде и повышает их чувствительность к воздействию адренергических веществ [216, 69, 139, 109]. Таким образом, при ТТ могут быть интенсифицированы кардиальные эффекты, производимые полиморфизмами в генах  $\beta$ 1-АР.

Однонуклеотидный полиморфизм  $\beta$ 1-АР rs1801253 представляет собой замену гуанина на цитозин (G/C), приводящую к замене глицина на аргинин в 389 положении (Gly389Arg). В исследованиях показано, что генотип GG ассоциирован с увеличением аденилатциклазной

активности и сенсбилизацией  $\beta$ 1-АР [151], что позволило предположить наличие повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с генотипом GG по сравнению с носителями генотипа CC. В отдельных работах выявлено наличие ассоциации полиморфизма rs1801253 с АГ [173], инфарктом миокарда [223], значимым коронарным стенозом [82]. Между тем, в части исследований ассоциации с сердечно-сосудистой патологией не обнаружено [138, 86]. Наиболее подтвержден факт изменения ответа на терапию бета-блокаторами, некоторыми антиаритмическими и антигипертензивными препаратами [184, 161, 172, 66, 215].

Другой однонуклеотидный полиморфизм в гене  $\beta$ 1-АР rs1801252 характеризуется заменой аденина на гуанин (A/G), что приводит к замене серина на глицин в 49 положении белка (Ser49Gly). По данным некоторых работ носительство генотипа AA ассоциировано с более низкой аденилатциклазной активностью [134, 183]. Поэтому генотип GG был расценен как «кардиопротективный». Показано, что лица с генотипом GG имеют более низкую ЧСС в покое [182, 162], а носительство аллеля G у лиц с СН ассоциировано со снижением смертности, вероятно, за счет уменьшения частоты желудочковых нарушений ритма вследствие эффекта, оказываемого полиморфизмом на аритмогенез [59]. Также имеются данные и о том, что полиморфизм rs1801252 ассоциирован с изменением ответа на антиаритмическую терапию [161, 172].

Немногочисленные исследования затрагивают также вопрос об ассоциации полиморфизмов  $\beta$ 1-АР и ФП. По результатам одной из работ, генотипы CC по полиморфизму rs1801253 и AA по полиморфизму rs1801252 достоверно были ассоциированы с ФП у пациентов с СН [160]. В другой работе, где оценивался риск развития ФП после кардиохирургических вмешательств, полиморфизм rs1801253 был ассоциирован с увеличением риска ФП, а rs1801252 – нет [117]. В одном российском исследовании полиморфизм rs1801252 был ассоциирован как с вторичной, так и с первичной ФП [34].

### **Полиморфизм Ser38Gly (rs1805127) гена KCNE1**

Известно, что ТТ ассоциирован с изменением работы ионных каналов кардиомиоцитов за счет влияния на экспрессию их генов [77]. Таким образом, при ТТ могут быть усилены эффекты полиморфизмов генов ионных каналов, в том числе калиевых. В связи с этим оценка ассоциации полиморфных вариантов гена калиевых каналов с нарушениями ритма и другой кардиальной патологией при ТТ представляется интересной.

Ген потенциал-зависимого калиевого канала миокарда KCNE1 кодирует мембранную  $\beta$ -субъединицу или белок minK, который участвует в регуляции свойств основных порообразующих  $\alpha$ -субъединиц этих каналов [137]. В литературе описана ассоциация мутаций в гене этого белка со снижением калиевого тока и удлинением потенциала действия в клетках

миокарда, а также с удлинением интервала QT на ЭКГ [18]. Всё перечисленное способствует развитию тахикардий [81]. При ТТ избыток тиреоидных гормонов усиливает входящий ток калия в кардиомиоциты, тем самым способствуя укорочению потенциала действия [189]. Кроме того, что при ТТ снижается количество матричной РНК, кодирующей minK белок [148].

Однонуклеотидный полиморфизм rs1805127 гена KCNE1 представляет собой замену аденина на гуанин (A/G). Это приводит к замене серина на глицин в 38 положении [129]. Неоднократно было показано, что полиморфизм Ser38Gly ассоциирован с увеличением риска развития ФП [129, 85, 181, 221] и с помощью логистической регрессии было показано, что он является независимым предиктором ФП [221]. Среди больных с ФП частота аллеля G была достоверно выше, чем у пациентов без ФП: 62,3% в сравнении с 41,8%, соответственно ( $p=0,009$ ) [181] и 65,8% по сравнению с 58,2%, соответственно ( $p=0,005$ ) [221]. Причем с увеличением числа аллелей G отмечается увеличение риска ФП: в работе Lai и соавт. отношение шансов увеличивалось на 1,8 для каждого аллеля G [129]. В 2017 г. был опубликован мета-анализ 14 исследований, оценивавших наличие ассоциации полиморфизма rs1805127 и ФП (2810 пациентов с ФП и 3080 – в контрольных группах). Значимая ассоциация обнаружена при всех генетических моделях: для гетерозиготной ОШ 1,34, 95% ДИ 1,24–1,45,  $p<0,001$ , для гомозиготной ОШ 1,90, 95% ДИ 1,61–2,24, 1,9,  $p<0,001$  [118].

#### **Полиморфизмы хромосомы 4q25 (rs2200733, rs10033464)**

В исследованиях полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies - GWAS) хромосома 4q25 неоднократно идентифицировалась как локус, ассоциированный с ФП [80]. Первыми однонуклеотидными полиморфизмами хромосомы 4q25, которые были идентифицированы, как факторы, предрасполагающие к ФП по данным GWAS, являются полиморфизмы rs2200733 и rs10033464 [101].

Наиболее сильная ассоциация с ФП доказана для полиморфизма rs2200733. Помимо GWAS, исследования на различных когортах пациентов доказывают, что носительство минорного аллеля T значительно увеличивает риск развития ФП [41, 147, 119, 165, 87], в том числе в российской популяции [35, 198, 12]. Ассоциация полиморфного маркера rs10033464 (аллель T – аллель риска) с ФП также была подтверждена, но в меньшем количестве исследований [119]. Отношение шансов по данным проводившегося в 2009 году мета-анализа составляет 1,90 для rs2200733 и 1,36 для rs10033464. [101, 119]. Кроме того, во многих исследованиях оба полиморфных маркера, rs2200733 и rs10033464, являлись независимыми предикторами рецидива ФП после электрической кардиоверсии или радиочастотной катетерной абляции [172, 113, 104].

Причина такой предрасположенности остается не до конца ясной. Лocus 4q25 является некодирующей частью генома. Предполагается, что влияние на аритмогенез может быть связано с регуляцией расположенного неподалеку гена фактора транскрипции PITX2 (Paired-like homeodomain transcription factor 2): rs2200733 и rs10033464 локализованы на расстоянии примерно 150–160 тыс. пар нуклеотидов от его 5'-конца. Ген PITX2 кодирует один из транскрипционных факторов, играющих важную роль в развитии левого предсердия и легочных вен [207]. Этот фактор также считается ключевым в асимметричном морфогенезе сердца [207]. Также ген PITX2 является звеном в регуляции активности ряда генов, экспрессируемых в синоатриальном узле [12]. В литературе есть данные, полученные в экспериментах на мышах, что участок 4q25 взаимодействует с промотором специфической для сердца изоформы PITX2, а также с промотором следующего соседнего гена, ENPEP, который экспрессируется в областях развивающегося сердца мыши, необходимых для электрической активности сердца [36]. Тем не менее, подобные механизмы влияния у людей не доказаны, а данные в литературе о влиянии полиморфизма rs2200733 на экспрессию PITX2 противоречивы [12].

### **1.6 Роль и применение прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, фибрилляции предсердий, в современной кардиологии**

Снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имеет ключевое значение для здравоохранения [219, 13, 22]. Для достижения этой цели одним из важнейших мероприятий является комплексная профилактика, включающая выявление и модификацию сердечно-сосудистых факторов риска [13]. Учет неблагоприятного влияния каждого конкретного фактора риска и их сочетания лежит в основе оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, который описывает риск возникновения сердечно-сосудистых событий у конкретного пациента. Раннее и точное выявление лиц с высоким сердечно-сосудистым риском с целью его снижения является одной из важнейших задач современной кардиологии, и рекомендовано действующими руководствами в качестве приоритетного направления при планировании стратегий профилактики [30]. Для этого в настоящее время разработано большое количество алгоритмов, таких как SCORE, Фрамингемская шкала, Reynolds, GRACE и другие [13], многие из которых успешно широко применяются на практике. Таким образом, использование инструментов предикции стало важным атрибутом современной кардиологии.

Все вышперечисленное в большей степени относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, ассоциированным с атеросклерозом. Однако такая патология как ФП в меньшей степени ассоциирована с атеросклеротическими изменениями сосудов и имеет особые механизмы развития, часто связана с некардиальными патологиями. При этом выявление лиц с высоким риском этого нарушения ритма также представляется чрезвычайно важной задачей современной кардиологии, поскольку ФП – самое частое устойчивое нарушение ритма [107], ассоциированное с пятикратным повышением риска кардиоэмболического инсульта [217, 212] и смертности [150].

В настоящее время существует большое количество расчетных шкал и моделей, позволяющих выделить пациентов с высокой вероятностью развития фибрилляции предсердий: FHS, ARIC, CHARGE-AF, WHS, MHS, C2HEST и другие [193, 67, 37, 87, 62, 78, 127, 44, 144, 136, 103, 106, 112, 135]. Сравнение и валидизация на большой когорте (2,5 млн человек из США и Великобритании) одиннадцати инструментов предикции ФП [193, 67, 37, 84, 624, 78, 127, 44, 144, 136, 103] были выполнены в исследовании 2021 г. М. Н. F. Poorthuis и соавт. Количество предикторов, включенных в эти модели, варьирует от четырех до 13. Во все модели в качестве предиктора входит возраст. Другие факторы, включенные в большинство моделей, это АГ, СН, ИБС, пол и уровень систолического АД [180]. Хорошая дискриминационная способность (AUROC>70%) и высокая конкордантность между предсказанным и наблюдаемым риском ФП была у шести из одиннадцати инструментов, и два из них показали наиболее высокую предсказательную способность – шкала CHARGE-AF [37] и шкала MHS [44]. В рекомендациях по ФП Европейской Кардиологической Ассоциации 2020 г. рекомендовано использовать шкалы расчета риска ФП для выявления лиц высокого риска, в качестве примера приведена шкала C2HEST, разработанная на азиатской популяции [136], а затем валидизированная на европейской популяции [145]. Однако в этих же рекомендациях отмечается, что ни один из имеющихся инструментов предикции ФП не нашел широкого применения в клинической практике [107]. Кроме того, применение всех перечисленных алгоритмов в России ограничивается отсутствием их валидизации на популяции нашей страны. В России проводились, в основном, исследования, посвященные риску развития ФП после хирургической реваскуляризации миокарда [11, 19, 29].

Также важным является тот факт, что перечисленные инструменты прогнозирования не учитывали этиологию ФП, тогда как в некоторых случаях это является крайне важным аспектом. Среди причин развития ФП не последнее место занимает ТТ, приводящий к значительным изменениям в организме в целом, и особенно в сердечно-сосудистой системе. Вследствие этого и патогенез, и течение тиреотоксической и нетиреотоксической ФП могут сильно отличаться. Например, важным фактором риска ТФП является длительность ТТ,

особенно в молодом возрасте при отсутствии значимой сопутствующей патологии. Таким образом, инструменты предикции тиреотоксической ФП должны быть отдельными. Однако в доступной литературе в настоящее время практически нет данных, касающихся прогнозирования ТФП. При анализе публикаций было обнаружено только одно исследование, в котором предложена модель прогнозирования тяжелого течения тиреотоксической кардиомиопатии, в понятие которого авторы включают и ФП [32, 33]. Однако в данной работе была изучена совокупность тяжелых исходов тиреотоксической кардиомиопатии, а не ФП отдельно. Кроме того, построение регрессионной модели проводилось для анализа факторов риска, а характеристики модели, описывающие прогнозное качество и дискриминационную способность, не представлены. В этом исследовании наличие тиреотоксической кардиомиопатии подтверждалось в случае наличия нарушений ритма или признаков СН. Пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией были разделены на две группы: с синусовой тахикардией и/или суправентрикулярной экстрасистолией без явлений СН (n=53, группа легкого течения) и пациентов с ФП и/или СН (n=219, группа тяжелого течения). Регрессионный анализ показал, что статистически значимыми факторами, ассоциированными с более тяжелым течением, являлись только возраст пациентов на момент госпитализации (ОШ 1,1, 95% ДИ 1,02-1,15) и период от манифестации тиреотоксикоза до впервые назначенного лечения (>1 года: ОШ=1,8; 95% ДИ 1,06-3-13) [32, 33].

Таким образом, анализ литературы показал, что в настоящее время нет доступного инструмента для предсказания риска ТФП. Однако такой инструмент представляется интересным и полезным с практической точки зрения для обеспечения профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты ТФП, и оптимизации тактики ведения пациентов с ТТ.

### **1.8 Особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с более тяжелым течением**

ФП любой этиологии, в том числе и тиреотоксическую подразделяют на четыре клинических типа: пароксизмальную (<7 дней), персистирующую ( $\geq 7$  дней), длительно персистирующую (>12 месяцев) и постоянную (врач и пациент приняли решение не восстанавливать синусовый ритм) [107]. Безусловно, первоначально ТФП носит пароксизмальный характер с последующим возможным переходом в персистенцию при

сохраняющемся ТТ [26, 5, 28]. ТТ является независимым фактором риска прогрессирования пароксизмальной ФП до персистирующей [58]. Соотношение частоты типов ФП при ТТ по данным литературы сильно разнится. В обзорных статьях G. J. Kahaly, B. Biondi и соавт., посвященных воздействию ТТ на сердце, авторы высказывают мнение о том, что ФП при ТТ обычно персистирующая, а не пароксизмальная [122, 54]. Результаты работы F. Osman и соавт. подтверждают мнение, что персистирующий тип встречается чаще: из 21 случая развития ТФП в их исследовании, персистирующий тип был у 15 человек, пароксизмальный - у шести [168]. Однако по данным двух других исследований пароксизмальный тип ФП при ТТ встречался чаще. В исследовании T. Shimizu и соавт. частота персистирующего типа составляет 1,7%: 45 случаев среди 2500 человек с впервые выявленным ТТ; а пароксизмальной – 25%: при анализе результатов ХМ ЭКГ пациентов из этой же выборки без персистенции ФП у 5 из 20 человек имели место короткие эпизоды ФП и частая наджелудочковая экстрасистолия [196]. В исследовании российских ученых из 68 лиц с ТФП 17 пациентов (25%) имели персистирующий тип, остальные 51 человек (75%) – пароксизмальный [8].

Факторы, ассоциированные с клиническим типом ФП при ТТ изучены мало. В англо- и русскоязычной литературе было найдено только одно исследование на эту тему: работа Берестенниковой и соавт., упоминавшаяся ранее в этой главе. По результатам этого исследования независимыми предикторами пароксизмального типа являются длительность ТТ менее 1 года (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,1-16,6) и более низкий уровень тетрайодтиронина (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,95-0,99). Также в группе с персистирующей ФП был значимо больше объем ЩЖ и ниже уровень холестерина, однако при многофакторном регрессионном анализе эти факторы не были значимыми [8].

Также при анализе литературы было обнаружено исследование, в котором проводилось сравнение характера течения тиреотоксической и нетиреотоксической ФП. Исследование было выполнено на выборке, созданной для изучения пероральной антикоагулянтной терапии – ARISTOTLE trial [99]. Все пациенты с ФП (n>18 тыс.) были разделены на три группы в зависимости от функции ЩЖ. Сравнительный анализ групп показал, что пациенты с гипертиреозом (n=321) отличаются от лиц без патологии ЩЖ (n>16 тыс.) по соотношению клинических типов ФП и случаев трепетания предсердий. В группе гипертиреоза был больший процент пароксизмальной ФП (19,6% vs 14,7%, p=0,014) и больше трепетания предсердий (19,7% vs 14,3%, p=0,007) [99]. Однако по данным российских клинических рекомендаций по тиреотоксикозу 2021 г. частота трепетания предсердий, развившегося на фоне тиреотоксикоза гораздо меньше: 1,2-2,3% [28].

Других данных относительно характеристик течения ТФП, например, таких как тяжесть симптомов самой ФП или СН на фоне ФП, а также относительно факторов, ассоциированных с тяжестью течения ФП, при анализе доступной литературы обнаружено не было.

### **1.9 Исходы тиреотоксической кардиомиопатии и фибрилляции предсердий**

После достижения эутиреоза, большинство изменений, произошедших в сердечно-сосудистой системе вследствие ТТ, полностью или частично регрессируют. Несомненно, некоторые проявления тиреотоксической кардиомиопатии могут сохраняться несмотря на достижение нормального уровня тиреоидных гормонов [166]. В одном недавнем крупном исследовании (6 тыс. пациентов, пролеченных по поводу ТТ; медиана длительности наблюдения после лечения ТТ 10,6 лет) показано, что ТТ в анамнезе приводит к повышению сердечно-сосудистого риска в течение многих лет после нормализации функции ЩЖ. Частота госпитализаций по поводу кардиальной патологии была достоверно выше среди пациентов с ТТ в анамнезе по сравнению с контрольной группой (отношение рисков 1,15, 95% ДИ 1,09-1,21). При анализе различных заболеваний по-отдельности был повышен риск госпитализации по поводу АГ, нарушений ритма сердца, СН, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний других артерий и вен, клапанных пороков и кардиомиопатий [187]. Сохранению проявлений тиреотоксической кардиомиопатии после достижения эутиреоза способствуют: пожилой возраст, длительно не леченный ТТ и наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [190, 159, 122, 166, 2].

ФП, развившаяся на фоне ТТ, также может самостоятельно регрессировать – в таком случае говорят о спонтанном восстановлении синусового ритма, или сохраняться несмотря на достижение эутиреоза – в таком случае необходимо решать вопрос о наличии или отсутствии показаний к восстановлению синусового ритма – лекарственной или электрической кардиоверсии или радиочастотной абляции [124]. Интересно, что в вышеописанном исследовании риск госпитализации по поводу фибрилляции предсердий (при анализе отдельно от других аритмий) не был повышен [187].

### 1.9.1 Обратимость тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ее лимитирующие

По данным большинства исследований спонтанное восстановление синусового ритма у пациентов с ТФП отмечается больше, чем у половины пациентов в первые 2-3 месяца поддержания стойкого эутиреоза [124, 159, 218, 115, 210]. Только в трех исследованиях, G. Sandler и соавт., F. Osman и соавт. и А.Ю. Бабенко спонтанное восстановление синусового ритма произошло в меньшем проценте случаев [190, 168, 3].

По данным G. Sandler и соавт. у 35-39% пациентов отмечалось самостоятельное восстановление ритма. Основным фактором, способствующим сохранению ФП, было наличие сердечной недостаточности, а факторами, ассоциированными с восстановлением ритма, были молодой возраст и мужской пол [190].

В работе F. Osman и соавт. из 21 пациента с ТФП только у семи (33%) отмечалось спонтанное восстановление синусового ритма, причем из них только два имели персистирующий тип ФП, остальные – пароксизмальный [168].

По данным А. Ю. Бабенко спонтанное восстановление синусового ритма происходит в половине случаев при длительности ТТ менее 20 мес., и только в 22,6% случаев, если ТТ сохраняется 20 мес. и более. Также восстановление синусового ритма в этом исследовании было ассоциировано с типом геометрии ЛЖ: спонтанное восстановление ритма произошло у 64% человек с нормальной геометрией ЛЖ, у 40% – с эксцентрической гипертрофией ЛЖ, у 50% – с концентрическим ремоделированием ЛЖ, и ни у одного пациента из группы концентрической гипертрофии ЛЖ [3].

В работе, проведенной Н. Nakazawa и соавт., было показано, что через 8–10 недель поддержания эутиреоза у 62% пациентов произошло спонтанное восстановление синусового ритма [159]. Факторами, ассоциированными с сохранением ФП были: длительное течение ТТ, длительность ФП >4 мес., возраст >60 лет и наличие органической патологии миокарда [159].

По результатам исследования Р. Petersen и соавт. (91 пациент с ТФП) спонтанное восстановление синусового ритма на фоне антитиреодной терапии произошло у 46% пациентов, причем его частота зависела от возраста: 100% до 50 лет, 73% 51-60 лет, 48% 71-70 лет, 27% 71-80 лет [176].

В исследовании Т. Iwasaki и соавт. после достижения эутиреоза и терапии бета-блокаторами восстановление синусового ритма произошло у 90% (17 из 19) пациентов на фоне достижения эутиреоза. Причем отмечалась корреляция увеличения размера ЛП и сохранения ФП: после купирования ТТ увеличение размера ЛП сохранялось у 7% пациентов моложе 40 лет без ФП, у 2% больных старше 40 лет без ФП и у 94% лиц старше 40 лет с ФП [115].

Согласно обзорной статье А. D. Toft и соавт. спонтанное восстановление синусового ритма происходит у 60% пациентов с ТФП в течение нескольких недель после достижения эутиреоза, и у около половины оставшихся пациентов будет эффективно проведение электрической кардиоверсии при условии нормального или повышенного уровня ТТГ на момент проведения кардиоверсии [210].

В одном из более недавних исследований проводилась оценка восстановления синусового ритма отдельно у пациентов с пароксизмальной и персистирующей тиреотоксической ФП после проведения радиойодтерапии. Наблюдение проводилось в течение 5 лет, стандартная ЭКГ и ХМ ЭКГ проводились 1 раз в 3 месяца в первый год, затем – 1 раз в 6 месяцев. По данным этого исследования из 38 пациентов с пароксизмальной ФП ни у одного не было зафиксировано эпизодов ФП и не было симптомов ФП за период наблюдения. Среди 45 пациентов с персистирующей ФП у 18 (40%) произошло спонтанное восстановление синусового ритма. У остальных 27 человек ФП сохранялась до конца наблюдения, но ее симптомы купировались, а средняя частота сокращений желудочков снизилась со  $136,4 \pm 8,1$  уд/мин (до радиойодтерапии) до  $102,1 \pm 4,7$  уд/мин.,  $p < 0,01$ . Логистический регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами сохранения ТФП были: возраст старше 55 лет (отношение рисков (ОР) 2,76, 95% ДИ: 1,02-8,79,  $p < 0,01$ ), длительность гипертиреоза более 5 лет (ОР 3,08, 95% ДИ: 1,22-11,41,  $p < 0,01$ ), длительный период наличия ФП до лечения (ОР 2,96, 95% ДИ: 1,31-7,68,  $p < 0,01$ ) [226].

По данным другого относительно недавнего исследования (133 пациента с ТФП) спонтанное восстановление синусового ритма произошло у 67% пациентов, причем у 94% из них восстановление ритма произошло в течение 6 месяцев после достижения эутиреоза. Факторами риска сохранения ТФП по результатам логистического регрессионного анализа являлись: курение (ОШ 4,9, 95% ДИ 1,8-14,0,  $p = 0,002$ ), больший диаметр ЛП (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,2-5,5,  $p = 0,014$ ) и более низкий уровень тетраiodтиронина при постановке диагноза (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,2-3,5,  $p = 0,008$ ) [218].

Таким образом, при своевременном достижении эутиреоза ТФП – обратимое состояние. Риск сохранения ТФП после купирования ТТ выше у пожилых пациентов с кардиальной патологией (особенно с наличием выраженной дилатации ЛП) и у лиц с длительно существующими ТТ и ФП. По заключению авторов большинства имеющихся в настоящее время исследований, попытку восстановления ритма целесообразно предпринимать через 3-4 месяца после купирования ТТ, так как спонтанное восстановление синусового ритма спустя этот период времени происходит крайне редко [159, 196, 170, 122].

### 1.9.2 Частота рецидивирования тиреотоксической фибрилляции предсердий после проведения кардиоверсии

В исследованиях 2000-2002 гг. (n=106-129) частота рецидивов ТФП после проведения кардиоверсии следующая: 32,7% при периоде наблюдения в среднем 6,6 лет, 43,3% и 52,4% через 10 и 14 лет соответственно [158, 196]. В одной из работ проводилось сравнение частоты рецидивов после проведения электрической кардиоверсии в двух группах: с нетиреотоксической и тиреотоксической ФП (n=58 в обеих группах, средняя длительность ФП 53 и 51 месяца, соответственно, период наблюдения 2 года). Значительно большее число рецидивов произошло среди участников с нетиреотоксической фибрилляцией предсердий: 83% и 59%, соответственно [199]. По этой причине в статье «Советы по ведению нарушений ритма при эндокринных заболеваниях» Турецкого Кардиологического Общества указано, что стратегия контроля ритма при ТФП предпочтительна по сравнению со стратегией контроля частоты [170]. Хотя в рекомендациях Европейского Кардиологического Общества по ФП гипертиреоз не указан как фактор, который может способствовать выбору стратегии контроля ритма [107].

В настоящее время плановое восстановление синусового ритма рекомендовано проводить после купирования ТТ [1, 210, 196, 170]. Такая тактика объясняется высоким риском рецидива аритмии при сохраняющемся ТТ [50, 25]. Хотя в рекомендациях Европейского Кардиологического Общества по ФП есть уточнение только относительно проведения абляции, но не кардиоверсии: катетерную абляцию ФП не следует проводить в период активного гипертиреоза [107]. Кроме того, учитывая большой процент спонтанного восстановления синусового ритма у пациентов с недлительным анамнезом аритмии и отсутствием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в первые 3 месяца после достижения эутиреоза, есть мнение, что попытки кардиоверсии логичнее предпринимать по прошествии этого периода [170, 122], хотя в клинических руководствах по лечению ФП [107, 116, 1] такой рекомендации нет.

Несмотря на всё вышесказанное, имеют место работы, в которых электрическая кардиоверсия проводилась на фоне ТТ, и сравнивалась частота рецидивов в этой группе и в группе, где кардиоверсия выполнялась после достижения эутиреоза [43, 102]. Оба исследования проводились одной группой ученых с разницей в несколько лет на выборке пациентов с персистирующей формой ТФП, которая была дополнена во втором исследовании. В первой работе число участников составило 67 человек: 36 с эутиреоидным статусом, 31 – с ТТ (19 - с манифестным, 11 - с субклиническим) на момент кардиоверсии. Восстановление синусового ритма произошло почти у всех пациентов (65 человек). Проводилось наблюдение в течение 1-го

месяца. По истечении этого срока рецидив произошел у 37,1% в группе эутиреоза и у 36,9% в группе ТТ [43]. Во втором исследовании (n=81), отличающемся длительностью периода наблюдения (22-24 месяца в среднем), число рецидивов возросло, однако оставалось примерно равным в обеих группах: 44,7% в группе эутиреоза и у 43,8% в группе ТТ [102]. По данным авторов этих исследований единственным фактором, влияющим на частоту рецидивов, является длительность ФП. Успешные результаты кардиоверсии объясняются авторами небольшой длительностью ФП (менее 1 года), молодым возрастом участников, назначением антиаритмических препаратов еще до проведения кардиоверсии, небольшим размером ЛП и нормальной сократительной способностью миокарда [102]. Значимое увеличение риска рецидива ФП при длительном ее существовании и отсутствие ассоциации частоты рецидивов ФП с тиреоидным статусом авторы двух вышеописанных статей рассматривают как результаты, подтверждающие мнение, что выполнение кардиоверсии при персистирующей ФП, обусловленной ТТ, должно осуществляться в максимально короткие сроки [43, 102].

### **1.9.3 Тромбоэмболические осложнения на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий**

На настоящий момент проведено достаточно много исследований на тему риска тромбоэмболии при ТТ, результаты которых неоднозначны [176, 211, 61, 68, 72, 143, 70, 142, 202]. Большинство крупных исследований с большим объемом выборки демонстрируют отсутствие значимых различий по частоте тромбоэмболических событий между пациентами с гипертиреозом и нормальной функцией ЩЖ [176, 211, 61, 68] или меньшее их количество при гипертиреозе [72, 143]. В описанном выше клиническом исследовании на выборке пациентов из ARISTOTLE trial, группы с гипертиреозом и без патологии ЩЖ также не различались по количеству инсультов, других тромбоэмболических событий и общей смертности (все пациенты получали антикоагулянтную терапию) [99]. Поэтому рекомендации по антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при тиреотоксической ФП не отличаются от общих рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов с любым генезом ФП [28, 120].

Об абсолютной частоте тромбоэмболических событий на фоне ТФП в литературе меньше данных. В двух исследованиях 1970-80-х гг. описана достаточно высокая частота артериальных тромбоэмболий: 24% и 40%, однако объем выборок в этих исследованиях был очень маленький: 21 и 30 человек с ТФП, соответственно [225, 48]. В более крупных исследованиях частота цереброваскулярных событий в группе с ТФП составила 13% (Petersen и

соавт., n=91) и 9,4% (C.W. Siu и соавт., n=160), но другие тромбоемболические события не учитывались [176, 202]. По данным более недавнего исследования, в которое были включены все пациенты с ФП, имевшие гипертиреоз в анамнезе, а не только пациенты с ТФП (n=3804, средний период наблюдения 4,3 года), частота тромбоемболических событий составила 6,5% или 1,6 случаев на 100 человеко-лет [143].

Факторы, ассоциированные с развитием тромбоемболических осложнений, а именно ишемических инсультов, при ТФП анализировались в трех работах [176, 218, 72]. В исследовании P. Petersen и соавт. возраст был значимым предиктором ишемического инсульта по результатам логистического регрессионного анализа, но в анализ были включены как пациенты с ФП, так и без ФП (все с ТТ) [176]. По данным C. L. Wong и соавт. частота развития ишемических инсультов составила 12% (16 из 133 пациентов с ТФП). Статистически значимо между группами с и без ишемического инсульта отличался только возраст, он был больше у пациентов с ишемическим инсультом:  $71 \pm 11$  лет vs  $62 \pm 16$  лет,  $p=0,023$  [218]. В исследовании Z. C. Chen и соавт. (1868 пациентов с ФП и гипертиреозом) было показано, что шкала для расчета риска инсульта на фоне нетиреотоксической ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc имеет низкую прогностическую ценность для предсказания инсульта при ТФП. Также в этой работе было показано, что только возраст и сахарный диабет ассоциированы с риском инсульта при ТФП, а пол, АГ, ИБС, гиперлипидемия – нет [72].

## 1.10 Заключение

ФП является одним из самых частых тяжелых проявлений тиреотоксической кардиомиопатии. Она ассоциирована с повышением смертности из-за риска тромбоемболических осложнений и развития или декомпенсации имеющейся СН. Отрицательное социальное и клиническое влияние этого серьезного осложнения ТТ не вызывает сомнений. Поэтому задача уменьшения частоты развития ТФП с помощью ее профилактики представляется очень важной с практической точки зрения.

Результаты изучения доступной литературы позволяют сделать вывод, что к настоящему времени описано достаточно большое количество факторов риска ТФП. Сила влияния этих факторов на риск развития ТФП не одинакова. Определить, какие из факторов вносят наибольший вклад, разработать инструмент предикции развития ТФП, основанный на ранжировании факторов риска по их степени значимости – очень важная задача с практической точки зрения. Разработка такого инструмента позволит выделять лиц с высокой вероятностью

развития этого тяжелого осложнения ТТ и применять наиболее подходящую тактику ведения этих пациентов. Так, лицам высокого риска развития ТФП необходимо рекомендовать более частый контроль тиреоидного статуса, более частые визиты к эндокринологу. В некоторых случаях, при очень высоком риске, пациентам с болезнью Грейвса показано раннее (не дожидаясь первого рецидива ТТ) радикальное лечение ТТ – радиойодтерапия или тиреоидэктомия.

С научной точки зрения изучение факторов риска ТФП, в особенности генетических, может помочь в понимании механизмов ее развития, в которых на настоящее время остается достаточно много вопросов.

Кроме того, не меньший интерес представляет собой определение вероятности сохранения ФП после устранения ТТ. Для этого представляется целесообразным выделить наиболее значимых предикторов отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма после купирования ТТ. По данным литературы спонтанное восстановление ритма происходит более, чем у половины лиц с ТФП, в основном, в течение первых 4-х месяцев после купирования тиреотоксикоза [159, 196]. Разделение пациентов в зависимости от вероятности сохранения ТФП необходимо для решения вопроса о факте и сроках проведения кардиоверсии.

Кроме того, для того, чтобы скорректировать подходы в лечении ТФП вначале необходимо оценить результаты принятой в настоящее время тактики ведения. Поэтому проведение исследований по оценке течения ТФП после достижения эутиреоза является нужной и важной задачей.

Таким образом, разработку инструмента предикции ТФП можно рассматривать как меру ее профилактики, мероприятие по оптимизации и облегчения контроля работы практикующих врачей благодаря наличию общепринятых рекомендаций.

Работа может стать основой к определению групп пациентов с более жесткими критериями достижения определенных параметров (целевых значений ЧСС, АД, нормального ИМТ), показаний к обязательному назначению методов диагностики (ХМ ЭКГ, ЭХОКГ), увеличению кратности обследования пациентов, а также для коррекции модифицируемых факторов риска и в отдельных случаях – для более раннего радикального лечения ТТ у пациентов высокого риска.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Участники и структура исследования

Исследование является наблюдательным, ретроспективным.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заседание комитета от 10.04.2017, выписка № 1804–17. Перед включением в исследование все пациенты подписывали форму информированного добровольного согласия.

Все участники исследования находились на стационарном лечении в отделениях эндокринологии и/или кардиологии или наблюдались амбулаторно у эндокринолога и/или кардиолога ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России или ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в период с 2000 по 2019 гг. В исследование включено 420 пациентов с манифестным ТТ в анамнезе или на момент включения в исследование. Набор проводился в две группы. Первую из них составляли пациенты без ФП (n=293, 69,8%), вторую группу – пациенты с ТФП (n=127, 30,2%), развившейся на момент включения в исследования или позже (в таком случае участники были реклассифицированы в другую группу). Для отбора подходящих испытуемых проводилось изучение медицинской документации более 800 пациентов с ТТ. Участники были набраны в соответствии с перечисленными ниже критериями.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет.
2. Манифестный ТТ в анамнезе или на момент включения в исследование, обусловленный болезнью Грейвса, токсической аденомой или многоузловым токсическим зобом.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Субклинический тиреотоксикоз без периода манифестного тиреотоксикоза.
2. Наличие в анамнезе фибрилляции предсердий до дебюта тиреотоксикоза.
3. Терапия амиодароном в анамнезе или на момент включения в исследование.
4. Гемодинамически значимые клапанные поражения и пороки сердца, кардиомиопатии нетиреотоксического и неишемического генеза.
5. Тяжелые обструктивные заболевания легких, тяжелые заболевания крови, а также органические недостаточности тяжелой степени, не ассоциированные с тиреотоксикозом.

6. Хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания, токсикомания).

7. Беременность во время тиреотоксикоза.

С целью сбора недостающей в медицинской документации информации и получения письменного согласия на исследование были организованы однократные визиты всех отобранных пациентов; у 150 участников были получены пробы венозной крови с целью проведения молекулярно-генетического исследования. В дальнейшем отслеживание динамики заболевания проводилось по телефону. В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования можно выделить четыре основные части:

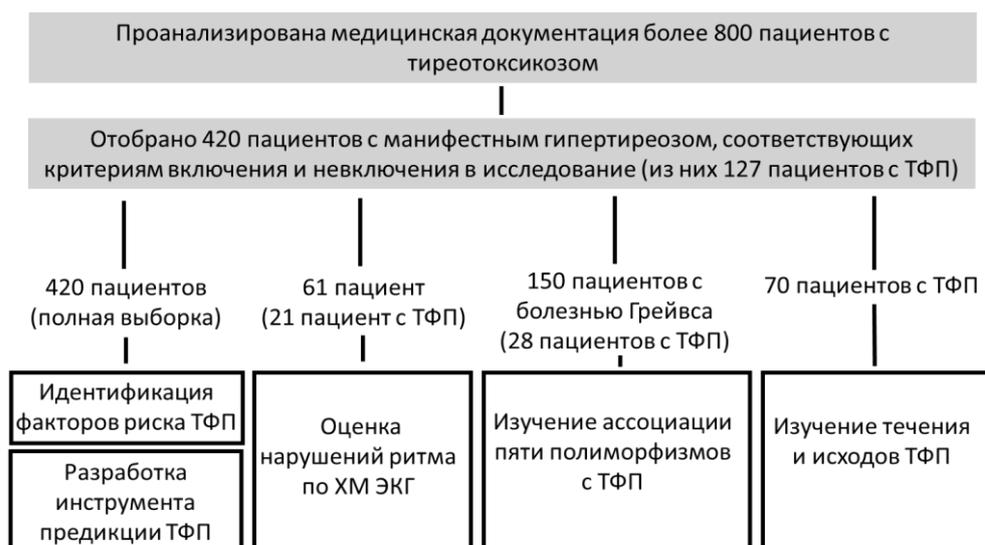
1-я часть: Идентификация факторов риска ТФП (n=420), в том числе выявление нарушений ритма, предрасполагающих к ТФП по ХМ ЭКГ (n=61, условие включения в подгруппу – наличие результатов ХМ ЭКГ, выполненного на фоне ТТ до впервые зафиксированной ФП).

2-я часть: Оценка вклада в риск развития ТФП пяти однонуклеотидных полиморфизмов, выбранных на основании ассоциации с нетиреотоксической ФП. Анализ проводился на подгруппе пациентов с болезнью Грейвса, отобранных из полной выборки: n=150.

3-я часть: Разработка инструмента предикции ТФП, ранжирование входящих в нее факторов по значимости их вклада в прогноз. Анализ проводился на полной выборке: n=420.

4-я часть: Оценка течения и исходов ТФП. Анализ проводился в подгруппе пациентов с ТФП, для которых были доступны данные по течению ТФП за период не менее 12 месяцев после достижения эутиреоза, n=70.

Таким образом, структуру исследования можно представить в виде следующей схемы (рисунок 1).



Примечание: ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий

**Рисунок 1 – Структура исследования**

## 2.2 Изучаемые параметры

### Первая и третья части:

С целью изучения факторов риска и разработки инструмента предикции ТФП была собрана информация о тех параметрах, которые потенциально могут быть факторами риска ТФП. Эти характеристики (параметры) были отобраны на основании имеющихся в литературе данных о доказанных или потенциальных факторах риска ТФП [92, 168, 5] и об инструментах предикции нетиреотоксической ФП [67, 37, 44, 103, 106, 112]. Всего проводилась оценка 35 параметров, классифицированных по следующим категориям: демографические данные, характеристики течения ТТ, кардиальный статус до и на фоне ТТ, метаболические и биохимические параметры, статус курения и пульс-урежающая терапия (таблица 1).

**Таблица 1 – Параметры, оценивавшиеся у всех участников исследования, n=420**

Категории (число параметров в категории)	Параметры
Демографические данные (2)	1. Пол 2. Возраст на момент дебюта тиреотоксикоза
Характеристики тиреотоксикоза (11)	1. Уровень тиреотропного гормона 2. Уровень свободного трийодтиронина 3. Уровень свободного тетрайодтиронина 4. Уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона* 5. Длительность тиреотоксикоза (для пациентов с фибрилляцией предсердий – до развития фибрилляции предсердий), месяцы 6. Длительность субклинического тиреотоксикоза (более/менее 1 года) 7. Периоды гипотиреоза (наличие/отсутствие) 8. Рецидивы тиреотоксикоза (количество рецидивов) 9. Снижение веса в дебюте тиреотоксикоза (в течение первых 1-6 месяцев), кг 10. Генез тиреотоксикоза (болезнь Грейвса, токсическая аденома, многоузловой токсический зоб) 11. Внетиреоидные проявления болезни Грейвса (инфильтративная офтальмопатия, претибиальная микседема)*

Продолжение таблицы 1

Категории (число параметров в категории)	Параметры
Метаболические и биохимические параметры, статус курения (11)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Индекс массы тела</li> <li>2. Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе)</li> <li>3. Общий холестерин</li> <li>4. Триглицериды</li> <li>5. Липопротеины высокой плотности</li> <li>6. Липопротеины низкой плотности</li> <li>7. Статус курения</li> <li>8. Уровень калия крови</li> <li>9. Уровень гемоглобина</li> <li>10. Уровень креатинина крови</li> <li>11. Расчетная скорость клубочковой фильтрации</li> </ol>
Кардиальный статус до развития тиреотоксикоза (4)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Артериальная гипертензия (наличие/отсутствие; целевой/нецелевой уровень артериального давления)</li> <li>2. Ишемическая болезнь сердца (наличие/отсутствие; наличие/отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе)</li> <li>3. Нарушения ритма (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия)</li> <li>4. Хроническая сердечная недостаточность (наличие/отсутствие)</li> </ol>
Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза (5)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Артериальная гипертензия (наличие/отсутствие; целевой/нецелевой уровень артериального давления)</li> <li>2. Частота сердечных сокращений</li> <li>3. Нарушения ритма (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия)</li> <li>4. Сердечная недостаточность (наличие/отсутствие)</li> </ol>
Пульс-урежающая терапия (2)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пульс-урежающая терапия до развития тиреотоксикоза</li> <li>2. Пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза</li> </ol>
Примечание: *Оценка проводилась только у пациентов с болезнью Грейвса	

**Вторая часть:**

Для проведения второй части исследования (поиск генетических предикторов ТФП), кроме перечисленных ранее (таблица 1), оценивались параметры ЭХОКГ: ИММ ЛЖ, КДР ЛЖ,

ФВ (Симпсон), характер ремоделирования ЛЖ (нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия), диаметр ЛП, дилатация левого и правого предсердий (наличие/отсутствие), давление в легочной артерии.

#### **Четвертная часть:**

Анализ течения и исходов ТФП проводился в подгруппе из 70 пациентов, отобранных из полной выборки. Критериями отбора было наличие ТФП и информации о течении ФП за период не менее 12 месяцев после стойкого купирования ТТ. В этой группе пациентов оценивались параметры, представленные в таблице 2.

С целью изучения клинического течения ТФП:

1. Проведена оценка длительности периода наличия ФП.
2. Оценена тяжесть ФП на основании: клинического типа ФП; выраженности симптомов, связанных с ФП (шкала EHRA); влияния ФП на сократительную способность миокарда (оценка тяжести развившейся на фоне ФП СН по функциональному классу (ф.к.) и по фракции выброса; частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) на фоне ФП.
3. Проанализировано наличие ассоциации параметров, характеризующих тяжесть ФП с демографическими, клиничко-anamнестическими факторами, параметрами ЭХОКГ, перечисленными в таблице 2, кроме терапии ТТ.

С целью изучения исходов ТФП:

1. Проанализирован характер течения ФП после купирования тиреотоксикоза: отсутствие/наличие восстановления синусового ритма.
2. Проведен учет тромбоэмболических событий, развившихся на фоне ФП (ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), тромбоэмболия ветвей легочной артерии).
3. Исследовано наличие ассоциации демографических, клиничко-anamнестических факторов (в том числе характеризующих тяжесть течения ФП) и параметров ЭХОКГ с исходами ТФП.

**Таблица 2 – Параметры, оценивавшиеся в подгруппе пациентов, отобранных для изучения течения и исходов тиреотоксической фибрилляции предсердий, n=70**

<b>Категории (число параметров)</b>	<b>Параметры</b>
Демографические данные (2)	1) Пол 2) Возраст на момент дебюта тиреотоксикоза

Продолжение таблицы 2

Категории (число параметров)	Параметры
Характеристики тиреотоксикоза (8)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Уровень тиреотропного гормона</li> <li>2) Уровень свободного трийодтиронина</li> <li>3) Уровень свободного тетрайодтиронина</li> <li>4) Длительность манифестного ТТ до развития ФП (месяцы)</li> <li>5) Длительность субклинического ТТ (более/менее 1 года)</li> <li>6) Периоды гипотиреоза (наличие/отсутствие)</li> <li>7) Рецидивы тиреотоксикоза (количество рецидивов)</li> <li>8) Генез ТТ (болезнь Грейвса, токсическая аденома, многоузловой токсический зоб)</li> </ol>
Метаболические параметры, сопутствующая патология на момент развития ТФП (5)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Индекс массы тела</li> <li>2) Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе)</li> <li>3) Статус курения</li> <li>4) Артериальная гипертензия (наличие/отсутствие и целевой/нецелевой уровень артериального давления)</li> <li>5) Ишемическая болезнь сердца (наличие/отсутствие)</li> </ol>
Терапия тиреотоксикоза (1)	Вид проводившейся терапии: только консервативная тиреостатическая терапия, тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия или субтотальная тиреоидэктомия, радиоiodтерапия
Параметры эхокардиографии на фоне ФП (9)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Индекс массы миокарда левого желудочка (<math>\text{г/м}^2</math>)</li> <li>2) Конечно-диастолический размер левого желудочка (мм)</li> <li>3) Гипертрофия левого желудочка (наличие/отсутствие)</li> <li>4) Фракция выброса (Симпсон, %)</li> <li>5) Характер ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия</li> <li>6) Диаметр левого предсердия (мм)</li> <li>7) Индекс объема левого предсердия (<math>\text{мм/м}^2</math>)</li> <li>8) Дилатация левого предсердия (наличие/отсутствие)</li> <li>9) Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)</li> </ol>

Продолжение таблицы 2

Категории (число параметров)	Параметры
Характеристики течения ФП (5)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Тип фибрилляции предсердий: пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная</li> <li>2) Тяжесть симптомов сердечной недостаточности на фоне фибрилляции предсердий (I-IV функциональные классы): нет симптомов, I-II функциональные классы, III функциональный класс, IV функциональный класс</li> <li>3) Фракция выброса (Симпсон) по данным ЭХОКГ на фоне ФП</li> <li>4) Тяжесть симптомов, связанных с ФП по шкале EHRA Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation): нет симптомов, легкие симптомы, обычная ежедневная активность не нарушена, серьезные симптомы, обычная ежедневная активность нарушена, инвалидизирующие симптомы, обычная ежедневная активность прекращена</li> <li>5) Частота сокращений желудочков на фоне ФП (зафиксированная во время эхокардиографии)</li> </ol>
Исходы ТФП (2)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) После достижения стойкого эутиреоза выделены следующие варианты течения ФП: спонтанное стойкое восстановление синусового ритма*; электрическая кардиоверсия или радиочастотная абляция, после чего сохранялся синусовый ритм; электрическая кардиоверсия или радиочастотная абляция, после чего произошел рецидив ФП; сохранялась ФП, попытки восстановления синусового ритма не предпринимались</li> <li>2) Тромбоэмболические события в период наличия ФП: отсутствие, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, оба осложнения</li> </ol>
Длительность фибрилляции предсердий (1)	
<p>Примечание: ТТ – тиреотоксикоз, ФП – фибрилляция предсердий, ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий, EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца, * при пароксизмальной ФП: отсутствие пароксизмов ФП клинически и по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы</p>	

### 2.3 Методы оценки изучаемых параметров

Информация об изучаемых параметрах была получена с помощью:

- ретроспективного анализа медицинской документации (истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении; амбулаторные карты пациентов, находившихся на амбулаторном лечении);
- опроса пациентов посредством личного и телефонного контактов.

Диагноз манифестного ТТ устанавливался на основании наличия данных о снижении уровня ТТГ ниже референсного интервала и повышении уровней трийодтиронина и/или тетраiodтиронина выше референсных интервалов.

Наличие ТФП определялось либо присутствием этой патологии в диагнозе, либо наличием в медицинской документации стандартной ЭКГ или результатов ХМ ЭКГ, выполненных на фоне ТТ, с впервые зафиксированной ФП. При отсутствии возможности точно установить наличие или отсутствие фибрилляции предсердий или факта её появления именно на фоне тиреотоксикоза, пациенты в исследование не включались. Участники с трепетанием предсердий и чередованием трепетания и фибрилляции предсердий были классифицированы как пациенты с ФП. Фибрилляция и трепетание предсердий в исследовании не разделялись, поэтому в последующих разделах под «пациентами с фибрилляцией предсердий» подразумеваются все пациенты как с фибрилляцией, так и с трепетанием предсердий.

Генез ТТ устанавливался на основании результатов оценки уровня антител к рецепторам ТТГ, данных ультразвукового исследования и сцинтиграфии ЩЖ. Длительность ТТ устанавливалась в месяцах с момента первых клинических проявлений до достижения эутиреоза по данным анализов крови. Длительность субклинического ТТ, количество рецидивов ТТ и периодов гипотиреоза определяли по данным результатов многократно проводившейся оценки тиреоидного статуса, имевшихся в медицинской документации.

Кардиальный статус оценивался до и на фоне ТТ, у пациентов с ТФП – до развития ФП. Кардиальный статус до развития ТТ включал оценку наличия АГ, ИБС, нарушений ритма и СН, диагностированных до развития ТТ. Кардиальный статус на фоне ТТ включал в себя оценку наличия тех же патологий за исключением ИБС. Кроме того, проводилась оценка ЧСС на момент наличия ТТ до развития ФП, то есть на фоне синусового ритма. Фиксировалось среднее значение ЧСС, основанное минимум на трех измерениях из медицинской документации.

АГ определялась наличием эссенциальной (гипертонической болезни) или вторичной АГ в диагнозе или в случае применения антигипертензивных препаратов или если систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст. были обнаружены по крайней мере дважды в медицинской документации. Для оценки уровня АД были выделены 3 группы: пациенты без АГ, пациенты с АГ и преимущественно целевым уровнем АД на фоне терапии, пациенты с АГ и преимущественно нецелевым уровнем АД. Разделение на группы целевое/нецелевое АД проводилось в зависимости от того, какой уровень АД преобладал (встречался больше, чем в 50% измерений) по данным медицинской документации. Целевой уровень АД определялся в соответствии с клиническими рекомендациями по АГ у взрослых 2020 г. [17].

Основанием для отметки о наличии ИБС являлось присутствие патологии в диагнозе. Однако проводился анализ, на основании каких данных был поставлен диагноз ИБС. ИБС подтверждалась в случае наличия в медицинской документации данных о: клинике стенокардии напряжения в сочетании с наличием ишемических изменений на ЭКГ/ЭХОКГ; безболевой ишемии миокарда, зафиксированной при ХМ ЭКГ; положительном результате стресс-ЭХОКГ или тредмил теста; задокументированном перенесенном инфаркте миокарда; выявленных при коронарографии гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий.

Из нарушений ритма учитывалось наличие: наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), наджелудочковой тахикардии (НЖТ) и неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). При оценке нарушений ритма до развития ТТ участники были классифицированы как имеющие НЖЭ, ЖЭ, НЖТ или ЖТ в случае наличия патологии в диагнозе или анамнезе.

Оценка нарушений ритма на фоне ТТ. При отсутствии результатов ХМ ЭКГ, НЖЭ подтверждалась в случае наличия патологии в диагнозе или указаний на неё в анамнезе или в случае регистрации ее при стандартной ЭКГ. В случае наличия результатов ХМ ЭКГ, значимым количеством НЖЭ считалось 500 и более эктопических комплексов за сутки [163, 98]. Критерии ЖЭ были аналогичными, только при наличии ХМ ЭКГ значимым количеством ЖЭ считалось 200 и более эктопических комплексов за сутки, а в случае полиморфного или парного характера экстрасистол, ЖЭ подтверждалась при любом их количестве [20]. Наличие НЖТ или ЖТ при отсутствии данных ХМ ЭКГ определялось наличием этой патологии в диагнозе, анамнезе или на стандартной ЭКГ. При наличии ХМ ЭКГ: неустойчивая НЖТ определялась как следующие друг за другом  $\geq 3$  эктопических наджелудочковых комплексов с ЧСС  $> 100$  ударов в минуту длительностью менее 30 секунд [10], а неустойчивая ЖТ как следующие друг за другом  $\geq 3$  эктопических желудочковых комплексов длительностью менее 30 секунд в соответствии с классификацией по В. Lown и М. Wolf в модификации М. Ryan [20]. С целью анализа данных о

нарушениях ритма на фоне ТТ (включение в модель прогнозирования ТФП) было сформировано два параметра (объединены данные об экстрасистолии и тахикардии): наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность (НЖЭА и ЖЭА): наличие/отсутствие. Наличие НЖЭА подтверждалось в случае наличия НЖЭ и/или НЖТ. Наличие ЖЭА подтверждалось в случае наличия ЖЭ и/или ЖТ.

Кроме того, более подробно были проанализированы данные ХМ ЭКГ 61 пациента (21 пациент с ТФП, 40 пациентов без ФП). Оценивались результаты ХМ ЭКГ, проводившегося на фоне ТТ, у пациентов с ТФП - до момента, когда ФП впервые была зафиксирована. В анализ включены следующие данные ХМ ЭКГ: количество НЖЭ и ЖЭ за сутки: одиночных эктопических комплексов, суммарное количество эктопических комплексов (одиночные+парные+групповые экстрасистолы), в случае ЖЭ – характер экстрасистолии (полиморфные, парные); наличие/отсутствие эпизодов тахикардии. По результатам анализа оценивалось наличие/отсутствие НЖЭА и ЖЭА. Наличие НЖЭА подтверждалось в случае: 500 и более НЖЭ за сутки или наличии эпизода/эпизодов НЖТ. Наличие ЖЭА подтверждалось в случае: 200 и более ЖЭ за сутки или полиморфном/парном характере ЖЭ при любом их количестве или при наличии эпизода/эпизодов ЖТ. Количество НЖЭ, при котором подтверждалось наличие эктопической активности выбрано, учитывая результаты работ по нетиреотоксической ФП: D. J. Gladstone и соавт. и S. Nortamo и соавт. По данным первого исследования при наличии более 500 НЖЭ в сутки, риск развития ФП составляет >20% [98]. Результаты второго исследования, в котором участники были разделены на группы по квартилям в зависимости от количества НЖЭ, показали, что ассоциация с ФП начинается при наличии более 508 НЖЭ/сут. [163].

Данные о СН как до, так и на фоне ТТ, были получены из диагнозов. Вся информация о лабораторных показателях также была получена ретроспективно, из медицинской документации. Были собраны данные только о тех лабораторных показателях, оценка которых проводилась во время ТТ. В связи с тем, что уровни тиреоидных гормонов и антител к рецепторам ТТГ в различное время измерялись с помощью различных наборов, отличались их референсные интервалы. Для возможности проведения анализа по данным параметрам рассчитывалось превышение верхней границы референсного интервала (ПВГРИ), то есть во сколько раз уровень показателя превышает верхнюю границу референса.

Оценивались метаболические параметры, широко известные как способствующие развитию ФП, такие как индекс массы тела, нарушения углеводного обмена и липидный профиль. Индекс массы тела рассчитывали путем деления веса в килограммах (кг) на рост в метрах в квадрате ( $m^2$ ). Сахарный диабет устанавливался в случае наличия этой патологии в диагнозе или в случае терапии сахароснижающими препаратами или если в медицинской

документации не менее двух раз был зафиксирован уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 7$  ммоль/л. Липидный профиль включал в себя оценку уровней общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности.

Кроме того, был изучен статус курения. Пациенты, курившие до или во время тиреотоксикоза, были классифицированы как курильщики. У пациентов с ТФП статус курения оценивался до развития ФП.

Также оценивались уровни гемоглобина, калия и креатинина в крови, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Уровень гемоглобина оценивали, так как анемия может вызвать дисфункцию миоцитов в результате кислородного голодания. Калий был оценен в связи с тем, что как увеличение, так и снижение его уровня в крови может провоцировать нарушения ритма, в том числе ФП. Функция почек оценивалась, поскольку ранее в одном из исследований было показано, что почечная недостаточность предрасполагает к развитию ТФП [209]. Расчет СКФ был выполнен по формуле СКД-ЕРІ [24].

Данные ЭХОКГ были получены из медицинской документации. Для уточнения ассоциации изучаемых полиморфизмов с изменениями параметров ЭХОКГ, были отобраны данные ЭХОКГ, выполнявшейся на фоне тиреотоксикоза до развития ФП, для оценки характера течения ТФП – ЭХОКГ, выполнявшейся на фоне тиреотоксикоза после развития ФП. Индекс массы миокарда и относительная толщина стенок левого желудочка, необходимая для определения типа геометрии, рассчитывались по общепринятым формулам [130]. Для описания геометрии левого желудочка использовалась классификация G. Ganau [94]: нормальная геометрия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия. Дилатация ЛП устанавливалась при диаметре ЛП более 38 мм, гипертрофия ЛЖ – при ИММ ЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и более 95 г/м<sup>2</sup> для женщин [130].

Кроме того, оценивалась пульс-урежающая терапия, которую пациенты получали до и на фоне тиреотоксикоза. Собирались информация о терапии следующими препаратами: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда, антиаритмические препараты, ивабрадин.

Характер течения и исходы ТФП были проанализированы в группе из 70 пациентов с ТФП, для которых период наблюдения после достижения стойкого эутиреоза составлял как минимум 12 месяцев. Оценивалась длительность ФП, причем, в случае пароксизмальной ФП длительность определялась как весь период времени, в течение которого отмечались пароксизмы, а не суммарная длительность пароксизмов. По клиническим типам были выделены пароксизмальная, персистирующая (менее 1 года), длительно персистирующая (более 1 года) и постоянная ФП в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ФП 2014 года [116]. Тяжесть течения ФП оценивалась на основании: выраженности симптомов,

связанных с ФП (шкала EHRA); влияния ФП на сократительную способность миокарда (тяжесть сердечной недостаточности на основании классификации по ф.к. (I-IV ф.к.) [21] и фракция выброса по Симпсон по данным ЭХОКГ на фоне ФП); ЧСС на фоне ФП во время ЭХОКГ. Данные о проводившейся терапии ТТ были также получены из медицинской документации. Пациенты были разделены на 4 группы: только консервативная терапия (тиреостатические препараты), тотальная тиреоидэктомия, геми- или субтотальная тиреоидэктомия, радиоiodтерапия.

Исходы ТФП. Факт наличия спонтанного восстановления синусового ритма в случае персистенции ФП оценивался через 3 месяца поддержания нормального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Этот период был выбран, так как по данным литературы спонтанное восстановление синусового ритма по истечении 3 месяцев маловероятно [158, 196]. Затем в течение минимум 12 месяцев после достижения эутиреоза собиралась информация о наличии/отсутствии рецидива ФП. В случае пароксизмальной ФП в течение 12 месяцев после достижения эутиреоза проводились: ХМ ЭКГ, ЭКГ и оценка подозрительных на пароксизм ФП симптомов. Отсутствие данных за наличие пароксизмов ФП в течение этого времени рассматривалось как спонтанное восстановление синусового ритма. У лиц с сохранявшейся ФП собиралась информация о проведении кардиоверсии/радиочастотной абляции и их результатах.

## 2.4 Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (директор института д.м.н. Костарева А.А.).

Оценивалось наличие ассоциации следующих однонуклеотидных полиморфизмов с ТФП и другими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии:

- 1) rs1801253 гена  $\beta$ 1-AP (C1165G; Gly389Arg),
- 2) rs1801252 гена  $\beta$ 1-AP (A145G; Ser49Gly),
- 3) rs1805127 гена KCNE1 (A112G; Ser38Gly),
- 4) rs2200733 локуса 4q25 (некодирующая часть генома) (C/T),
- 5) rs10033464 локуса 4q25 (G/T).

Для этого проводилось изучение распределения аллелей и генотипов вышеперечисленных полиморфных маркеров у пациентов с ТФП (другими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии) и без нее (них). Объем исследуемой выборки – 150 человек с болезнью Грейвса, из них 28 пациентов с ТФП. Распределение генотипов и аллелей у лиц с ТТ

сравнивалось с таковым у здоровых людей. С этой целью для полиморфизмов генов  $\beta$ 1-АР и KCNE1 использовалась группа контроля: здоровые доноры крови без патологии ЩЖ и сердечно-сосудистой системы, жители Санкт-Петербурга. Объем группы контроля – 150 человек. Распределение генотипов и аллелей по полиморфизмам локуса 4q25 сравнивалось с общей популяцией, для чего использовались данные базы однонуклеотидных полиморфизмов (SNP database, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

### **Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из цельной крови**

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выполнялось из цельной венозной крови, отобранной в пробирки с антикоагулянтом (этилендиаминтетраацетата динатриевая соль). Экстракция проводилась с использованием коммерческих наборов (QIAgen, США) в соответствии с рекомендациями производителя, по методике Бартлетт и Уайт [51] в несколько этапов. Вначале выполнялся лизис клеток коммерческим буфером 1: к 400 мл исследуемой крови добавлялось 1000 мкл буфера 1. Далее пробирку аккуратно перемешивали и центрифугировали 30 сек. при максимальной скорости (13 200 оборотов в минуту). После сливали супернатант и к осадку повторно добавляли 500 мкл буфера 1 для лизиса, после чего центрифугировали на максимальной скорости 30 сек. Супернатант вновь сливали. Затем к осадку (представляющему из себя лейкоциты) добавляли смесь 4 мкл протеинкиназы К с 200 мкл коммерческого буфера 2 для депротенинизации, после чего эппендорфы центрифугировали 3-5 сек. и помещали в термостат (65°C, 10 мин.). Получившийся в процессе протеолиза осадок обрабатывали добавлением 200 мкл изопропанола для осаждения ДНК, после чего центрифугировали 3 мин. на максимальной скорости. Супернатант сливали. После завершения экстракции ДНК проводилась отмывка 70% этанолом, который добавляли в объеме 200 мкл в эппендорф с ДНК, а затем центрифугировали 3 мин. на максимальной скорости. Далее осадок ДНК высушивали, перевернув эппендорф. В конце растворяли ДНК добавлением 100-150 мкл дистиллированной воды или коммерческого буфера 3 для растворения, смешивали в вортексе и помещали в термостат на 1 час при температуре 65 °С, затем на ночь при температуре 20-25°C. Концентрацию ДНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США), она составляла от 30 до 400 нг/мкл.

### **Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени**

Генотипирование проводилось путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Амплификатор 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems, США). Емкость для проведения реакции: прозрачные микропробирки (лунки) объемом 0,1 мл, объединенные в 96-луночные планшеты, заклеиваемые оптически прозрачными пленками или

8-луночные стрипы с плоскими крышками. Объем реакционной смеси в каждой лунке – 25 мкл. Были использованы наборы, содержащие прямой и обратный праймеры, фланкирующие полиморфные участки определенных локусов; флуоресцентный зонд, содержащий красители для распознавания аллелей; реакционная смесь стандартного состава для ПЦР в режиме реального времени («Синтол», Россия, кат. № R-412). В реакционную смесь на 1 пробу (25 мкл) добавлялись: 2,5 мкл хлорида магния, 2,5 мкл dNTP, 2,5 мкл ПЦР буфера Б, 14,05 мкл стерильной деионизованной воды, 0,2 мкл Taq ДНК-полимеразы 5 Е/мкл, 2 мкл ДНК концентрацией не менее 30 нг/мкл, 1,25 мкл смеси праймеры 10 пкмоль/мкл + флуоресцентный зонд 10 пкмоль/мкл. Параметры термического цикла – стандартные, в соответствии с инструкциями производителя: 10 мин. 95°C, затем 40 циклов, включающих: 15 сек. 92°C и 1 мин. 60°C. Анализ результатов реакции проводился по пороговому циклу в программе 7500 Software v2.0.6 (Applied Biosystems, США).

## 2.5 Статистический анализ

Анализ данных проводился с помощью классических статистических методов и методов машинного обучения. Классические статистические методы использовались для решения следующих задач: первичная обработка данных (описательная статистика, сравнение изучаемых параметров между группами с и без ТФП), построение промежуточных моделей предикции ТФП и ранжирование входящих в них факторов по важности для прогноза, обработка результатов генотипирования, оценка течения и исходов ТФП в исследуемой группе. Методы машинного обучения были использованы для создания инструментов прогнозирования ТФП и ранжирования предикторов ТФП по значимости их вклада в прогноз.

### 2.5.1 Классические статистические методы

Обработка данных классическими статистическими методами проводилась с помощью программы SPSS Statistics v23.

Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилльефорса. Распределение всех изучаемых переменных имело отклонение от нормального ( $p < 0,05$ ). В связи с этим применялись непараметрические тесты: для сравнения независимых выборок с интервальной шкалой – критерий Манна-Уитни (две выборки) или тест Краскела-Уоллиса (более двух выборок); для сравнения номинальных переменных – критерий  $\chi^2$ , рассчитанный по таблицам сопряженности, в случае четырехпольных таблиц сравнения – точный двусторонний критерий Фишера.

Риск развития ТФП для факторов, показавших наличие ассоциации с ТФП, был рассчитан с помощью отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ (95% ДИ)). Для количественных параметров проводился анализ кривой рабочей характеристики приемника ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUROC) и пороговых значений, которые устанавливались по оптимальному соотношению чувствительности и специфичности в зависимости от конкретной клинической ситуации.

При оценке результатов генотипирования первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в исследуемой группе, а для полиморфизмов rs1805127, rs1801253 и rs1801252 также в контрольной группе. Частоты генотипов в основной и контрольной группах (полиморфизмы rs1805127, rs1801253 и rs1801252) сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ . Для сравнения частот генотипов и аллелей по полиморфизмам rs2200733 и rs10033464, полученных в настоящем исследовании с таковыми в общей популяции, использовались данные базы однонуклеотидных полиморфизмов (SNP database, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>): частота генотипов – 1000Genomes European, частота аллелей – TOPMED, 1000Genomes total и 1000Genomes European. Затем оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Для этого был использован калькулятор проверки на равновесие Харди-Вайнберга с сайта Online Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium (wpcalc.com).

Статистическая достоверность (значимость) во всех тестах определялась как уровень  $p$  менее 0,05. В таблицах и в тексте данные представлены как медиана и интерквартильный размах: медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль) (Me (Q1; Q3)), или процент от полной выборки/части выборки и абсолютное число: % (n) (в случае вычисления процента от части выборки есть указание на группу, из которой вычислялся процент).

### **Создание моделей предикции и ранжирование факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий классическими статистическими методами**

Данная задача была выполнена с помощью двух методов: бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ. Независимыми переменными (интервальными и номинальными) в этом анализе являлись потенциальные факторы риска ТФП, зависимая номинальная дихотомическая переменная – это наличие/отсутствие ТФП. Наблюдения (пациенты) с пропущенными значениями и переменные с большим процентом пропусков удалялись из анализа.

**Логистическая регрессия.** Логистическая регрессия проводилась с принудительным введением признаков и с пошаговыми алгоритмами включения/исключения предикторов (выбирались наилучшие модели). Также проводился подбор оптимальной точки отсечения

(порогового значения рассчитанной моделью вероятности наступления события, при превышении которого модель считает, что пациент имеет ФП). Статистическая достоверность регрессионного анализа оценивалась путем сравнения с «пустой» моделью, содержащей только константу. Для оценки качества и прогностической способности моделей использовались:

1. меры определенности Кокса&Шнела и Найджелкерка ( $R$  квадрат или псевдокоэффициент детерминации), показывающие, какую часть дисперсии зависимой переменной может объяснить модель;

2. критерий согласия Хосмера-Лемешова, позволяющий установить, насколько модель согласуется с исходными данными;

3. проценты правильно классифицированных наблюдений: доля правильных ответов, чувствительность, специфичность.

Для оценки связи ТФП и признаков, включенных в модель, рассчитывали ОШ и 95% ДИ. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной проводилось путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии.

**Дискриминантный анализ.** Были использованы два метода дискриминантного анализа: метод принудительного включения признаков и пошаговый метод. При пошаговом включении переменных в качестве критерия отбора использовалась  $\lambda$ -статистика Уилкса и стандартные значения  $F$ : 3,84 для входа, 2,71 для удаления. В качестве консервативной оценки априорные вероятности считались равными, а не рассчитывались по размеру группы. Оценка статистической значимости дискриминантных функций проводилась с помощью  $\lambda$ -статистики Уилкса. Для оценки дискриминирующей способности функций (способность разделять пациентов на имеющих и не имеющих ТФП), их полезности и качества рассчитывались: собственные значения (отношение межгрупповой суммы квадратов к внутригрупповой сумме квадратов), коэффициенты канонической корреляции (мера связи, степени зависимости между группами есть/нет ТФП и дискриминантной функцией), доля правильно классифицированных наблюдений, чувствительность и специфичность. Ранжирование предикторов ТФП по степени относительного вклада в различие двух групп (есть/нет ТФП) проводилось по значениям стандартизованных коэффициентов канонической дискриминантной функции.

## 2.5.2 Методы машинного обучения

Модели расчета риска ТФП разработаны на языке программирования Python 3.6 на основе методов машинного обучения.

## Этапы создания моделей предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий:

### 1. Предварительная обработка данных и отбор входных переменных:

Предварительная обработка данных включала пять этапов. Каждый из пяти этапов выполнялся разными вариантами (таблица 3), и они комбинировались в разных сочетаниях. В итоге получилось 120 датасетов, каждый с уникальной последовательностью процедур обработки данных и отбора признаков. Наилучшая окончательная модель была создана с помощью следующих этапов предобработки данных: удаление объектов, имеющих больше 50% пропусков, замена пропущенных значений средним, отсутствие кодирования и замены значений на квантили для создания новых категориальных переменных, отсутствие удаления коллинеарных признаков.

**Таблица 3 – Предобработка данных**

Этапы		Варианты изменений в данных, которые выполнялись на данном этапе
1	Удаление объектов с большим количеством пропусков	А. При количестве пропусков > 50% В. При количестве пропусков > 60 % С. Без изменений
2	Замена пропусков в данных	А. На среднее В. На медиану С. На ноль
3	Создание новых категориальных переменных	А. Замена значения на квантиль В. Замена значения на квантиль + быстрое кодирование (one-hot-encoding) С. Без изменений
4	Проверка признаков на коллинеарность	А. Удаление коллинеарных признаков В. Без изменений
5	Отбор признаков	А. Пороговое значение важности 0,99 В. Пороговое значение важности 0,9 С. Пороговое значение пропусков 0,6 Пороговое значение корреляции 0,95 Метрика для ранней остановки F1-мера* Пороговое значение кумулятивной важности 0,95 D. Без изменений
Примечание: *F1-мера – это производная метрика, рассчитывается по формуле на основании известных точности и чувствительности: $2 \times ((\text{точность} \times \text{чувствительность}) / (\text{точность} + \text{чувствительность}))$		

Отбор переменных для включения в модель проводился с помощью многомерного статистического анализа. Многомерный статистический анализ включал метод важности

признаков, рассчитанной по решающим деревьям и метод рекурсивного исключения признаков.

**Метод важности признаков, рассчитанной по решающим деревьям.** В этом методе есть так называемые узлы, по которым выборка разделяется на два класса – в нашем случае – с и без ТФП. В узле один выбранный признак используется для принятия решения о том, как разделить набор данных на два отдельных набора с похожими классами внутри каждого набора. Признаки для разделения узлов выбираются с помощью некоторого критерия, который для задач классификации может быть примесью Джини или увеличением информации, а для регрессии – уменьшением дисперсии. Проводится измерение, насколько каждый параметр уменьшает примесь Джинни или дисперсии (для узла выбирается признак с наибольшим уменьшением). Для каждого параметра проводится подсчет, как в среднем он уменьшает примесь Джинни, это значение и есть важность этого признака.

**Метод рекурсивного исключения признаков.** В качестве такого метода использовался жадный алгоритм добавления-удаления признаков. Этот алгоритм сначала последовательно добавляет по одному признаку до тех пор, пока ошибка модели на тренировочной выборке уменьшается. Когда добавление ни одного признака не может уменьшить ошибку, алгоритм начинает убирать по одному признаку также до тех пор, пока ошибка уменьшается. Далее шаги добавления и удаления повторяются, чередуясь, до тех пор, пока набор признаков не стабилизируется.

Лучшее прогнозное качество показали модели, полученные с помощью метода важности признаков, рассчитанной по решающим деревьям, поэтому результаты данного метода были включены в окончательную модель.

Создание окончательной модели предваряла разработка множества промежуточных моделей. Вначале модели включали большое количество входных переменных (более 30). Удалялись переменные с самыми низкими уровнями важности и модель перестраивалась, этот процесс повторялся многократно. В итоге количество предикторов было уменьшено до восьми, что облегчает использование инструмента на практике. Таким образом, итоговая модель включала в себя восемь входных переменных.

## **2. Разделение (расщепление) данных:**

До обучения моделей полная выборка ( $n=420$ ) была случайным образом разделена на две части: обучающий набор данных – 70% ( $n=294$ ) для настройки (обучения) алгоритмов, и тестовый (валидационный) набор данных – 30% ( $n=126$ ) для проверки качества моделей. Этот шаг необходим для выполнения объективной оценки качества работы моделей на пациентах, являющихся новыми для алгоритма, на которых модель не обучалась. Группа этих пациентов называется тестовой, валидационной или отложенной выборкой. Метрики качества, рассчитанные на тестовой выборке более объективны, так как отражают обобщающую способность модели.

### 3. Алгоритмы машинного обучения:

Обучение моделей проводилось на обучающем наборе данных (70%,  $n=294$ ) восьмью разными алгоритмами: логистическая регрессия, дерево решений (Decision Trees), случайный лес (Random Forests), алгоритм k-ближайших соседей (k-Nearest Neighbors Classifier), Бернулли Наивный Байес (Bernoulli Naive Baes), экстремальный градиентный бустинг (eXtreme Gradient Boosting, XGB), метод опорных векторов (Support Vector Machines) и фиктивный классификатор (Dummy classifier). Гиперпараметры для моделей выбирались методом поиска по сетке. Затем все созданные модели оценивались по качеству работы, сравнивались и выбиралась наилучшая модель (пункт 4).

### 4. Оценка качества работы и сравнение моделей:

Оценка качества работы моделей проводилась методом пятикратной перекрестной проверки (пятикратная кросс-валидация). При этом выборка разделяется на 5 групп. Каждая группа поочередно является тестовой, остальные – обучающими. Модель обучается и оценивается 5 раз на разных выборках, результаты обобщаются.

Рассчитывались следующие метрики (показатели) качества работы моделей: доля правильных ответов (accuracy), точность (precision) и чувствительность или полнота (recall). Доля правильных ответов — это все правильные ответы из общего числа данных моделью ответов. Точность – это число истинно положительных ответов, деленное на число истинно и ложно положительных ответов. То есть точность показывает долю объектов, определенных моделью, как «положительные» и при этом действительно являющихся положительными. Чувствительность можно интерпретировать как долю объектов положительного класса из всех объектов положительного класса, которые нашел алгоритм. То есть это число истинно положительных ответов, разделенное на число истинно положительных и ложно отрицательных ответов.

Модели, различающиеся по этапам предобработки данных, отбора входных переменных, обученные различными алгоритмами, сравнивались между собой по перечисленным метрикам качества. Затем была выбрана окончательная модель с наиболее высокими значениями большинства метрик качества.

Для выбранной наилучшей модели все перечисленные метрики качества рассчитывались также на тестовой выборке, и дополнительно вычислялась площадь под ROC-кривой (AUROC). AUROC — это мера оценки точности работы классификатора, которая основана на кривой, отображающей соотношение между чувствительностью модели и долей ложноположительных ответов (количество ложно положительных ответов, деленное на ложно положительные и истинно отрицательные ответы). В нашем случае AUROC – это вероятность того, что пациент с ФП будет иметь более высокий прогнозируемый риск, чем пациент без ФП.

## 5. Интерпретация моделей

Интерпретация инструмента прогнозирования, разработанного с помощью машинного обучения необходима для: понимания, на основе чего модель делает свои предсказания; оценки влияния различных факторов на предсказания модели; проверки практической пригодности и полезности прогнозов, которые делает модель; графического представления инструмента предикции; ранжирования входных переменных по степени их значимости вклада в прогноз.

В нашем исследовании были применены три метода интерпретации: метод важности признаков, метод значений Шепли (или SHAP метод, SHAP - SHapley Additive exPlanation) и график частичной зависимости (или PDP – Partial Dependence Plot).

– Метод важность признаков. Чтобы показать степень воздействия каждого признака на выходные данные модели, мы использовали диаграммы, демонстрирующие ранжирование важности признаков. Важность признака определяется как увеличение ошибки прогнозирования модели после перестановки значений признака. Признак считается важным, если перестановка его значений увеличивает ошибку [83].

– Метод значений Шепли. Метод базируется на Векторе Шепли, принципе, используемом в теории игр для определения, насколько каждый игрок при совместной игре способствует ее успешному исходу [83]. Значение Шепли показывает, какой вклад конкретный признак внес в предсказание в различных сочетаниях с другими признаками по сравнению с предсказанием при некотором «базовом» значении этого признака. Метод графически представляется в виде графика, состоящего из точек, представляющих отдельные значения переменной. По совокупности расположения точек конкретной переменной, можно судить о влиянии на прогноз этой переменной в целом.

– График частичной зависимости. График показывает предельное влияние одного или двух признаков на прогноз модели [91]. Для построения этого графика выбирается переменная, и ее значение непрерывно изменяется, в то время как изменение прогноза наблюдается и фиксируется.

### 2.5.3 Ранжирование факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий

Мы использовали как классические статистические методы (логистической регрессии, дискриминантного анализа), так и методы машинного обучения (метод важности признаков и метод значений Шепли) для ранжирования предикторов ТФП в зависимости от значимости их вклада в прогноз.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика пациентов

#### 3.1.1 Демографические, клиничко-anamнестические и лабораторные параметры

Выборка пациентов, на которой проводилось изучение факторов риска и разработка прогностической модели ТФП, состояла из 420 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с манифестным ТТ в анамнезе или на момент включения в исследование. Медиана возраста на момент дебюта ТТ составила 45 лет, 79,3% – женщины, 20,7% – мужчины. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 4. Для ИМТ и параметров, референсные диапазоны которых различаются в зависимости от пола, был проведен анализ отдельно для женщин и мужчин.

**Таблица 4 – Характеристика исследуемой группы, n=420**

Переменная (признак)	Значение признака
<b>Демографические параметры</b>	
Пол: мужчины, % (n)	20,7 (87)
Возраст, лет*	45 (36;52)
<b>Характеристики течения тиреотоксикоза</b>	
Длительность манифестного тиреотоксикоза, месяцы*	10 (6;20)
Длительность субклинического ТТ: <1 года / ≥1 года, % (n)	34,3 (128) / 65,7 (245)
Число рецидивов тиреотоксикоза: 1/ ≥2, % (n)	33,8 (129) / 29,6 (113)
Наличие эпизодов гипотиреоза, % (n)	35,9 (99)
Этиология тиреотоксикоза: болезнь Грейвса/ ТА или МТЗ, % (n)	94 (395) / 6 (25)
Тиреотропный гормон, мМЕ/л*	<0,01 (0,005;0,03)
Свободный трийодтиронин, ПВГРИ, раз*	2,0 (1,5;3,0)
Свободный тетраiodтиронин, ПВГРИ, раз*	1,8 (1,4;2,6)
Снижение веса в дебюте тиреотоксикоза, кг*	6 (0,0;12,0)
Экстратиреотоксические проявления болезни Грейвса: офтальмопатия / претибиальная микседема, % (n)**	48,8 (191) / 1,0 (4)

Антитела к рецепторам тиреотропного гормона, ПВГРИ, раз *, **	8,4 (3,6;26,7)
---	----------------

**Продолжение таблицы 4**

Переменная (признак)	Значение признака
<b>Метаболические и биохимические параметры, статус курения</b>	
Индекс массы тела, полная выборка, кг/м <sup>2</sup> *	25,4 (22,4; 30)
Индекс массы тела, женщины/мужчины, кг/м <sup>2</sup> *	25,1 (22,2;29,7)/ 26,9 (23,5;30,2)
Избыточный вес, % (n)	27,7 (108)
Ожирение: 1-й/2-й/3-й степени, % (n)	16,9 (66) / 6,4 (25) / 1,5 (6)
Нарушения углеводного обмена: НГН/НТГ/СД (тип 1 или 2), % (n)	4,4 (15) / 2,6 (9) / 9,6 (33)
Липидный профиль: *	
Холестерин общий, ммоль/л	4,2 (3,5; 5,2)
Триглицериды, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,4)
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	2,2 (1,4; 3,1)
Лipoproteины высокой плотности, полная выборка, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,4)
Лipoproteины высокой плотности, женщины/мужчины, ммоль/л	1,2 (0,9;1,5)/1,0 (0,9;1,2)
Курильщики, полная выборка, % (n)	28,4 (113)
Курильщики: женщины/мужчины, % (n)	21,3 (67) / 55,4 (46)
Креатинин плазмы, полная выборка, мкмоль/л*	59 (49; 70)
Креатинин плазмы: женщины/мужчины, мкмоль/л*	58 (48; 67) / 67 (59; 76)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	105 (85; 125)
Скорость клубочковой фильтрации 60-90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % (n)	25,9 (56)
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % (n)	5,2 (11)
Уровень калия плазмы, ммоль/л*	4,4 (4,1; 4,7)
Гипокалиемия (калий <3,5 ммоль/л), % (n)	2,8 (6)
Гемоглобин, полная выборка, г/л*	133 (124;143)
Гемоглобин: женщины/мужчины, г/л*	129(121;138)/146(137;156)
Анемия (Hb <120 г/л для женщин, Hb <130 г/л для мужчин), % (n)	22,1 (53)
<b>Кардиальный статус до развития тиреотоксикоза</b>	
Артериальная гипертензия, % (n)	30,1 (124)
АД выше целевого уровня, % от пациентов с гипертензией (n)	42,7 (53)
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	12,9 (54)
Инфаркт миокарда в анамнезе, % от пациентов с ИБС (n)	31,5 (17)

Реваскуляризация в анамнезе, % от пациентов с ИБС (n)	14,8 (8)
---	----------

**Продолжение таблицы 4**

<b>Переменная (признак)</b>	<b>Значение признака</b>
<b>Нарушения ритма, % (n):</b>	
Наджелудочковая экстрасистолия	0,5 (2)
Желудочковая экстрасистолия	0,7 (3)
Сердечная недостаточность, % (n)	4,8 (20)
<b>Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза</b>	
Артериальная гипертензия, % (n)	54,8 (228)
АД выше целевого уровня, % от пациентов с гипертензией (n)	28,1 (64)
Частота сердечных сокращений, уд/мин*	94 (85; 103,5)
Синусовая тахикардия, % (n)	64,3 (222)
<b>Наджелудочковые нарушения ритма, % (n):</b>	
Экстрасистолия	43,9 (140)
Неустойчивая тахикардия	13,1 (34)
Наджелудочковая эктопическая активность	47,9 (145)
<b>Желудочковые нарушения ритма, % (n):</b>	
Экстрасистолия	9,1 (24)
Неустойчивая тахикардия	5,0 (13)
Желудочковая эктопическая активность	10,1 (26)
Сердечная недостаточность, % (n)	31,4 (97)
<b>Пульс-урежающая терапия</b>	
Пациенты, получавшие пульс-урежающую терапию до ТТ, % (n)	8 (33)
Пациенты, получавшие пульс-урежающую терапию на фоне ТТ, %(n)	49,2 (176)
Примечание: ТТ – тиреотоксикоз, ТА – токсическая аденома, МТЗ – многоузловой токсический зоб, ПВГРИ – превышение верхней границы референсного интервала, раз (во сколько раз уровень данного показателя превышает ВГРИ), НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, Нв – гемоглобин, АД – артериальное давление, * медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), ** только у пациентов с болезнью Грейвса	

Уровень ТТГ в большинстве случаев был ниже предела определения, поэтому точное значение медианы уровня ТТГ по группе вычислить не представляется возможным. Однако,

можно говорить о том, что медиана ТТГ во всей выборке был меньше 0,01 мМЕ/л. Медиана превышения верхней границы референсного интервала (ПВГРИ) для тетрайодтиронина составила 1,8 (1,4; 2,6) раз, для трийодтиронина – 2,0 (1,5; 3,0) раза. У пациентов с болезнью Грейвса оценивался уровень антител к рецепторам ТТГ, медиана ПВГРИ для которого составила 8,4 (3,6; 26,7) раз. Медиана длительности ТТ составила 10 (6; 20) лет. В 94% (n=395) случаев ТТ был обусловлен болезнью Грейвса, в остальных случаях (n=25) имел место неиммунный генез ТТ – ТА или МТЗ. Среди пациентов с болезнью Грейвса была оценена частота других проявлений заболевания: инфильтративная офтальмопатия была зафиксирована у 48,9% пациентов, претибиальная микседема – у 1%.

Медиана ИМТ в группе составила 25,4 (22,4; 30,0) кг/м<sup>2</sup>. Избыточную массу тела имели 27,7% пациентов, ожирение – 24,9%, (I степени – 16,9%, II степени – 6,4%, III степени – 1,5% от общей группы). Медиана снижения массы тела в дебюте тиреотоксикоза составила 6 (0,0; 12,0) кг за первые 1-6 месяцев.

Нарушения углеводного обмена имели место у 16,6% пациентов в группе. Из них у 26,3% (4,4% от общего количества) – нарушенная гликемия натощак, у 15,8 (2,6% от общего количества) – нарушение толерантности к углеводам, у 57,9% (9,6% от общего количества) – сахарный диабет первого или второго типа.

113 пациентов (28,4%) курили в период до и/или на фоне ТТ. Закономерно чаще курили мужчины: 55,4% (n=46) мужчин vs 21,3% (n=67) женщин курили в исследуемой группе, p<0,0001.

Медианы уровней креатинина, СКФ, калия и гемоглобина по группе были в пределах нормальных значений. У 31% участников имело место снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: у 25,9% СКФ была в пределах 45-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, у 5,1% – ниже 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Гипокалиемия (калий <3,5 ммоль/л) имела место у 2,8% пациентов, близкий к нижней границе нормы калий + гипокалиемия (калий <4 ммоль/л) – у 15,4%. Анемия имела место у 22,1% пациентов, медиана гемоглобина у пациентов с анемией составила 108 г/л, минимальный уровень – 68 г/л.

### 3.1.2 Кардиологический статус до развития тиреотоксикоза

До развития ТТ 30,1% пациентов имели АГ, из которых 57,3% (17,2% полной выборки) – преимущественно целевой уровень АД, 42,7% (12,9% полной выборки) – уровень АД, преимущественно превышающий целевой. ИБС имела место у 12,9% пациентов. Треть этих пациентов (29,6%) проходили коронарографию, остальным диагноз был поставлен на основании данных неинвазивных методов исследования. У 31,5% пациентов с ИБС (4% полной

выборки) в анамнезе был инфаркт миокарда, у 15% (1,9% полной выборки) – реваскуляризация. Достоверно известно, что нарушения ритма до развития ТТ имели всего у пяти пациентов (1,2%): у двух (0,5%) – НЖЭ, у трех (0,7%) – ЖЭ. СН до ТТ имела место у 4,8% пациентов.

### 3.1.3 Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза

В период ТТ артериальную гипертензию имели 54,8% пациентов. Из них у 71,9% (39,4% полной выборки) отмечался преимущественно целевой уровень АД, у 28,1% (15,4% полной выборки) – АД преимущественно было выше целевого уровня. Медиана ЧСС у пациентов на фоне ТТ составила 94 (85; 103,5) уд/мин. Синусовая тахикардия (ЧСС  $\geq$ 90 уд/мин.) имела место у 64,3% пациентов. Нарушения ритма, зафиксированные на фоне ТТ, представлены: НЖЭ (43,9%), ЖЭ (9,1%), НЖТ (13,1%) и неустойчивой ЖТ (5,0%). СН на фоне ТТ имела место у 31,4% пациентов.

### 3.1.4 Пульс-урежающая терапия до и на фоне тиреотоксикоза

В исследуемой группе все пациенты до ТТ и 97% пациентов на фоне ТТ в качестве пульс-урежающей терапии получали бета-блокаторы. До ТТ пульс-урежающую терапию получали 8% пациентов по поводу АГ и/или ИБС. На фоне ТТ почти половине участников (49,2%) исследования назначена пульс-урежающая терапия.

## 3.2 Сравнительная характеристика пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий и без нее

Для изучения факторов риска ТФП проводилось сравнение группы пациентов без ФП (293 человека, 69,8%) и лиц с ТФП в анамнезе или на момент включения в исследование (127 человек, 30,2%). Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 5.

**Таблица 5 – Сравнительная характеристика пациентов с и без тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Переменная (признак)	Категория признака	Наличие ТФП, n=127	Отсутствие ТФП, n=293	<i>p</i> *
<b>Демографические параметры</b>				
Пол, % (n)	Мужчины	32,3 (41)	15,7 (46)	<0,001

Возраст, лет**	48 (42;56)	43 (34;50)	<b>&lt;0,001</b>
----------------	------------	------------	------------------

**Продолжение таблицы 5**

Переменная (признак)	Категория признака	Наличие ТФП, n=127	Отсутствие ТФП, n=293	p*
<b>Характеристики течения тиреотоксикоза</b>				
Длительность манифестного тиреотоксикоза, месяцы**		18 (8;32)	8 (5,5;14,0)	<b>&lt;0,001</b>
Длительность субклинического ТТ $\geq 1$ года, % (n)		75,0 (87)	61,5 (158)	<b>0,011</b>
Количество рецидивов тиреотоксикоза	$\geq 1$ года	27,8 (30)	40,1 (110)	<b>&lt;0,001</b>
	1	26,9 (29)	36,5 (100)	
	$\geq 2$	45,3 (58)	23,4 (64)	
Наличие эпизодов гипотиреоза, % (n)		40,2 (35)	33,9 (64)	0,345
Этиология тиреотоксикоза, % (n)	Болезнь Грейвса	89,8 (114)	95,9 (281)	<b>0,014</b>
	ТА или МТЗ	10,2 (13)	4,1 (12)	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л**		<0,006	<0,01	-
Свободный трийодтиронин, ПВГРИ, раз**		2,0 (1,4;2,80)	2,0 (1,5;3,1)	0,496
Свободный тетраiodтиронин, ПВГРИ, раз**		1,8 (1,5;2,75)	1,8 (1,4;2,6)	0,473
Снижение веса в дебюте тиреотоксикоза, кг**		8 (0;16)	5,0 (0,4;10,0)	0,225
Экстратиреоидные проявления болезни Грейвса, % (n)***	офтальмопатия	44,2 (50)	50,7 (141)	0,489
	прептибиальная микседема	0,9 (1)	1,1 (3)	
Антитела к рецепторам ТТГ, ПВГРИ, раз ***		9,9(4,5;29,7)	9,3(4,1;28,1)	0,716
<b>Метаболические и биохимические параметры, статус курения</b>				
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> **		27 (23,6;30,5)	24,7 (22;29)	<b>0,002</b>
Женщины		26,2 (23,4;32)	24,5(21,8;29)	<b>0,004</b>
Мужчины		27 (23,7;30,1)	25,3(23;30,3)	0,379
Избыточный вес, % (n)		34,7 (42)	24,5 (66)	<b>0,002</b>
Ожирение, % (n)	Степень 1	15,7 (19)	17,5 (47)	
	Степень 2	11,6 (14)	4,1 (11)	
	Степень 3	2,5 (3)	1,1 (3)	
Нарушения углеводного обмена, % (n)	НГН	4,1 (5)	4,5 (10)	0,460
	НТГ	2,4 (3)	2,7 (6)	
	СД (тип 1 или 2)	13 (16)	7,7 (17)	
Липидный профиль**	Общий холестерин, ммоль/л	4,2 (3,5;5,2)	4,1 (3,5;5,2)	0,824
	Триглицериды, ммоль/л	0,98 (0,8;1,2)	1,1 (0,8;1,5)	0,149
	ЛПНП, ммоль/л	2,4 (1,5;3,5)	2,1 (1,3;2,9)	0,108
	ЛПВП, ммоль/л:	1,1 (0,9;1,5)	1,1 (0,9;1,4)	0,858
	Женщины	1,3 (0,9;1,7)	1,2 (1,0;1,4)	0,610

	Мужчины	0,97 (0,8; 1,1)	1,0 (0,9; 1,2)	0,914
--	---------	-----------------	----------------	-------

## Продолжение таблицы 5

Переменная (признак)	Категория признака	Наличие ТФП, n=127	Отсутствие ТФП, n=293	p*
<b>Курильщики, % (n):</b>		35,2 (44)	25,3 (69)	<b>0,042</b>
Женщины		24,7 (21)	20,0 (46)	0,357
Мужчины		57,5 (23)	53,5 (23)	0,826
<b>Креатинин плазмы, мкмоль/л**</b>		61 (52; 76)	59 (49; 67)	<b>0,017</b>
Женщины		58 (49; 73)	56 (48; 65)	0,181
Мужчины		70 (59; 78)	65 (59; 72)	0,674
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> **		102 (83;123)	106 (87;127)	0,146
СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % (n)		27,8 (22)	24,8 (34)	<b>0,027</b>
СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % (n)		10,2 (8)	2,2 (3)	
<b>Уровень калия плазмы, ммоль/л**</b>		4,5 (4,2; 4,8)	4,3 (4,1; 4,7)	0,122
Гипокалиемия (калий <3,5 ммоль/л), % (n)		5,1 (4)	1,5 (2)	0,126
<b>Гемоглобин, г/л**</b>		134 (123;143)	133(125;142)	0,907
Женщины		127 (119;140)	129(121;137)	0,881
Мужчины		141 (128;150)	150(140;157)	<b>0,038</b>
Анемия (женщины Hb<120 г/л, мужчины Hb <130 г/л), % (n)		27,6 (24)	19,0 (29)	0,121
<b>Кардиальный статус до развития тиреотоксикоза</b>				
Артериальная гипертензия, % (n)		45,6 (57)	23,3 (67)	<b>&lt;0,001</b>
АД выше целевого уровня, % от группы с АГ (n)		45,6 (26)	40,3 (27)	0,588
Ишемическая болезнь сердца, % (n)		17,3 (22)	11,0 (32)	0,082
Инфаркт миокарда в анамнезе, % от пациентов с ИБС (n)		40,9 (9)	25 (8)	0,216
Реваскуляризация в анамнезе, % от группы с ИБС (n)		9,1 (2)	18,8 (6)	0,326
Нарушения ритма, % (n):				
Наджелудочковая экстрасистолия		0	0,7 (2)	-
Желудочковая экстрасистолия		1,6 (2)	0,3 (1)	-
Сердечная недостаточность, % (n)		10,5 (13)	2,4 (7)	<b>0,002</b>
<b>Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза</b>				
Артериальная гипертензия, % (n)		75,6 (93)	46,1 (135)	<b>&lt;0,001</b>
АД выше целевого уровня, % от группы с АГ (n)		32,3 (30)	25,2 (34)	0,294
Частота сердечных сокращений, уд/мин*		96 (88;105)	92 (84;102)	0,181
Синусовая тахикардия, % (n)		73,6 (53)	61,9 (169)	0,073

Наджелудочковые нарушения ритма, % (n):	
---	--

**Продолжение таблицы 5**

Переменная (признак)	Категория признака	Наличие ТФП, n=127	Отсутствие ТФП, n=293	p*
Наджелудочковые нарушения ритма, % (n):				
Экстрасистолия		81,7 (49)	35,1 (91)	<0,001
Неустойчивая тахикардия		26,2 (11)	10,6 (23)	0,011
Наджелудочковая эктопическая активность		86,2 (50)	38,8 (95)	<0,001
Желудочковые нарушения ритма, % (n):				
Экстрасистолия		18,8 (9)	6,9 (1)	0,022
Неустойчивая тахикардия		19,0 (8)	2,3 (5)	<0,001
Желудочковая эктопическая активность		25,6 (11)	7,0 (5)	0,001
Сердечная недостаточность, % (n)		51,1 (46)	23,3 (51)	<0,001
<b>Пульс-урежающая терапия</b>				
Пациенты, получавшие пульс-урежающую терапию, % (n)	до ТТ	13 (16)	5,9 (17)	0,015
	на фоне ТТ	42,4 (42)	51,7 (134)	0,115
Примечание: ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий, ТТ – тиреотоксикоз, ТА – токсическая аденома, МТЗ – многоузловой токсический зоб, ПВГРИ – превышение верхней границы референсного интервала, раз (во сколько раз уровень данного показателя превышает ВГРИ), ТТГ – тиреотропный гормон, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Нв – гемоглобин, АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, *пациенты с ТФП vs пациенты без ТФП, ** медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), *** только у пациентов с болезнью Грейвса				

### 3.2.1 Демографические, клиничко-анамнестические и лабораторные параметры

По сравнению с пациентами без ФП, в группе больных с ФП: больше пациентов мужского пола (32,3% vs 15,7%, p<0,001), выше медиана возраста (48 (42; 56) vs 43 (34; 50) лет, p<0,001) и ИМТ (26,9 (23,6; 30,5) vs 24,7 (21,9; 29,1) кг/м<sup>2</sup>, p=0,002), больше длительность тиреотоксикоза (18 (8; 32) vs 8 (5,5; 14) месяцев, p<0,001), выше процент курящих (35,2% vs 25,3%, p=0,042), чаще ТТ имел неиммунный генез (10,2% vs 4,1%, p=0,015), больше пациентов

с периодом субклинического ТТ  $\geq 1$  года (75% vs 61,5%,  $p=0,011$ ) и с рецидивами ТТ (45,4% vs 23,4%,  $p<0,001$ ). Учитывая, что мужчины курили намного чаще женщин, был проведен анализ наличия ассоциации курения и ТФП отдельно у разных полов. Оказалось, что, как для женщин, так и для мужчин значимой разницы по количеству курящих в группах с и без ТФП нет. Также оценено наличие ассоциации ТФП с мужским полом отдельно в группах в зависимости от статуса курения. Среди не куривших пациентов сохранялось статистически значимое преобладание мужчин в группе с ТФП: 21% мужчин в группе с ТФП vs 9,8% мужчин в группе без ТФП,  $p=0,018$ . Среди курильщиков также в группе с ТФП мужчин было больше, но значение  $p$  имело пограничное значение: 52,3% мужчин в группе с ТФП, 33,3% мужчин в группе без ТФП,  $p=0,052$ . Таким образом, ассоциация ТФП с курением в общей группе связана с преобладанием мужчин в группе курящих, то есть курение не является независимым фактором риска ТФП. Кроме того, учитывая различия в среднем возрасте дебюта ТТ при иммунном и неиммунном его генезе, был проведен дополнительный анализ по генезу ТТ – отдельно для пациентов старше и младше 50 лет. В обеих группах статистически достоверной разницы по генезу ТТ не было, хотя сохранялось преобладание неиммунного ТТ у пациентов с ТФП: в группе  $\leq 50$  лет 4,1% vs 1,8%,  $p=0,356$ ; в группе  $>50$  лет 19,2% vs 12,1%,  $p=0,313$ .

При сравнении результатов анализов крови выявлено, что в группе ТФП статистически значимо выше уровень креатинина: 61 (52; 76) vs 59 (49; 67) мкмоль/л,  $p=0,017$ . Однако при сравнении уровня креатинина отдельно у мужчин и женщин эта разница не подтвердилась. Уровень расчетной СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) в группе ТФП был ниже, но статистически не значимо. При разделении выборки на группы по СКФ ( $>90$ , 60-90,  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), процент пациентов со сниженной СКФ в группе ТФП был значимо выше,  $p=0,027$ .

Степень повышения тиреоидных гормонов, выраженность снижения массы тела в дебюте ТТ, уровни показателей липидограммы, калия и гемоглобина, частота нарушений углеводного обмена значимо не различались в зависимости от наличия ФП. Уровень ТТГ в большинстве случаев был ниже предела обнаружения, поэтому был исключен из анализа при сравнении групп с и без ТФП. Среди пациентов с болезнью Грейвса степень повышения антител к рецепторам ТТГ и частота экстратиреоидных проявлений болезни также не имели значимых различий в зависимости от наличия ТФП.

### 3.2.2 Кардиальный статус до и на фоне тиреотоксикоза

В группе ТФП в сравнении с группой без ФП как до, так и во время ТТ статистически значимо преобладало количество случаев АГ: 45,6% vs 23,3%,  $p<0,001$  и 75,6% vs 46,1%,  $p<0,001$ , соответственно. Число пациентов с не целевым уровнем АД в группе ТФП было также

выше, однако эти различия были статистически не значимы. По частоте ИБС, инфаркта миокарда и реваскуляризации в анамнезе не было отмечено достоверных различий в зависимости от наличия ФП.

Анализ нарушений ритма до развития ТТ не проводился, так как количество пациентов с аритмиями (1,2% полной выборки, n=5) было недостаточным для проведения сравнительного анализа между группами. На фоне ТТ пациенты с ТФП чаще имели как наджелудочковую, так и желудочковую эктопическую активность: 86,2% vs 38,8% (p<0,001), 25,6% vs 7,0% (p=0,001), соответственно. ЧСС и частота синусовой тахикардии (ЧСС≥90 уд/мин) на фоне ТТ значимо не различались в группах с и без ФП.

СН как до, так и на фоне ТТ чаще встречалась в группе пациентов ТФП, чем у пациентов без ФП: 10,5 vs 2,4%, p=0,002 и 51,1% vs 23,3, p<0,001, соответственно.

### 3.2.3 Анализ нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Проводилось сравнение результатов ХМ ЭКГ лиц с ТФП (n=21) и без ФП (n=40) (таблица 6). Отбирались только те пациенты, у которых ХМ ЭКГ было выполнено на фоне ТТ (в подгруппе с ТФП – до ее развития).

**Таблица 6 – Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с и без тиреотоксической фибрилляции предсердий, n=61**

Нарушения ритма	Отсутствие ФП, n=40	Наличие ФП, n=21	p
<b>Количество одиночных эктопических комплексов за сутки:</b>			
Наджелудочковые*	9,5 (6; 36)	119 (27,5; 671)	0,000
Желудочковые*	2 (0; 5,8)	18,5 (0; 1038)	0,395
<b>Количество всех эктопических комплексов за сутки (одиночные+парные+групповые):</b>			
Наджелудочковые*	16 (7; 40,8)	119 (30; 686,5)	0,000
Желудочковые*	2 (0; 5,8)	18,5 (0; 1176)	0,047
<b>Наличие эпизодов тахикардии:</b>			
Наджелудочковая тахикардия**	22,5% (n=9)	61,9% (n=13)	0,004
<b>Наличие эктопической активности: эпизоды тахикардии или при количестве эктопических комплексов более 500/сут. для наджелудочковых, более 200/сут. или полиморфные/парные для желудочковых:</b>			
НЖЭА, наличие, % (n)	25% (10)	71,4% (15)	0,001
ЖЭА, наличие, % (n)	15% (6)	35,5% (10)	0,014
Примечание: * медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), **количество пациентов с эпизодами			

желудочковой тахикардии было недостаточным для анализа; НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность

Также с помощью ROC-анализа (рисунок 2) определялось пороговое количество наджелудочковых экстрасистол за сутки, после которого значимо увеличивается риск ТФП. Для анализа выбрана количественная переменная – суммарное количество эктопических комплексов за сутки (одиночные+парные+групповые). По оптимальному уровню чувствительности и специфичности для НЖЭ подобрано значение – 60 экстрасистол за сутки, соответствующие чувствительность и специфичность: 0,620 и 0,825, соответственно. Коэффициент относительного риска (ОР) развития ТФП при наличии >60 НЖЭ за сутки: ОР 2,947 (95% ДИ: 1,503; 5,779) (таблица 7).

Для ЖЭ ROC-анализ был статистически не значимым:  $p=0,05$ .

Таким образом, складывается представление, что только наджелудочковая эктопическая активность является достоверным предиктором ТФП.

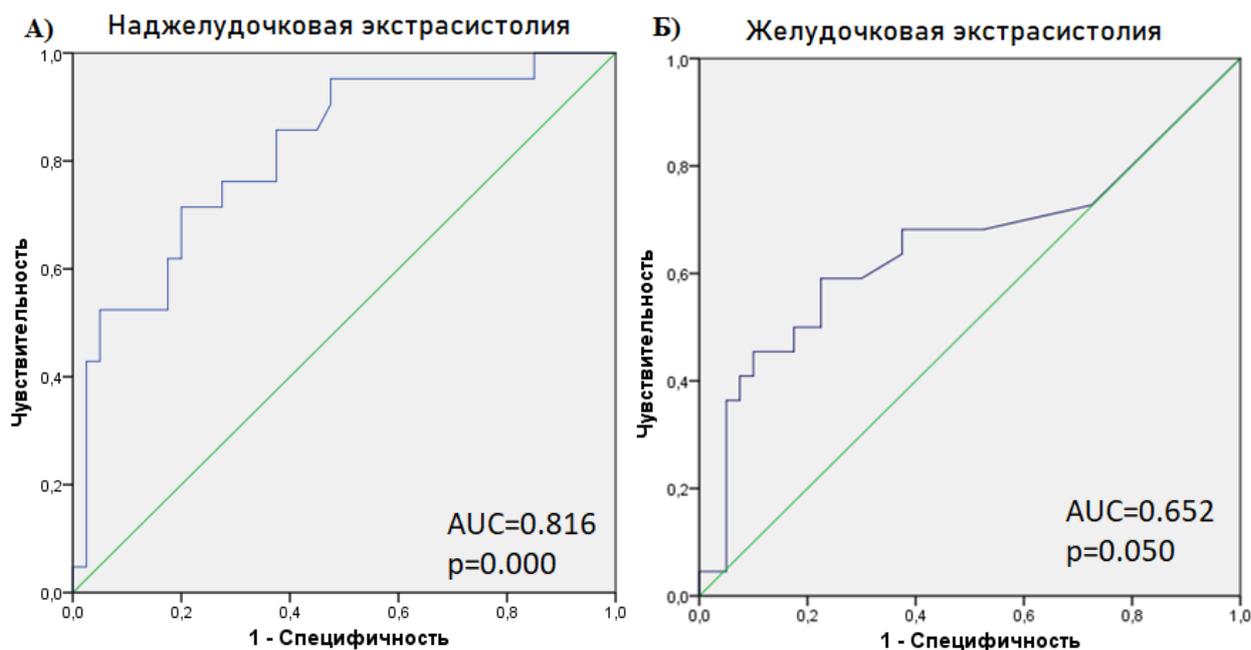
**Таблица 7 – Частота развития тиреотоксической фибрилляции предсердий в группах, разделенных по количеству наджелудочковых экстрасистол за сутки (пограничное значение – 60 комплексов за сутки) с оценкой риска развития фибрилляции предсердий**

Количество экстрасистол	Наличие ФП	Отсутствие ФП	p
>60 наджелудочковых экстрасистол за сутки	63,2% (n=12)	36,8% (n=7)	0,003
≤60 наджелудочковых экстрасистол за сутки	21,4% (n=9)	78,6% (n=33)	

**Оценка риска:**

Показатели, характеризующие риск развития ТФП	Значение	95% ДИ	
ОШ (наджелудочковые экстрасистолы за сутки >60/≤60)	6,286	1,915	20,627
ОР для наличия ФП	2,947	1,503	5,779
ОР для отсутствия ФП	0,469	0,255	0,863

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ОШ – отношение шансов, ОР – коэффициент относительного риска, ДИ – доверительный интервал



**Рисунок 2 – ROC-кривые для наджелудочковой (А) и желудочковой (Б) экстрасистолии как предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий**

### 3.2.4 Пульс-урежающая терапия

До развития ТТ в группе ТФП в сравнении с группой без ФП было больше пациентов, получавших терапию, снижающую ЧСС (бета-блокаторы): 13% vs 5,9%,  $p=0,015$ . Вероятно, это обусловлено тем, что все пациенты, получавшие пульс-урежающую терапию до ТТ, имели АГ, и 79% из них – ИБС. Количество пациентов, получавших пульс-урежающую терапию во время ТТ, значительно не отличалось в группах с и без ТФП.

### 3.2.5 Отношение шансов для факторов, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий и ROC-анализ с расчетом пороговых значений для количественных параметров

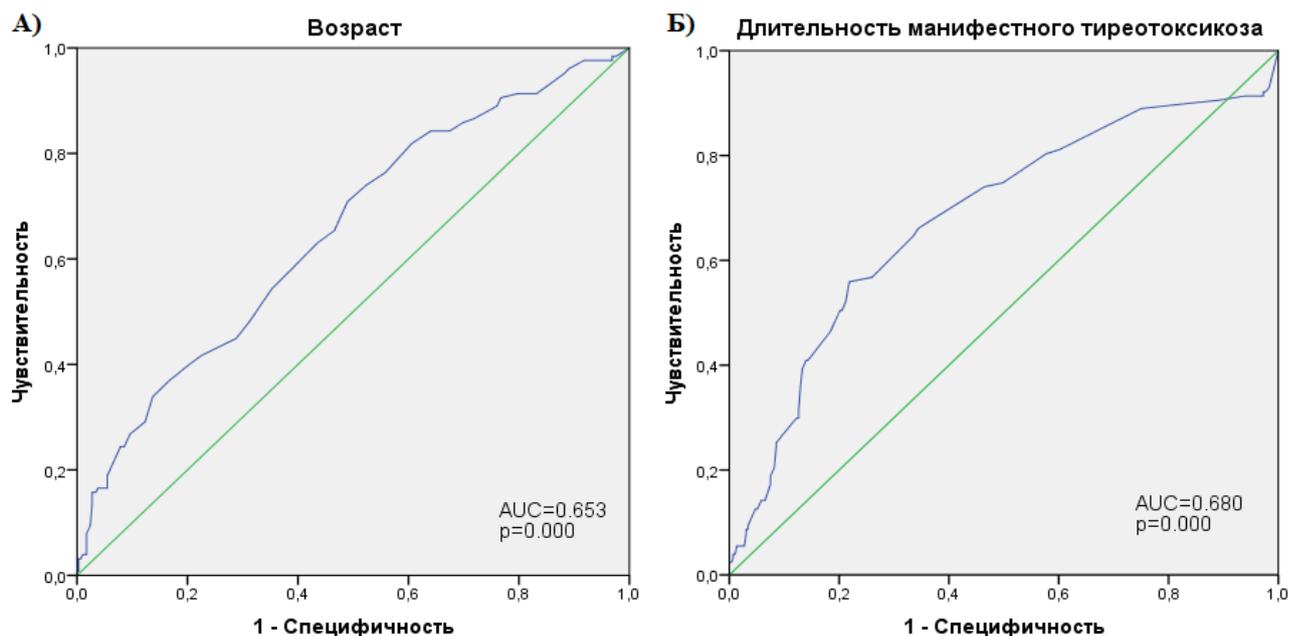
Для переменных, показавших наличие ассоциации с ТФП, было рассчитано ОШ с 95% ДИ (таблица 8). Для этого у количественных параметров с помощью ROC-анализа были вычислены пороговые значения (точки отсечения), подобранные по оптимальному соотношению чувствительности и специфичности (таблица 9). В качестве примера на рисунке 3 представлены ROC-кривые для возраста и длительности ТТ как предикторов ТФП.

**Таблица 8 – Отношение шансов и 95% доверительный интервал для предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий**

<b>Параметр</b>	<b>Отношение шансов (95% доверительный интервал)</b>
Мужской пол	2,56 (1,57-4,17)
Возраст >43 лет	2,53 (1,62-3,96)
Неиммунный генез ТТ	2,69 (1,19-6,08)
Длительность тиреотоксикоза >10 месяцев	3,71 (2,39-5,76)
Длительность субклинического ТТ >1 года	1,88 (1,15-3,07)
Наличие рецидивов ТТ	2,64 (1,51-4,60)
Индекс массы тела (женщины) >25 кг/м <sup>2</sup>	1,99 (1,13-3,19)
Артериальная гипертензия до тиреотоксикоза	2,75 (1,76-4,30)
Артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза	3,62 (2,27-5,81)
Сердечная недостаточность до тиреотоксикоза	4,72 (1,83-12,14)
Сердечная недостаточность на фоне тиреотоксикоза	3,44 (2,05-5,79)
Наджелудочковая экстрасистолия на фоне ТТ	8,22 (4,08-16,59)
Наджелудочковая тахикардия на фоне ТТ	2,99 (1,33-6,74)
Наджелудочковая эктопическая активность на фоне ТТ	9,87 (4,48-21,73)
Желудочковая экстрасистолия на фоне ТТ	3,11 (1,27-7,60)
Желудочковая тахикардия на фоне ТТ	9,98 (3,09-32,29)
Желудочковая эктопическая активность на фоне ТТ	4,02 (1,66-9,70)
Примечание: ТТ – тиреотоксикоз	

**Таблица 9 – Оптимальные пороговые значения и соответствующие им чувствительность и специфичность для количественных параметров, ассоциированных с тиреотоксической фибрилляцией предсердий по данным ROC-анализа**

<b>Параметр</b>	<b>AUROC</b>	<b>p</b>	<b>Пороговое значение</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
Возраст, лет	0,653	0,000	<b>43</b>	0,736	0,485
Длительность ТТ, месяцы	0,680	0,000	<b>10</b>	0,695	0,601
ИМТ (женщины), кг/м <sup>2</sup>	0,606	0,004	<b>25</b>	0,634	0,540
Примечание: AUROC – площадь под ROC-кривой, ТТ – тиреотоксикоз, ИМТ – индекс массы тела					



**Рисунок 3 – ROC-кривые для возраста (А) и длительности манифестного тиреотоксикоза (Б) как предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий**

### **3.3 Вклад пяти однонуклеотидных полиморфизмов в риск развития тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Ассоциация ТФП и некоторых других проявлений тиреотоксической кардиомиопатии с пятью однонуклеотидными полиморфизмами была изучена на группе пациентов с болезнью Грейвса,  $n=150$ . Из 150 пациентов у 28 (18,7%) имела место ТФП. Характеристика подгруппы представлена в таблице 10. Оценены частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов (rs1801253 и rs1801252 в гене  $\beta 1$ -АР, rs1805127 в гене KCNE1, rs2200733 и rs10033464 в локусе 4q25); выполнен анализ на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (таблица 11). Для полиморфизмов генов  $\beta 1$ -АР и KCNE1 частоты генотипов и аллелей в исследуемой группе сравнивались с таковыми в группе контроля, для полиморфизмов локуса 4q25 – с частотами из базы данных однонуклеотидных полиморфизмов SNP database (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) (таблица 12).

**Таблица 10 – Характеристика подгруппы пациентов, включенных в генетическое исследование, n=150**

Переменная (признак)	Me (Q1; Q3) или % (n)	
Пол, % мужчин (n)	14 (21)	
Возраст, лет	42 (34,8; 48)	
Тетрайодтиронин свободный, ПВГРИ, раз	1,9 (1,5; 2,6)	
Трийодтиронин свободный, ПВГРИ, раз	1,9 (1,5; 2,9)	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	<0,01 (0,004; 0,03)	
Антитела к рецепторам ТТГ, ПВГРИ, раз	8,2 (4,5; 23,4)	
Длительность тиреотоксикоза, месяцы	10,5 (6; 24,3)	
Длительность субклинического ТТ> 1 года, % (n)	74,6 (94)	
Наличие рецидивов тиреотоксикоза, % (n)	46,1 (41)	
Наличие периодов гипотиреоза, % (n)	40,0 (28)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,1 (22,1; 27,7)	
Курение, % (n)	26,1 (35)	
<b>Кардиологический статус до развития тиреотоксикоза:</b>		
Артериальная гипертензия, % (n)	18,6 (27)	
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	9,4 (14)	
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)	2,0 (3)	
Проводилась пульс-урежающая терапия, % (n)	5,4 (8)	
<b>Кардиологический статус на фоне тиреотоксикоза:</b>		
Артериальная гипертензия, % (n)	42,7 (64)	
Наджелудочковая эктопическая активность, % (n)	47,2 (60)	
Желудочковая эктопическая активность, % (n)	6,9 (6)	
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)	20,0 (18)	
Проводилась пульс-урежающая терапия, % (n)	45,3 (62)	
<b>Параметры эхокардиографии:</b>		
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	97 (82; 113)	женщины: 96 (81; 109)
		мужчины: 111 (89; 147)
КДР левого желудочка, мм	50 (47; 52)	
Фракция выброса (Симпсон), %	59 (56; 63)	
Тип геометрии левого желудочка:		
нормальная геометрия, %	69,9	
эксцентрическая гипертрофия, %	18,5	
концентрическая гипертрофия, %	4,8	
концентрическое ремоделирование, %	6,8	
Диаметр левого предсердия, мм	39 (36; 43)	
Наличие дилатации левого предсердия, %	42	
Примечание: ПВГРИ – превышение верхней границы референсного интервала, раз; ТТ – тиреотоксикоз; ТТГ – тиреотропный гормон; КДР – конечно-диастолический размер		

Таблица 11 – Распределение генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов и результаты теста на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, n=150

Полиморфизмы	Генотипы	Частота генотипов, % (n)	Ожидаемая частота генотипов, %	Частота аллелей	$\chi^2$ , значение $p^*$
rs10033464	GG	76,7 (115)	76,3	G=0,87 T=0,13	0,1309, 0,7175
	GT	21,3 (32)	22,1		
	TT	2,0 (3)	1,6		
rs2200733	CC	66,0 (99)	65,6	C=0,81 T=0,19	0,0642, 0,7999
	CT	30,0 (45)	30,8		
	TT	4,0 (6)	3,6		
rs1805127	AA	13,4 (20)	10,9	A=0,33 G=0,67	1,2531, 0,2629
	AG	39,3 (59)	44,3		
	GG	47,3 (71)	44,8		
rs1801252	AA	66,7 (100)	66,2	A=0,81 G=0,19	0,1183, 0,7309
	AG	29,3 (44)	30,3		
	GG	4 (6)	3,5		
rs1801253	CC	36,7 (55)	42,3	C=0,65 G=0,35	5,9515, <b>0,0147</b>
	CG	56,6 (85)	45,4		
	GG	6,7 (10)	12,3		

Примечание: \* сравнение истинной частоты генотипов с ожидаемой частотой генотипов

Таблица 12 – Частота встречаемости генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов:

А) в исследуемой группе с тиреотоксикозом и в группе контроля (n=150) (rs1805127, rs1801252, rs1801253)

Полиморфизм и генотипы	Частота генотипов			$P^{**}$	Частота аллелей	
	основная группа, %	контрольная группа, % (n)			основная группа	контрольная группа
rs1805127	AA	13,4	10,7 (14)	0,177	A=0,33 G=0,67	A=0,36 G=0,64
	AG	39,3	51,3 (79)			
	GG	47,3	38,0 (57)			
rs1801252	AA	66,7	67,3 (101)	0,592	A=0,81 G=0,19	A=0,83 G=0,17
	AG	29,3	30,7 (46)			
	GG	4,0	2,0 (3)			
rs1801253	CC	36,7	55 (82)	<b>0,003</b>	C=0,65 G=0,35	C=0,73 G=0,27
	CG	56,6	37 (56)			
	GG	6,7	8 (12)			

Примечание: \* Сравнение частоты генотипов в основной и контрольной группах

## Продолжение таблицы 12

Б) в исследуемой группе с тиреотоксикозом и по данным dbSNP\* (rs10033464, rs 2200733)

Полиморфизм и генотипы		Частота генотипов		Частота аллелей	
		основная группа, %	данные dbSNP, %	основная группа	данные dbSNP
rs10033464	GG	76,7	82,3	G=0,87	C=0,86; 0,82; 0,90
	GT	21,3	15,9	T=0,13	T=0,14; 0,18; 0,10
	TT	2,0	1,8		
rs2200733	CC	66,0	78,7	C=0,81	G=0,80; 0,75; 0,85
	CT	30,0	19,5	T=0,19	T=0,20; 0,25; 0,15
	TT	4,0	1,8		

Примечание: \*Частота генотипов и аллелей представлена по данным базы однонуклеотидных полиморфизмов SNP database: генотипов - 1000Genomes European, аллелей - TOPMED; 1000Genomes total; 1000Genomes European (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Соответствие равновесию Харди-Вайнберга и отсутствие значимого отличия от группы контроля/данных SNP database были подтверждены для всех полиморфизмов, кроме rs1801253. Для данного полиморфного маркера частота гетерозигот была выше равновесной, а гомозигот, соответственно – ниже: для генотипа CG 65,6% vs 45%, для генотипа GG 6,7% vs 12,3%, для генотипа CC 36,7% vs 42,3%, соответственно,  $p=0,0147$  (таблица 11). Кроме того, при сравнении распределения генотипов полиморфизма rs1801253 с группой контроля имелось статистически значимое отличие,  $p=0,003$  (таблица 12). Частота генотипов в контрольной группе была близкой к европейской популяции: среди здоровых европейцев частота GG 7,9 %, GC — 41,5 % и CC — 50,6 % [38]. В контрольной группе: GG — 8%, GC — 37% и CC — 55%.

Анализ частоты ТФП в зависимости от различных генотипов показал, что статистически достоверно с ФП при ТТ ассоциированы полиморфизмы гена 4q25: rs10033464 и rs2200733 (таблица 13). Однако эти различия были достоверными только при сравнении всех трех генотипов между собой. При анализе, сравнивающем гомозигот с частым аллелем с группой, объединяющей гетерозигот и гомозигот с редким аллелем, значимых различий по частоте развития ТФП не было. Поэтому риск ТФП при наличии аллеля Т по отношению шансов посчитать не представляется возможным. Сравнение группы, объединяющей генотипы CC/GG и CT/GT с носителями генотипа TT также не целесообразно в связи со значимым различием количества пациентов в группах.

**Таблица 13 – Частота встречаемости генотипов изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в зависимости от наличия тиреотоксической фибрилляцией предсердий**

Полиморфизм и генотипы		Наличие ТФП	Отсутствие ТФП	<i>P</i>
rs10033464 (с 4q25, C/T), %	GG	81,5	75,6	<b>0,038</b>
	GT	11,1	23,6	
	TT	7,4	0,8	
rs2200733 (4q25, G/T), %	CC	57,1	68	<b>&lt;0,001</b>
	CT	25	31,2	
	TT	17,9	0,8	
rs1805127 (ген KCNE1, Ser38Gly), %	AA	10,7	13,9	0,514
	AG	32,1	41	
	GG	57,1	45,1	
rs1801252 (ген ADRB1, Ser49Gly), %	AA	68	66,4	0,987
	AG	28	29,6	
	GG	4	4	
rs1801253 (ген ADRB1, Gly389Arg), %	CC	28	38,4	0,446
	CG	68	54,4	
	GG	4	7,2	
Примечание: ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий				

Кроме того, проводилась оценка наличия ассоциации изучаемых полиморфных маркеров со следующими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии: АГ, синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность и СН на фоне ТТ. По данным анализа было выявлено наличие ассоциации желудочковой эктопической активности на фоне ТТ с полиморфизмом rs2200733, но только при сравнении всех трех генотипов между собой (таблица 14). Других статистически значимых различий обнаружено не было.

При сравнении параметров ЭХОКГ, отражающих изменения, происходящие при тиреотоксической кардиомиопатии (ИММ ЛЖ, КДР ЛЖ, ФВ, характер ремоделирования ЛЖ, размер ЛП, наличие дилатации правого и левого предсердий, давление в легочной артерии), значимых различий в зависимости от генотипов по всем пяти однонуклеотидным полиморфизмам выявлено не было.

**Таблица 14 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2200733 в зависимости от наличия различных проявлений тиреотоксической кардиомиопатии**

Проявления тиреотоксической кардиомиопатии		Частота генотипов, %			P
		СС	СТ	ТТ	
Артериальная гипертензия	есть	68,8	23,4	7,8	0,055
	нет	64	34,9	1,2	
Синусовая тахикардия	есть	64,6	31,6	3,8	0,968
	нет	66,7	29,8	3,5	
Наджелудочковая эктопическая активность	есть	60	33,3	6,7	0,087
	нет	68,7	31,3	0	
Желудочковая эктопическая активность	есть	50	33,3	16,7	<b>0,001</b>
	нет	66,7	33,3	0	
Хроническая сердечная недостаточность	есть	77,8	22,2	0	0,425
	нет	62,5	34,7	2,8	

### **3.4 Построение прогностических моделей и ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью классических статистических методов**

В регрессионный и дискриминантный анализ включены переменные, по которым имелось статистически значимое различие между группами с и без ТФП при проведении предварительного статистического анализа. Однако, их количество меньше, чем в таблице 4, так как переменная рецидивы ТТ не включена в связи с большим количеством пропусков (42,4%), а из нарушений ритма на фоне ТТ включены только суммарные переменные, объединяющие экстрасистолию и тахикардию – наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность. Итого, 14 переменных, из которых три – с интервальной шкалой: возраст, ИМТ, длительность манифестного ТТ; и 11 номинальных (дихотомических) переменных: пол, курение, генез ТТ (болезнь Грейвса или неиммунный генез), длительность субклинического тиреотоксикоза (<1 или ≥1 года); АГ, СН и пульс-урежающая терапия до ТТ; АГ, наджелудочковая эктопическая активность, желудочковая эктопическая активность и СН на фоне ТТ. Номинальные переменные с более, чем двумя категориями (АГ, пульс-урежающая) были преобразованы в дихотомические с категориями: 1-отсутствие, 2-наличие.

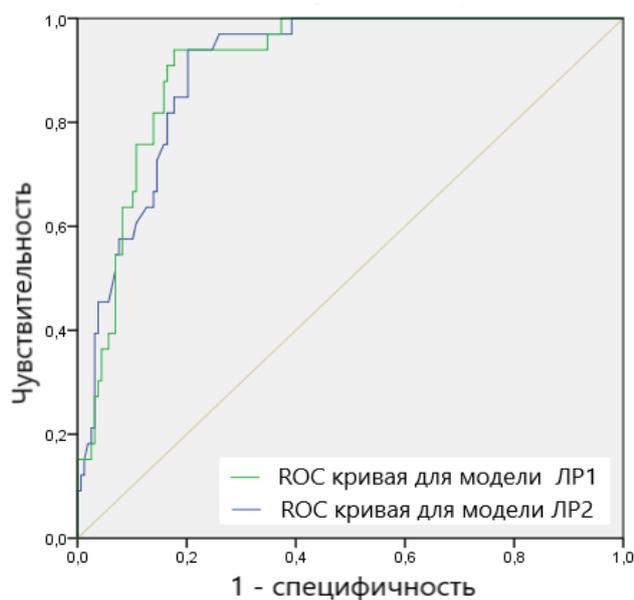
#### **1) Логистическая регрессия**

Полный набор данных по 14 включенным признакам был доступен для 191 пациента, 229 человек были исключены из анализа из-за наличия пропусков. Среди 191 пациента, 33 человека

имели ФП, 158 – нет. Было построено несколько моделей логистической регрессии, в том числе с принудительным включением всех 14 переменных, с пошаговыми алгоритмами включения и исключения переменных, с различными точками отсечения от 0,1 до 0,5. Также некоторые характеристики качества модели возрастали при преобразовании интервальных переменных в дихотомические: возраст  $<$  или  $\geq 43$  годам, ИМТ  $<$  или  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, длительность тиреотоксикоза  $<$  или  $\geq 10$  мес. Пороговые значения были выбраны в соответствие с результатами ROC-анализа. Наилучшая модель по различным индикаторам качества – модель, включавшая все 14 признаков, построенная методом принудительного включения всех предикторов (ЛР1). Модель, построенная методом пошагового включения признаков по статистике Вальда (ЛР2) не сильно уступала первой по индикаторам качества (таблица 15), а ее чувствительность даже выше, хотя она включала всего четыре предиктора: АГ до развития ТТ, НЖЭА и ЖЭА на фоне ТТ и длительность ТТ. Точка отсечения предсказанной вероятности в наилучших моделях была равна 0,2, так как доля пациентов с ТФП в исследуемой группе небольшая и при повышении этого значения сильно уменьшалась чувствительность модели. Сравнение разработанных моделей с моделью, содержащей только константу, показало, что выполненный регрессионный анализ является статистически достоверным:  $p < 0,001$ . Результаты оценки качества разработанных моделей логистической регрессии представлены в таблице 15. Коэффициенты псевдо-R<sup>2</sup> показывают, какую часть изменений зависимой переменной может объяснить модель. В построенных моделях коэффициент Найджелкерка объясняет примерно половину рассеяния, что демонстрирует хорошую предсказательную способность. Коэффициент Кокса&Шнелла ниже, но достаточен для того, чтобы говорить об удовлетворительной предсказательной способности моделей. Критерий согласия (соответствия) Хосмера и Лемешева рассчитывается для проверки гипотезы о незначимости расхождений между моделью и наблюдениями (реальными данными). Для построенных моделей уровень значимости для этого критерия  $> 0,05$ , следовательно, расхождения незначимы. Процент правильно классифицируемых моделями наблюдений более 80%, что является приемлемым для прогностической модели в конкретном случае. Причем при пороге отсечения, равном 0,2, достаточно высокое значение имеют и чувствительность, и специфичность. Результаты ROC-анализа подтверждают хорошую предсказательную способность и незначительную разницу в эффективности работы моделей ЛР1 и ЛР2: площади под ROC-кривыми равны 0,91 и 0,904, соответственно (рисунок 4).

Таблица 15 – Индикаторы качества наилучших моделей логистической регрессии

Индикаторы качества модели:	Модель ЛР1	Модель ЛР2
Коэффициент Кокса&Шнелла	0,348	0,292
Коэффициент Найджелкерка	0,573	0,509
Критерий Хосмера-Лемешева: $\chi^2$ ; $p$	4,839; 0,775	2,721; 0,743
Правильно предсказанные наблюдения, %	85,4	83,2
Чувствительность, %	88,2	89,5
Специфичность, %	84,8	81,1
ROC-анализ:		
Число пациентов, включенных в анализ	191	250
Площадь под ROC-кривой $\pm$ ст. ошибка	0,910 $\pm$ 0,022	0,904 $\pm$ 0,022
$p$	<0,001	<0,001
95% доверительный интервал	0,867-0,953	0,860-0,948
Примечание: модель ЛР1 – модель логистической регрессии с 14 входными переменными, построенная методом принудительного включения признаков, модель ЛР2 – модель логистической регрессии с четырьмя входными переменными, построенная методом пошагового включения признаков		



Примечание: модель ЛР1 – модель логистической регрессии с 14 входными переменными, построенная методом принудительного включения признаков, модель ЛР2 – модель логистической регрессии с четырьмя входными переменными, построенная методом пошагового включения признаков

**Рисунок 4 – ROC-кривые прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью моделей логистической регрессии ЛР1 и ЛР2**

В таблицах 16 и 17 представлены коэффициенты регрессии, статистики Вальда с уровнем значимости (нулевая гипотеза – равенство признака нулю), ОШ (95% ДИ). Важно отметить, что ОШ здесь рассчитаны на основании регрессионной модели и представляют собой вклад конкретной переменной в предсказание с учетом всех других предикторов. По данным модели с принудительным включением 14 признаков статистически значимо влияют на прогноз ТФП четыре переменные: АГ до развития ТТ, НЖЭА и ЖЭА на фоне ТТ и длительность ТТ (таблица 16). Возраст, ИМТ и длительность ТТ включены в модель в преобразованном в дихотомическую шкалу виде. Поэтому отношение шансов показывает, насколько увеличивается вероятность ТФП, если возраст  $\geq 43$  лет, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, длительность ТТ  $\geq 10$  мес. Оценка регрессионных коэффициентов во второй модели (таблица 17) показывает, что наибольший вклад в прогноз ТФП вносит НЖЭА на фоне ТТ, затем по мере убывания значимости для прогноза следуют длительность ТТ, ЖЭА на фоне ТТ и АГ до ТТ.

**Таблица 16 – Модель логистической регрессии с 14 входными переменными ЛР1: коэффициенты регрессии и отношения шансов для предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Переменные	Коэффициент регрессии В	Тест Вальда	P	Отношение шансов (95% ДИ)
АГ до тиреотоксикоза	2,28	9,15	0,002	9,81 (2,23; 43,08)
ЖЭА на фоне тиреотоксикоза	2,17	9,87	0,002	8,73 (2,26; 33,76)
Длительность манифестного ТТ	2,15	10,29	0,001	8,57 (2,31; 31,85)
НЖЭА на фоне тиреотоксикоза	2,14	10,60	0,001	8,52 (2,35; 30,97)
Индекс массы тела	-0,94	2,30	0,129	0,39 (0,12; 1,32)
Пульс-урежающая терапия до ТТ	-0,81	0,67	0,414	0,45 (0,06; 3,09)
Длительность субклинического ТТ	0,67	1,08	0,300	1,96 (0,55; 6,97)
Сердечная недостаточность до ТТ	0,64	0,28	0,594	1,89 (0,18; 19,52)
АГ на фоне тиреотоксикоза	0,59	0,58	0,446	1,81 (0,39; 8,35)
Возраст	0,35	0,22	0,637	1,41 (0,34; 5,97)
Курение	0,33	0,21	0,650	1,39 (0,34; 5,76)
Сердечная недостаточность на фоне ТТ	-0,16	0,07	0,795	0,85 (0,25; 2,88)
Пол	0,11	0,02	0,882	1,12 (0,25; 5,00)
Генез тиреотоксикоза	-0,09	0,01	0,916	0,91 (0,16; 5,20)
Константа	-15,62	26,51	0,000	0,000

Примечание: модель ЛР1 – модель логистической регрессии с 14 входными переменными, построенная методом принудительного включения признаков, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность, ТТ – тиреотоксикоз, НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность

**Таблица 17 – Модель логистической регрессии с 4 входными переменными ЛР2: коэффициенты регрессии и отношения шансов для предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Переменные	Коэффициент регрессии В	Коэффициент регрессии В	P	Отношение шансов (95% ДИ)
НЖЭА на фоне тиреотоксикоза	2,37	2,37	0,000	10,7 (3,8; 30,2)
Длительность манифестного ТТ	1,87	1,87	0,000	6,5 (2,4; 17,7)
ЖЭА на фоне тиреотоксикоза	1,84	1,84	0,000	6,3 (2,3; 17,0)
АГ до развития тиреотоксикоза	1,76	1,76	0,000	5,8 (2,3; 14,9)
Константа	-12,71	-12,71	0,000	0,000

Примечание: модель ЛР2 – модель логистической регрессии с четырьмя входными переменными, построенная методом пошагового включения признаков, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия. ТТ – тиреотоксикоз, НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность

## 2) Дискриминантный анализ

В дискриминантный анализ также включены 14 переменных, перечисленных ранее, полный набор данных по которым доступен для 191 пациента. Анализ был выполнен двумя методами: с принудительным включением всех 14 переменных (ДФ1) и с пошаговым включением переменных (ДФ2). Характеристики обеих дискриминантных функций представлены в таблицах 18 и 19. Собственные значения незначительно различаются у обеих дискриминантных функций и свидетельствуют о скромной дискриминирующей способности. Значения канонического коэффициента функций также различаются незначительно и позволяют сделать вывод о существовании лишь умеренной связи между группами (есть/нет ТФП) и значениями дискриминантных функций. Величина лямбды Уилкса свидетельствует об умеренной способности созданных дискриминантных функций различать группы (есть/нет ТФП), то есть центроиды групп не очень сильно различаются между собой по сравнению со степенью разброса внутри групп. Тем не менее, статистически достоверное различие есть, то есть обе функции являются статистически значимыми. При этом доля наблюдений (пациентов), правильно классифицированных дискриминантными моделями и специфичность достаточно высокие, более 80% для обеих дискриминантных функций. Чувствительность у первой дискриминантной функции ДФ1 также более 80%, а у ДФ2 ниже – 78,9%.

Таблица 18 – Статистики, характеризующие дискриминантные функции

Дискриминантная функция	Собственное значение	Каноническая корреляция	Лямбда Уилкса	$\chi^2$	<i>P</i>
ДФ1	0,498	0,577	0,668	73,341	<0,001
ДФ2	0,452	0,558	0,689	69,713	<0,001

Примечание: ДФ1 – дискриминантная функция с принудительным включением всех 14 переменных, ДФ2 – дискриминантная функция с пошаговым включением переменных, количество входных переменных – четыре

Таблица 19 – Характеристики дискриминантных функций, основанные на результатах классификации

Индикаторы качества модели	ДФ1	ДФ2
Правильно предсказанные наблюдения, %	84,3	84,8
Чувствительность, %	84,8	78,9
Специфичность, %	84,2	85,8

Примечание: ДФ1 – дискриминантная функция с принудительным включением всех 14 переменных, ДФ2 – дискриминантная функция с пошаговым включением переменных, количество входных переменных – четыре

По данным теста на равенство групповых средних статистически значимыми оказались следующие переменные: возраст, длительность ТТ, АГ и ХСН как до развития ТТ, так и на фоне ТТ, наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность (таблица 20).

Таблица 20 – Тест на равенство групповых средних, дискриминантная функция с принудительным включением всех 14 переменных ДФ1

Переменные	Лямбда	F	<i>P</i>
Пол	0,997	0,514	0,474
Возраст	0,954	9,120	<b>0,003</b>
Генез тиреотоксикоза	0,995	0,999	0,319
Индекс массы тела	0,996	0,698	0,405
Курение	0,995	1,015	0,315
Артериальная гипертензия до ТТ	0,893	22,693	<b>0,000</b>
Сердечная недостаточность до ТТ	0,972	5,425	0,021
Пульс-урежающая терапия до ТТ	0,981	3,711	0,056

Продолжение таблицы 20

Переменные	Лямбда Уилкса	F	P
Длительность тиреотоксикоза	0,976	4,681	<b>0,032</b>
Длительность субклинического ТТ	0,980	3,777	0,053
Артериальная гипертензия на фоне ТТ	0,924	15,548	<b>0,000</b>
НЖЭА на фоне ТТ	0,850	33,228	<b>0,000</b>
ЖЭА на фоне ТТ	0,858	31,362	<b>0,000</b>
Сердечная недостаточность на фоне ТТ	0,918	16,779	<b>0,000</b>
Примечание: ДФ1 – дискриминантная функция с принудительным включением всех 14 переменных, ТТ – тиреотоксикоз, НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность			

При проведении дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных (по значению F, которое зависит от лямбды Уилкса) в уравнение включены четыре признака: АГ до ТТ, наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность на фоне ТТ и длительность ТТ. Стандартизированные и нестандартизированные коэффициенты этих переменных представлены в таблице 21. Поскольку на относительный вклад переменных в значение дискриминантной функции указывают стандартизированные коэффициенты, наибольший вклад в прогноз ТФП вносит переменная НЖЭА на фоне ТТ, а наименьший – длительность ТТ.

**Таблица 21 – Коэффициенты канонической дискриминантной функции переменных, включенных в модель дискриминантной функции ДФ2**

Переменные	Стандартизированные коэффициенты	Нестандартизированные коэффициенты
НЖЭА на фоне ТТ	0,562	1,236
ЖЭА на фоне ТТ	0,555	1,576
Артериальная гипертензия до ТТ	0,479	1,073
Длительность тиреотоксикоза	0,283	0,15
Константа	-	-5,232
Примечание: ДФ2 – дискриминантная функция с пошаговым включением переменных, количество входных переменных – четыре, ТТ – тиреотоксикоз, НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность		

Для оценки вклада в различие двух групп (есть/нет ТФП) остальных переменных приведены стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции, включающей все 14 признаков (ДФ1) (таблица 22). Переменные в таблице 22 перечислены в порядке убывания значимости их вклада в способность дискриминантной функции разделять пациентов на группы есть/нет ТФП.

**Таблица 22 – Стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции переменных, включенных в модель дискриминантной функции ДФ1**

Переменные	Стандартизированные коэффициенты
Артериальная гипертензия до ТТ	0,567
Желудочковая эктопическая активность на фоне ТТ	0,538
Наджелудочковая эктопическая активность на фоне ТТ	0,477
Пульс-урежающая терапия до тиреотоксикоза	-0,249
Длительность тиреотоксикоза	0,219
Индекс массы тела	-0,203
Длительность субклинического ТТ	0,173
СН до ТТ	0,088
Курение	0,074
Возраст	0,073
Артериальная гипертензия на фоне ТТ	0,046
СН на фоне тиреотоксикоза	0,026
Пол	-0,015
Генез тиреотоксикоза	-0,008
Примечание: ДФ1 – дискриминантная функция с принудительным включением всех 14 переменных, ТТ – тиреотоксикоз, СН – сердечная недостаточность	

### 3.5 Включение генетических маркеров в прогностические модели

Отдельно проводилась попытка включения в прогностические модели тех генетических маркеров, для которых было показано наличие ассоциации с ТФП: однонуклеотидные полиморфизмы локуса 4q25 rs10033464 и rs2200733. Для улучшения предсказательного качества, переменные, представляющие собой данные о генотипе по полиморфизмам, были

переведены в бинарные за счет того, что минорные гомозиготы и гетерозиготы учитывались в совокупности: для rs10033464 генотипы GT и TT вместе, для rs2200733 генотипы CT и TT вместе.

Использовался метод логистической регрессии. Количество пациентов, у которых имелись результаты генотипирования и данные о вышеперечисленных 14 признаках, включенных в прогностические модели без генетических маркеров, было недостаточным для проведения анализа (менее 40 пациентов). В связи с этим в модель были включены только те признаки, данные о которых имелись для большинства пациентов с результатами генотипирования. При проведении регрессионного анализа с последовательным включением или исключением мало значимых признаков в итоговую модель полиморфизмы не попадали. Поэтому проводился анализ с принудительным включением признаков. В результате оптимальным сочетанием включенных признаков были: rs2200733, пол, возраст и длительность ТТ. Индикаторы качества этой модели, обозначенной LPrs2200733 представлены в таблице 23. Включение каких-либо других признаков уменьшало качество модели или уменьшало объем выборки до размера, при котором не целесообразно проводить анализ. Включение полиморфизма rs10033464 также уменьшало качество модели.

Также в таблице 23 для сравнения приведены индикаторы качества для модели LP2, описанной выше, что показывает лучшее качество модели без включения генетических маркеров в качестве предикторов. Кроме того, в таблице 24 приведены регрессионные коэффициенты и показатели отношения шансов предикторов для модели с принудительным включением обоих полиморфизмов. Данная таблица показывает, что полиморфизмы вносят крайне низкий вклад в прогноз ТФП. Таким образом, можно сделать вывод, что включение изученных полиморфных маркеров в прогностические модели ТФП не улучшает качество предикции. Поэтому в окончательную модель предикции ТФП, разработанную с помощью машинного обучения, генетические маркеры внесены не были.

**Таблица 23 – Индикаторы качества наилучшей модели логистической регрессии с включением результатов генотипирования по полиморфизму rs2200733 в сравнении с моделью логистической регрессии LP2**

Индикаторы качества модели	LPrs2200733	LP2
Коэффициент Кокса&Шнелла	0,216	0,292
Коэффициент Найджелкерка	0,350	0,509
Критерий Хосмера-Лемешева: $\chi^2$ ; $p$	5,728; 0,678	2,721; 0,743

## Продолжение таблицы 23

Индикаторы качества модели	LPrs2200733	LP2
Правильно предсказанные наблюдения, %	78	83,2
Чувствительность, %	75	89,5
Специфичность, %	78,7	81,1
ROC-анализ:		
Число пациентов, включенных в анализ	150	250
Площадь под ROC-кривой $\pm$ ст. ошибка	0,859 $\pm$ 0,032	0,904 $\pm$ 0,022
p	<0,001	<0,001
95% доверительный интервал	0,797-0,921	0,860-0,948
Примечание: модель LP2 – модель, построенная методом пошагового включения признаков, включавшая 4 входных переменных, модель LPrs2200733 – модель с принудительным включением 4 признаков: rs2200733, пол, возраст, длительность тиреотоксикоза		

**Таблица 24 – Модель логистической регрессии с двумя однонуклеотидными полиморфизмами rs2200733 и rs10033464: коэффициенты регрессии и отношения шансов для предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Переменные	Коэффициент регрессии В	Тест Вальда	P	ОШ (95% ДИ)
rs2200733	0,74	1,93	0,164	2,09 (0,79; 5,91)
rs10033464	-0,42	0,38	0,538	0,66 (0,17; 2,51)
Пол	2,08	10,76	0,001	8,01 (2,31; 27,77)
Возраст	1,04	3,81	0,051	2,83 (0,99; 8,05)
Длительность ТТ	0,04	18,49	0,000	1,04 (1,02; 1,06)
Константа	-7,08	23,76	0,000	
Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ТТ – тиреотоксикоз				

### 3.6 Построение прогностических моделей и ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий с помощью методов машинного обучения

#### 3.6.1 Разработка и валидация прогностических моделей

В процессе разработки модели прогнозирования ТФП создавались промежуточные варианты, различающиеся как по этапам предобработки данных и отбора входных переменных,

так и по применяемому для обучения алгоритму классификации. Затем модели сравнивались между собой методом кросс-валидации. Первым этапом были созданы модели с 32 входными переменными. Из них лучшее качество согласно кросс-валидации имела модель, построенная с помощью экстремального градиентного бустинга (ЭГБ). Метрики качества этой модели на тестовой выборке (на «отложенных» пациентах, не участвовавших в обучении) были высокими (таблица 24). Однако, учитывая неудобство практического использования инструмента предикции с большим количеством входных переменных, эта модель не является окончательной.

Затем, с целью упрощения практического использования инструмента, количество входных переменных уменьшалось путем удаления параметров с самыми низкими уровнями важности. Отбор входных переменных выполнялся с помощью многомерного статистического анализа методом важности признаков, рассчитанной по решающим деревьям с пограничным значением важности 0,9. Вначале из промежуточной модели были удалены признаки с большим количеством пропусков. Затем – сомнительные с клинической точки зрения предикторы ТФП. Например, калий, уровень которого может быстро изменяться в крови и сильно зависит от проводимой терапии и от особенностей преаналитического этапа исследования. После удаления этих переменных, вновь создавалась модель, рассчитывалась значимость входных переменных и удалялись признаки с самым низким уровнем значимости. В итоге, количество предикторов было уменьшено до восьми.

Среди моделей с восьмью входными переменными лучшие результаты показала модель, созданная также с помощью ЭГБ и следующих этапов предобработки данных: удаление объектов, имеющих больше 50% пропусков, замена пропущенных значений средним, отсутствие кодирования и замены значений на квантили для создания новых категориальных переменных, отсутствие удаления коллинеарных признаков. Эта модель и является окончательной. Ее мы использовали для ранжирования факторов риска ТФП.

Входные переменные окончательной модели включают восемь следующих признаков: пол (1), возраст (2), длительность манифестного ТТ (3), количество рецидивов ТТ (4), ЧСС (5), АГ (6), наджелудочковая эктопическая активность (7), пульс-урежающая терапия (8). Последние четыре параметра – на фоне ТТ до развития ФП.

Качество моделей оценивалось на тестовой выборке (таблица 25), и для окончательной модели ЭГБ были немного ниже, чем у промежуточной модели с 32 входными переменными, но оставались достаточно высокими для возможности полезного на практике прогнозирования: доля правильных ответов 85%, точность 79%, чувствительность 73%, что свидетельствует о хорошей обобщающей способности модели.

Способность моделей к точной классификации оценивалась также измерением площади под ROC-кривой. Результаты показали, что на тестовой выборке значение AUROC было немного ниже, однако оставалось приемлемым для обеих моделей: 92% для промежуточной модели, 88% для окончательной модели.

**Таблица 25 – Метрики качества моделей, построенных с помощью экстремального градиентного бустинга, рассчитанные на тестовой выборке**

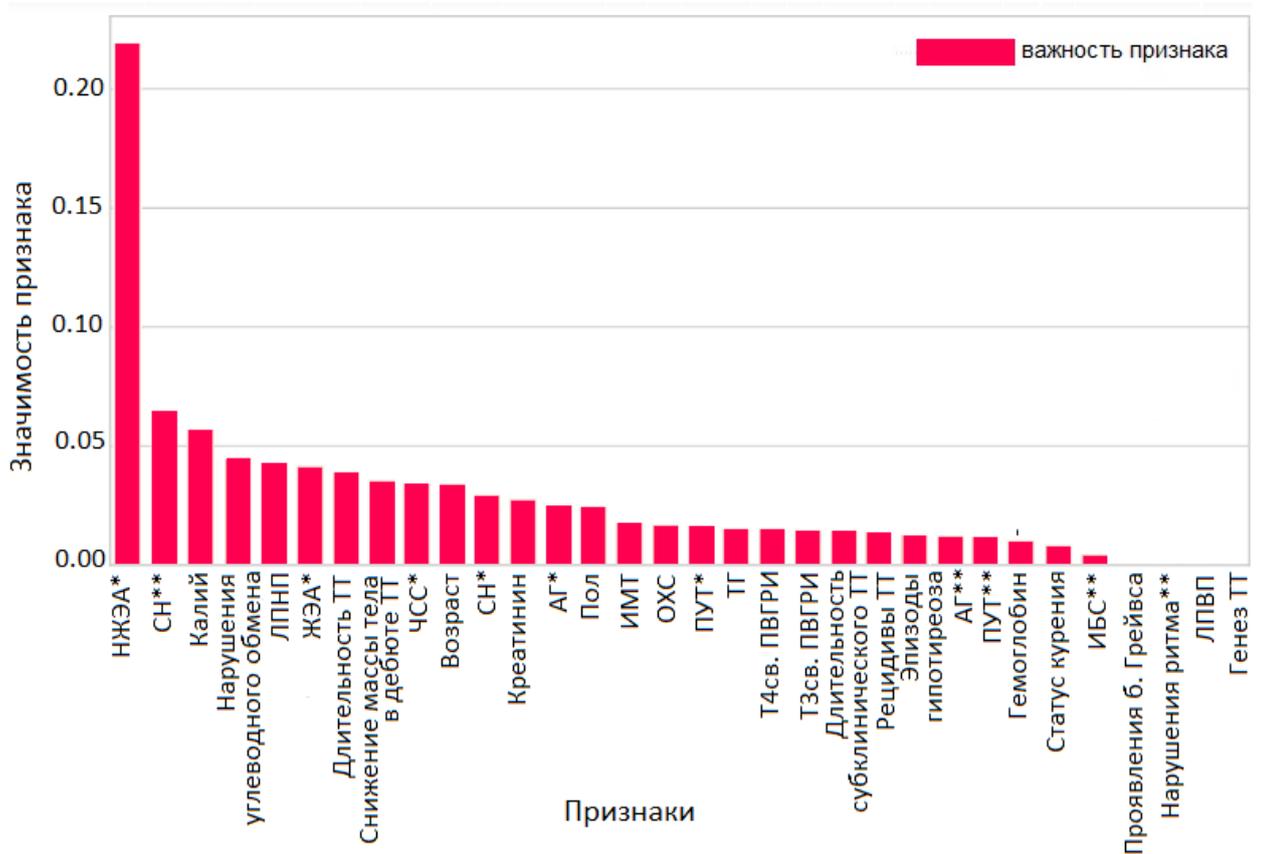
<b>Метрики качества</b>	<b>Промежуточная модель (32 признака)</b>	<b>Окончательная модель (8 признаков)</b>
Доля правильных ответов, %	90	85
Точность, %	82	79
Чувствительность, %	82	73
AUROC, %	92	88
AUROC – площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC-кривой) (Area Under the receiver operating characteristi curve)		

### 3.6.2 Интерпретация прогностических моделей

Для того, чтобы понять, на основе чего модель делает свои предсказания и оценить влияние различных факторов на предсказания модели, были применены три метода интерпретации: метод важности признаков, метод значений Шепли и графики частичной зависимости.

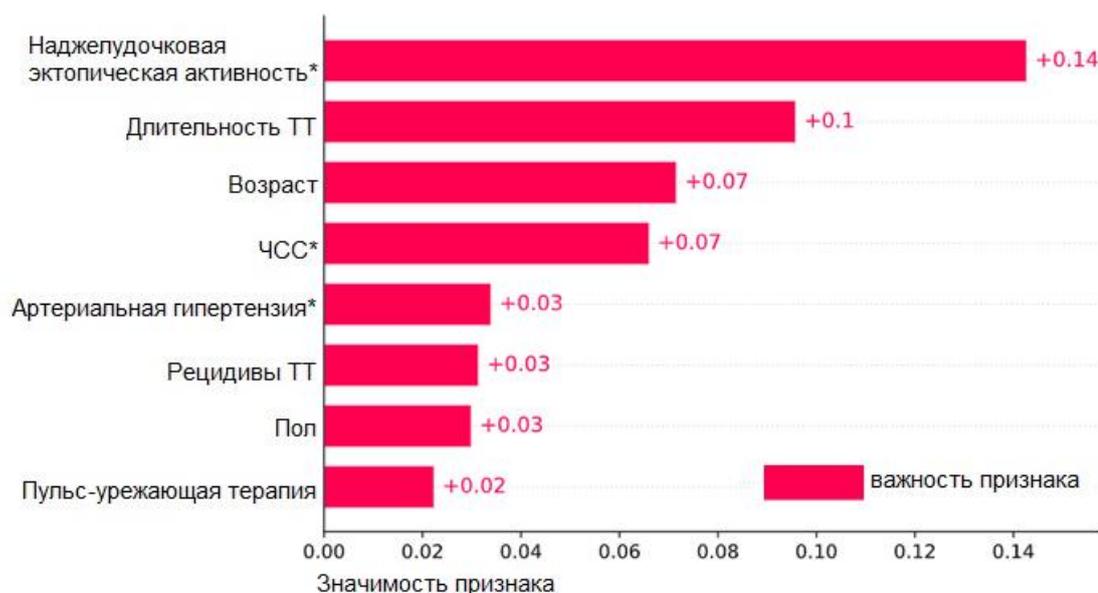
#### **Метод важности признаков**

Это техника присваивания очков полезности предикторам в зависимости от того, насколько они способны спрогнозировать целевую переменную (отсутствие/наличие ТФП). Рисунки 5 и 6 представляют собой диаграммы ранжирования входных переменных по степени их важности для промежуточной и окончательной моделей. Для обеих моделей наиболее важным признаком является наджелудочковая эктопическая активность (НЖЭА) на фоне ТТ.



Примечание: \* на фоне тиреотоксикоза, \*\* до развития тиреотоксикоза, НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность, СН – сердечная недостаточность, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность, ТТ – тиреотоксикоз, ЧСС – частота сердечных сокращений, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, Т4св. – свободный тетраiodтиронин, Т3св. – свободный трийодтиронин, ПВГРИ – превышение верхней границы референсного интервала, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

**Рисунок 5 – Метод важности признаков: диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для промежуточной модели с 32 входными переменными**



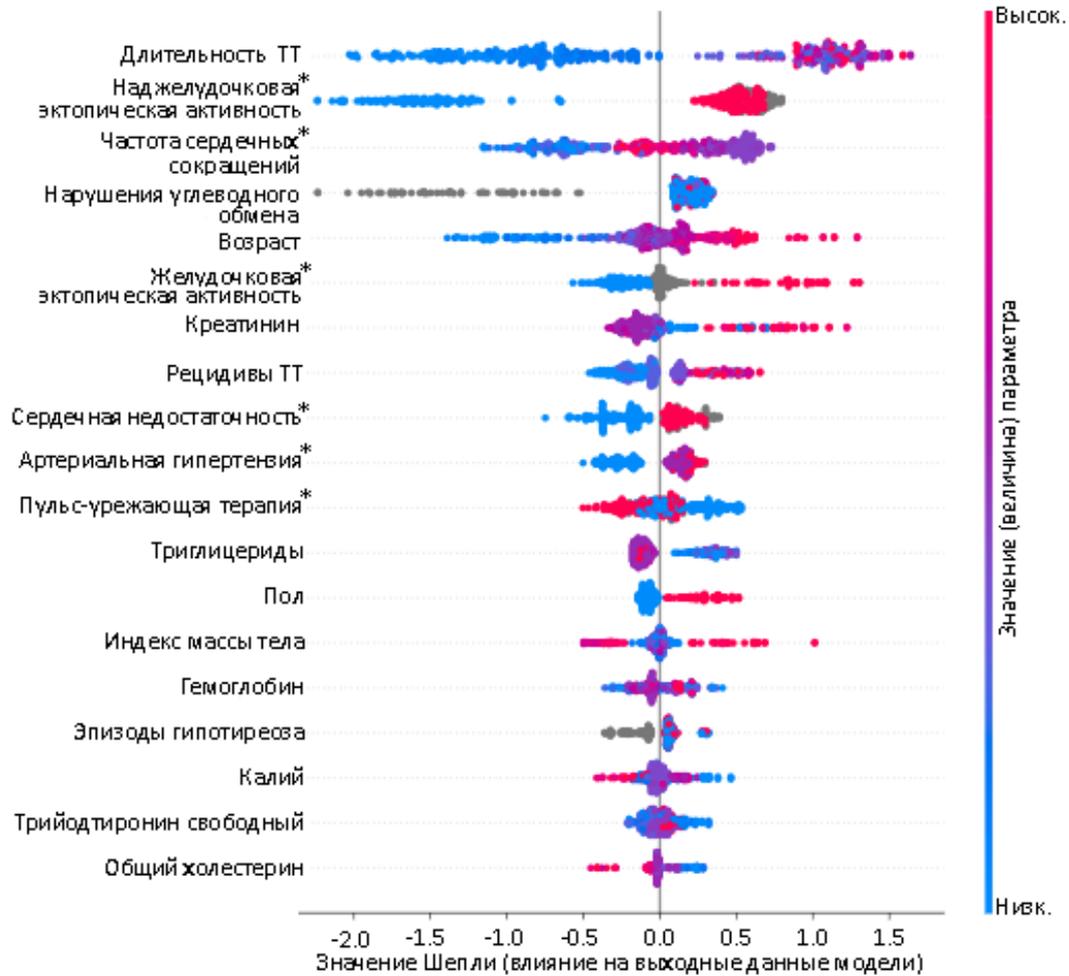
Примечание: \* На фоне тиреотоксикоза, ТТ – тиреотоксикоз, ЧСС – частота сердечных сокращений

**Рисунок 6 – Метод важности признаков: диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для окончательной модели**

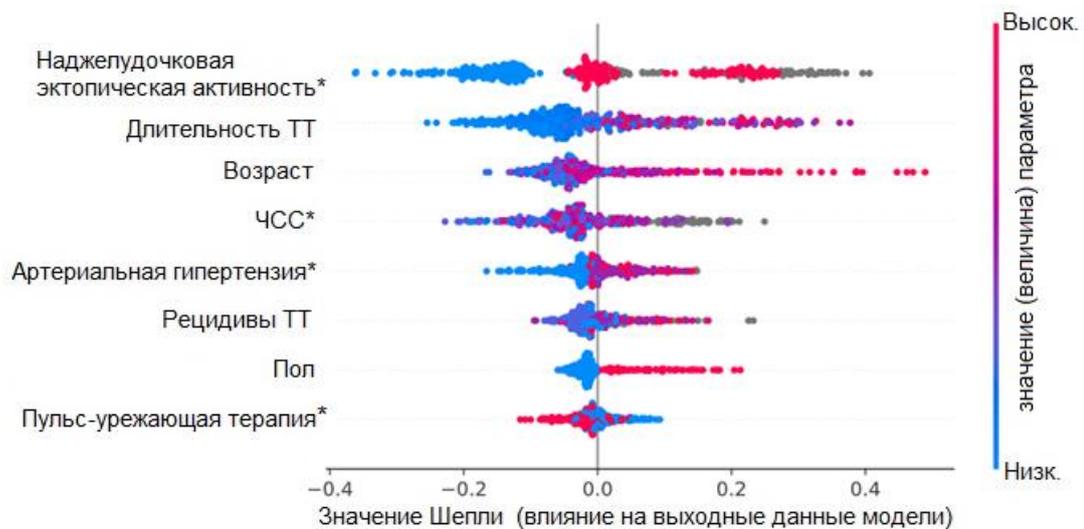
### Метод значений Шепли

Рисунки 7 и 8 показывают совокупность значений Шепли для входных переменных для одной из промежуточных и для окончательной моделей. Метод значений Шепли рассчитывает, насколько каждое значение переменной влияет на прогноз. На графиках это отдельные точки. По совокупности расположения точек конкретной переменной можно судить о влиянии на прогноз этой переменной в целом. Графики организованы в порядке убывания важности признаков сверху вниз. SHAP метод также показывает, какие значения признака увеличивают, а какие уменьшают риск ТФП. Слева от центральной вертикали находятся значения, уменьшающие вероятность ФП, справа – увеличивающие. Горизонтальное расположение показывает, привело ли влияние значения этого признака к более точному прогнозу или нет. Чем дальше точка расположена от центральной вертикали, тем сильнее она влияет на прогноз. Цветом показана величина значения переменной – чем краснее точка, тем значение выше, чем более синяя – тем ниже. В случае номинативных переменных – синий цвет обозначает отсутствие признака, красный – наличие. Например, из рисунка 8 видно, что значимо снижают вероятность развития ТФП отсутствие НЖЭА, небольшая длительность ТТ и молодой возраст. А наличие НЖЭА, длительное течение ТТ и пожилой возраст увеличивают риск ТФП.

А)



Б)



**Рисунок 7 – Графики значений Шепли: А – для промежуточной модели предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий с 19 входными переменными, Б – для окончательной модели предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий с восьмью входными переменными**

### Примечание к рисунку 7

\* На фоне тиреотоксикоза.

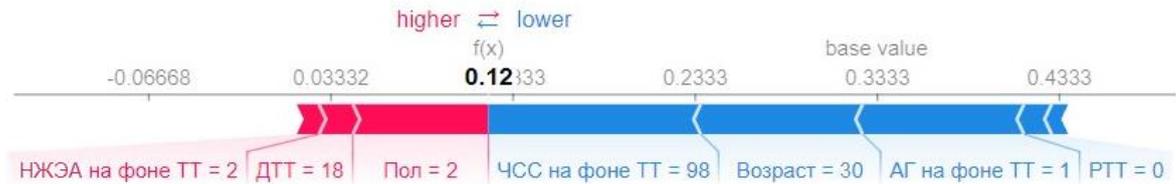
ТТ – тиреотоксикоз. ЧСС – частота сердечных сокращений.

-  - отсутствие, низкие значения признака или женский пол
-  - наличие, высокие значения признака или мужской пол
-  - средние значения признака или наличие артериальной гипертензии с целевым уровнем артериального давления
-  - пропуски

На рисунке 8 представлена интерпретация методом SHAP прогноза, сделанного окончательной моделью для конкретных случайных пациентов. Переменные, увеличивающие вероятность ТФП, отмечены красным цветом, уменьшающие – синим.

Характеристики первого пациента: мужской пол, возраст 47 лет, длительность ТТ 22 месяца, один рецидив ТТ, ЧСС 75 уд/мин. на фоне ТТ, наличие АГ и НЖЭА на фоне ТТ, назначена терапия бета-блокаторами. Для этого пациента наиболее сильно увеличивали вероятность ТФП высокая длительность ТТ и наличие НЖЭА, а уменьшали вероятность ТФП – нормальная ЧСС на фоне ТТ и небольшое количество рецидивов ТТ. Длительность ТТ оказывала самое сильное абсолютное влияние на итоговое значение. Риск развития ТФП, рассчитанный моделью для этого пациента высокий – 96%. По факту ТФП развилась.

Характеристики второго пациента: мужской пол, возраст 30 лет, длительность ТТ 18 месяцев, рецидивов ТТ не было, ЧСС 98 уд/мин. на фоне ТТ, отсутствие АГ и наличие НЖЭА на фоне ТТ, назначена терапия бета-блокаторами. Несмотря на наличие признаков, сильно повышающих вероятность ТФП, прогноз, сделанный моделью для данного пациента – вероятность ТФП 12%, то есть ТФП скорее всего не разовьется. Наиболее важными признаками, уменьшающими риск ТФП, являются молодой возраст, отсутствие значимого повышения ЧСС и отсутствие АГ. То есть в сочетании с другими признаками в конкретном случае влияние признаков, уменьшающих риск ТФП, на итоговый прогноз больше. По факту ТФП не развилась.

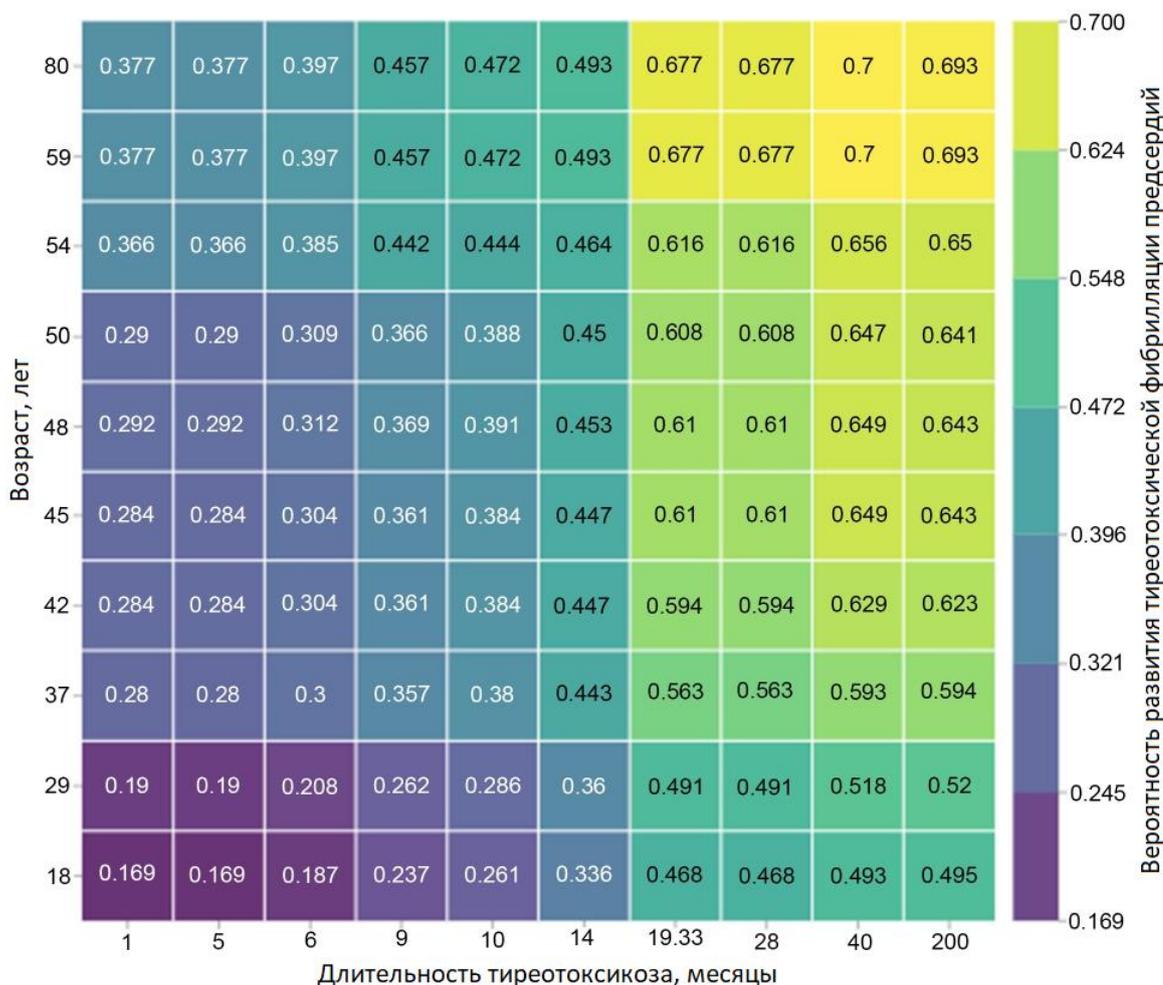
**Пациент 1****Пациент 2**

Примечание: Пол: 1 – женский, 2 – мужской. НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность: 1 – отсутствие, 2 - наличие. ДТТ – длительность манифестного тиреотоксикоза, месяцы. ЧСС на фоне ТТ – частота сердечных сокращений на фоне тиреотоксикоза, уд./мин. РРТ – количество рецидивов тиреотоксикоза. АГ на фоне ТТ – артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза: 1 – отсутствие, 2 – наличие.

**Рисунок 8 – Примеры работы окончательной модели на случайных пациентах**

**График частичной зависимости**

График частичной зависимости показывает совокупное влияние на прогноз двух предикторов. В данном случае показано, как изменение значений возраста и длительности ТТ изменяет вероятность развития ТФП при фиксированных значениях других признаков (рисунок 9). Из рисунка видно, что с увеличением значений этих переменных увеличивается и риск ТФП. Если пациент старше 33 лет, а продолжительность тиреотоксикоза более 20 месяцев, риск развития ТФП более 50%. Минимальное значение риска – 16% для пациентов моложе 20 лет с коротким периодом тиреотоксикоза. Максимальное значение риска – 70% для пациентов старше 60 лет с длительностью ТТ более 40 месяцев.



**Рисунок 9 – Влияние возраста и длительности тиреотоксикоза на прогноз тиреотоксической фибрилляции предсердий**

### 3.7 Ранжирование предикторов тиреотоксической фибрилляции предсердий

Сравнение предикторов ТФП по значимости проводилось как с помощью классических методов статистики (по коэффициентам регрессии в регрессионном анализе, по стандартизированным коэффициентам в дискриминантном анализе), так и с помощью методов машинного обучения (SHAP метод, метод важности признаков). Различия в результатах этих методов не свидетельствует о наличии ошибки, поскольку все методы используют различные способы расчета важности признаков и оценивают значимость переменной внутри построенной модели. Поэтому нельзя ориентироваться только на один метод. Однако, учитывая преимущества машинного обучения – возможность обнаруживать нелинейные зависимости и сложные

взаимодействия между переменными [106] – мы ориентировались, в основном, на методы машинного обучения.

Факторы риска ТФП в порядке уменьшения их значимости для прогноза по данным методов машинного обучения:

1. Наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза,
2. Длительность манифестного тиреотоксикоза,
3. Возраст,
4. Частота сердечных сокращений на фоне тиреотоксикоза,
5. Артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза,
6. Рецидивы тиреотоксикоза,
7. Пол,
8. Пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза.

Согласно всем способам ранжирования наиболее важным для предсказания ТФП признаком оказалась наджелудочковая эктопическая активность на фоне ТТ (таблица 17 и 21, рисунки 6 и 7Б, глава 3). Вторым по важности фактором риска ТФП по данным логистической регрессии и методам машинного обучения является длительность манифестного ТТ. Следующие два наиболее значимых для прогноза параметра согласно методам машинного обучения – возраст и ЧСС на фоне ТТ, хотя по данным методов классической статистики ассоциации ЧСС с ТФП выявлено не было, а возраст были одними из самых наименее значимых факторов согласно ранжированию (таблица 17 и 21, глава 3). Наличие АГ как до, так и на фоне ТТ было ассоциировано с ТФП. Однако только АГ на фоне ТТ вошла в восемь наиболее важных для прогноза факторов по данным методов машинного обучения, хотя АГ до ТТ была независимым предиктором по результатам регрессионного и дискриминантного анализов. Количество рецидивов ТТ также входит в восемь наиболее значимых факторов, ассоциированных с ТФП, по данным методов машинного обучения. В регрессионный и дискриминантный анализ этот параметр не был включен из-за большого количества пропущенных значений. Пульс-урежающая терапия на фоне ТТ, а именно бета-блокаторы, так как подавляющее большинство пациентов в настоящем исследовании получали бета-блокаторы – наименее значимый из восьми включенных в модель предикции фактор риска ТФП.

### 3.8 Исследование особенностей течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

#### 3.8.1 Характеристика исследуемой подгруппы пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий

Изучение клинического течения ТФП проводилось на группе из 70 пациентов, отобранных из полной выборки. Критериями отбора было наличие ФП, развившейся на фоне ТТ и наличие информации о течении ТФП за период не менее 12 месяцев после достижения эутиреоза. Характеристика пациентов представлена в таблице 26. Из особенностей следует отметить длительность ФП: в данной подгруппе пациентов с ТФП она намного больше, чем в общей группе, медиана этого параметра превышает 35 месяцев (в общей группе – 10 месяцев). Медиана длительности ФП отдельно у пациентов с пароксизмальной ФП меньше – 24 месяца (длительность ФП при пароксизмальном типе – это не суммарная длительность пароксизмов, а весь период времени, в течение которого отмечались пароксизмы).

**Таблица 26 – Характеристика подгруппы пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий, n=70**

Параметры	% (n) или Me (Q1; Q3)
Мужской пол, % (n)	37,1 (26)
Возраст, лет	50 (45,8; 55)
Длительность манифестного тиреотоксикоза, месяцы	35 (12; 70)
Длительность субклинического тиреотоксикоза, % (n):	
<1 года	23,3 (14)
≥1 года	76,7 (46)
Число рецидивов тиреотоксикоза, % (n):	
1-2	31,6 (18)
≥3	68,4 (39)
Наличие эпизодов гипотиреоза, % (n)	43,5 (20)
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	<0,005 (0,001; 0,013)
Св. Т3, ПВГРИ, раз	2,05 (1,4; 3,2)
Св. Т4, ПВГРИ, раз	2,2 (1,5; 2,9)
Этиология тиреотоксикоза, % (n):	
Болезнь Грейвса	87,1 (61)
Токсическая аденома или многоузловой токсический зоб	12,9 (9)

Продолжение таблицы 26

Параметры	% (n) или Me (Q1; Q3)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,2 (25; 33,1)
<b>Нарушения углеводного обмена, % (n):</b>	
Нарушенная гликемия натощак	6,2 (4)
Нарушенная толерантность к глюкозе	3,2 (2)
Сахарный диабет (типы 1 и 2)	10,8 (7)
<b>Курильщики, % (n)</b>	40,0 (28)
<b>Артериальная гипертензия на фоне ФП, % (n):</b>	
Наличие, целевое АД	48,5 (32)
Наличие, АД выше целевого	22,7 (15)
<b>Наличие ИБС, % (n)</b>	7,6 (5)
<b>Длительность ФП, месяцы:</b>	
Все пациенты	24 (10; 60)
Пароксизмальная ФП	24 (9,3; 47)
Персистирующая и постоянная ФП	35 (10; 61)
Примечание: ВГРИ – превышение верхней границы референсного интервала, раз (во сколько раз уровень данного показателя превышает ВГРИ), АД – артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца	

### 3.8.2 Особенности течения тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с более тяжелым течением

Характеристики течения ТФП представлены в таблице 27. Анализ типов ФП в исследуемой группе показал, что чаще всего встречался персистирующий тип: в 51,4% случаев (30% – длительность персистенции менее 1 года, 21,4% – более 1 года). Пароксизмальная ФП имела место у 41,4% пациентов. Диагноз постоянной ФП был поставлен 7,1% больных. При дальнейшем анализе данных, учитывая небольшое количество пациентов с диагнозом постоянная ФП, персистирующий и постоянный типы ФП оценивались в совокупности, так как постоянный тип характеризует только тактику ведения пациента, а патогенетически не отличается от персистирующего.

СН на фоне ФП была у 80% участников исследования, причем у половины всех пациентов из группы имела место тяжелая СН III-IV ф.к.

Медиана ЧСС на фоне ФП составила 100 (80; 120) уд./мин.

Оценка клинических проявлений ФП по шкале EHRA показала, что у 40% пациентов имели место легкие симптомы, не ограничивающие ежедневную активность (EHRA 2), у 60% – тяжелые или инвалидизирующие симптомы, при которых обычная ежедневная активность ограничена или прекращена (EHRA 3 или 4). Бессимптомной ФП (EHRA 1) в исследуемой группе не было.

Тромбоэмболические осложнения на фоне ФП имели место у 21,2% участников исследования: у половины из них была тромбоэмболия ветвей легочной артерии, у 36% – острое нарушение мозгового кровообращения и у 14% – оба осложнения. Важно отметить, что 50% лиц, перенесших тромбоэмболические события, не получали антикоагулянты, в основном, в связи с тем, что ФП не была обнаружена до развития тромбоэмболии или в связи с самостоятельной отменой препарата.

Оценка результатов ЭХОКГ (таблица 28) показала высокую распространенность ремоделирования левых камер сердца: почти 70% лиц имели ГЛЖ, 85,5% – дилатацию ЛП. Также у трети пациентов фракция выброса (Симпсон) была менее 50%, у всех обследованных давление в легочной артерии было  $\geq 25$  мм рт. ст. Анализ геометрии ЛЖ показал, что самыми частыми типами являются эксцентрическая гипертрофия (42,6%) и нормальная геометрия (31,1%), в 23% случаев имела место концентрическая гипертрофия, и всего в 3,3% случаев – концентрическое ремоделирование.

**Таблица 27 – Характеристики течения тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Параметры	% (n) или Me (Q1; Q3)
<b>Тип фибрилляции предсердий, % (n):</b>	
Пароксизмальная	41,4 (29)
Персистирующая	30 (21)
Длительно персистирующая	21,4 (15)
Постоянная	7,1 (5)
<b>Тяжесть симптомов сердечной недостаточности на фоне ФП, % (n):</b>	
Нет	18,6 (13)
I-II ф.к.	31,4 (22)
III ф.к.	37,1 (26)
IV ф.к.	12,9 (9)
<b>Фракция выброса (Симпсон), %</b>	<b>55,5 (47; 60)</b>
<b>Фракция выброса (Симпсон), % (n):</b>	
$\geq 50\%$	67,2 (45)
$< 50\%$	32,8 (22)

Продолжение таблицы 27

Параметры	% (n) или Me (Q1; Q3)
<b>Шкала EHRA, % (n):</b>	
Симптомов нет	0 (0)
Легкие симптомы, обычная ежедневная активность не нарушена	42,9 (30)
Серьезные симптомы, обычная ежедневная активность нарушена	41,4 (29)
Инвалидизирующие симптомы, обычная ежедневная активность прекращена	15,7 (11)
<b>Частота сокращений желудочков на фоне ФП, уд./мин.</b>	100 (80; 120)
<b>Частота сокращений желудочков на фоне ФП, % (n):</b>	
<90 уд./мин.	37,3 (25)
≥90 уд./мин.	62,7 (42)
Примечание – ФП – фибрилляция предсердий, ф.к. – функциональный класс, EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation)	

Таблица 28 – Параметры эхокардиографии у пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий на фоне тиреотоксикоза, n=70

Параметры	% (n) или Me (Q1; Q3)
<b>Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м<sup>2</sup>:</b>	
все пациенты	113 (95; 137)
женщины	107 (90; 125)
мужчины	135 (102; 158)
<b>Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм</b>	52 (49; 58)
<b>Наличие гипертрофии ЛЖ, % (n)</b>	67,8 (40)
<b>Фракция выброса (Симпсон), %</b>	55,5 (47; 60)
<b>Снижение фракции выброса &lt;50%, % (n):</b>	
40-49%, % (n)	20,9 (14)
<40%, % (n)	11,9 (8)
<b>Диаметр левого предсердия, мм</b>	47 (43; 52)
<b>Индекс объема левого предсердия, мм/м<sup>2</sup></b>	52 (41,3; 60)
<b>Наличие дилатации ЛП, % (n)</b>	85,5 (53)
<b>Давление в легочной артерии, мм рт. ст.</b>	40 (30; 50)

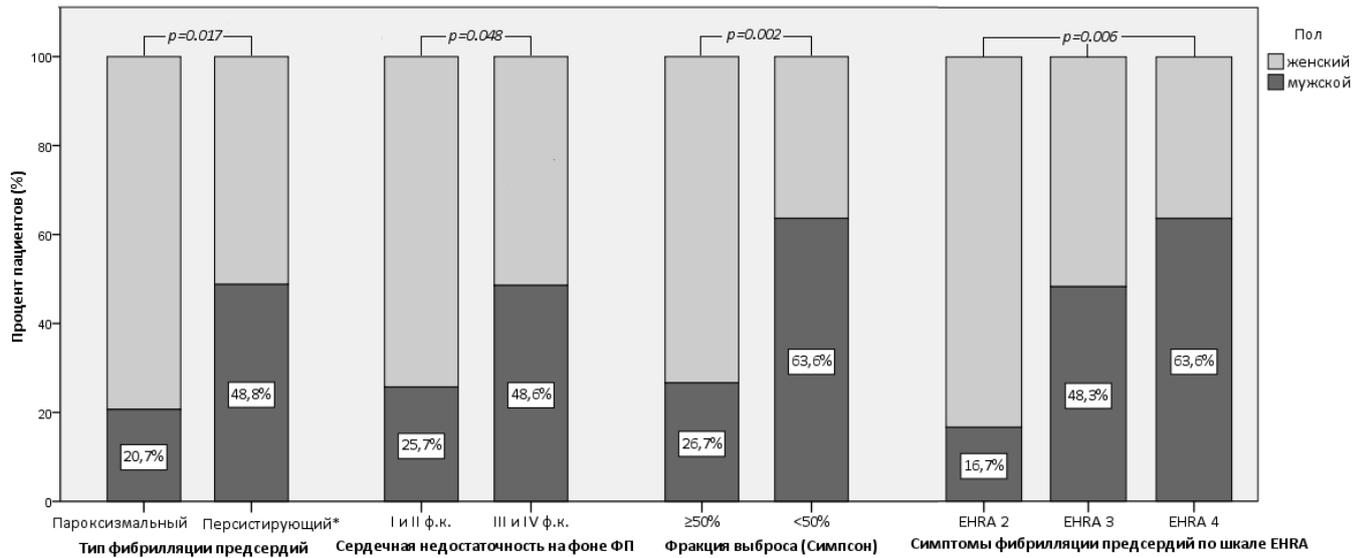
## Продолжение таблицы 28

Параметры	% (n) или Me (Q1; Q3)
<b>Тип геометрии левого желудочка:</b>	
нормальная геометрия, % (n)	31,1 (19)
эксцентрическая гипертрофия, % (n)	42,6 (26)
концентрическое ремоделирование, % (n)	3,3 (2)
концентрическая гипертрофия, % (n)	23 (14)
Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие	

Для выявления факторов, ассоциированных с тяжестью течения ТФП, проводилось сравнение признаков, представленных в таблице 26 у пациентов с различными показателями тяжести течения ТФП. То есть оценивалось наличие ассоциации демографических показателей, характеристик ТТ, сопутствующей патологии, курения и длительности ФП со следующими показателями:

- 1) тип ФП: пароксизмальный vs персистирующий,
- 2) функциональный класс СН на фоне ФП: отсутствие СН или I-II ф.к. vs III-IV ф.к.,
- 3) фракция выброса (ФВ) по Симпсон:  $\geq 50\%$  vs  $< 50\%$ ,
- 4) тяжесть симптомов по шкале EHRA: EHRA 2 vs EHRA 3 vs EHRA 4,
- 5) ЧСС на фоне ФП:  $< 90$  уд./мин. vs  $\geq 90$  уд./мин.

Результаты анализа показали, что статистически достоверно со всеми показателями тяжести течения ТФП, кроме ЧСС, был ассоциирован пол пациента (рисунок 10). Процент пациентов мужского пола был значимо выше в группе персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной (48,8% vs 20,7%,  $p=0,017$ ), среди пациентов с СН III-IV ф.к. по сравнению с СН I-II ф.к. или отсутствием СН (48,8% vs 25,7%,  $p=0,048$ ), в группе с ФВ (Симпсон) ниже 50% по сравнению с группой с сохранной ФВ (63,3% vs 26,7%,  $p=0,002$ ) и среди пациентов с тяжелыми симптомами ФП: в группе EHRA 4 больше, чем в EHRA 3, а в группе EHRA 3 больше, чем в EHRA 2 (EHRA 4 – 63,6%, EHRA 3 – 48,3%, EHRA 2 – 16,7%,  $p=0,006$ ).



**Рисунок 10 – Тяжесть течения тиреотоксической фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза в зависимости от пола**

Для подтверждения влияния пола на тяжесть течения ТФП был проведен логистический регрессионный анализ с включением только возраста и пола в список независимых переменных. По результатам анализа мужской пол был предиктором персистенции ФП, тяжелой СН (III-IV ф.к. и ФВ<50%) и тяжелых симптомов ФП (EHRA 3-4) независимо от возраста (таблица 29).

Кроме того, с тяжестью ТФП были ассоциированы некоторые параметры ЭХОКГ: ИММ ЛЖ, диаметр ЛП и давление в легочной артерии (таблица 30). Однако по результатам логистического регрессионного анализа с типом ФП был ассоциирован только диаметр ЛП, с тяжестью СН и ФВ – ИММ ЛЖ и диаметр ЛП, с тяжестью симптомов ФП – только ИММ ЛЖ, а с ЧСЖ – ни один из параметров (таблица 31).

**Таблица 29 – Результаты регрессионного анализа: предикторы тяжелого течения тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Параметры	Коэффициент регрессии В	P	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
<b>Тип фибрилляции предсердий</b>			
Пол	-1,264	0,026	0,28 (0,09; 0,86)
Возраст	-0,026	0,342	0,97 (0,92; 1,03)
Константа	2,514	0,089	12,35

Продолжение таблицы 29

Параметры	Коэффициент регрессии В	Р	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
<b>Сердечная недостаточность на фоне фибрилляции предсердий</b>			
Пол	-1,172	0,028	0,31 (0,12; 0,89)
Возраст	0,015	0,546	1,02 (0,97; 1,07)
Константа	0,054	0,967	1,06
<b>Фракция выброса (Симпсон) на фоне фибрилляции предсердий</b>			
Пол	-1,530	0,007	0,22 (0,07; 0,65)
Возраст	0,011	0,686	1,01 (0,96; 1,07)
Константа	-0,409	0,777	0,66
<b>Шкала EHRA</b>			
Пол	-1,848	0,003	0,16 (0,05; 0,54)
Возраст	0,054	0,072	1,06 (0,99; 1,12)
Константа	-1,104	0,444	0,33
Примечание: EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation)			

Таблица 30 – Параметры эхокардиографии, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

Параметры эхокардиографии	Характеристики тяжести течения ТФП		Р
	Тип фибрилляции предсердий		
-	Пароксизмальный	Персистирующий	-
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	97,5 (89; 113,3)	127 (104,8; 156,9)	<b>0,001</b>
Диаметр левого предсердия, мм*	42 (38; 45)	51 (47; 53)	<b>0,001</b>
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.*	35 (25; 44)	43 (32,5; 50)	<b>0,018</b>
-	Сердечная недостаточность на фоне ФП		-
-	Нет или I-II ф.к.	III-IV ф.к.	-
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	97,5 (89,3; 112)	132 (112,3; 160,5)	<b>0,000</b>
Диаметр левого предсердия, мм*	44 (38; 47)	50 (47; 53)	<b>0,000</b>
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.*	34,5 (28; 44)	43 (37; 51)	<b>0,008</b>
-	Фракция выброса на фоне ФП		-
-	≥50%	<50%	-
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	103,8 (90,5; 115,5)	147,7 (124,5; 162,3)	<b>0,000</b>
Диаметр левого предсердия, мм*	44 (40; 48)	51,5 (49; 53)	<b>0,000</b>
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.*	38,2 (28; 47)	45 (32,5; 56,5)	<b>0,041</b>
-	ЧСЖ на фоне ФП		-
-	<90 уд/мин.	≥90 уд/мин.	-
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.*	32 (24,8; 44,3)	42,5 (33,3; 50,3)	<b>0,020</b>

Продолжение таблицы 30

Параметры эхокардиографии	Характеристики тяжести течения ТФП			P
	Симптомы ФП по EHRA			
-	2	3	4	-
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	97 (89; 115)	132 (113; 161)	123 (91,5; 138)	<b>0,000</b>
Диаметр левого предсердия, мм*	43 (39; 47)	50 (46; 53)	51 (44; 53)	<b>0,002</b>
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation)				

Таблица 31 – Результаты регрессионного анализа: параметры эхокардиографии, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

Параметры	Коэффициент регрессии В	P	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
<b>Тип фибрилляции предсердий</b>			
Давление в ЛА	0,05	0,203	1,05 (0,98; 1,14)
ИММ ЛЖ	0,03	0,107	1,03 (0,99; 1,06)
Диаметр ЛП	<b>2,70</b>	<b>0,008</b>	<b>14,89 (2,01; 110,23)</b>
Константа	-17,28	0,000	0,00
<b>Сердечная недостаточность на фоне фибрилляции предсердий</b>			
Давление в ЛА	0,06	0,216	1,06 (0,97; 1,16)
ИММ ЛЖ	<b>0,07</b>	<b>0,013</b>	<b>1,070 (1,02; 1,13)</b>
Диаметр ЛП	<b>2,82</b>	<b>0,017</b>	<b>16,805 (1,66; 170,39)</b>
Константа	-22,93	0,001	0,00
<b>Фракция выброса (Симпсон) на фоне фибрилляции предсердий</b>			
Давление в ЛА	-0,01	0,897	.99 (0,93; 1,07)
ИММ ЛЖ	<b>0,03</b>	<b>0,029</b>	<b>1,03 (1,00; 1,06)</b>
Диаметр ЛП	<b>3,76</b>	<b>0,004</b>	<b>43,04 (3,33; 556,62)</b>
Константа	-22,13	0,001	0,00
<b>Шкала EHRA</b>			
Давление в ЛА	0,04	0,295	1,037 (0,97; 1,11)
ИММ ЛЖ	<b>0,04</b>	<b>0,032</b>	<b>1,037 (1,00; 1,07)</b>
Диаметр ЛП	1,04	0,190	2,824 (0,60; 13,33)
Константа	-10,05	0,003	0,000
Примечание: ЛА – легочная артерия, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие, EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation)			

### 3.8.3 Исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с ними

К исходам ТФП были отнесены: восстановление/отсутствие восстановления синусового ритма после купирования ТТ и тромбоэмболические осложнения, развившиеся на фоне ТФП. Тиреотоксикоз был купирован у всех пациентов: больше, чем у половины проводилась тотальная тиреоидэктомия, треть пациентов получали только консервативную терапию и у остальных пациентов проводилась субтотальная/гемитиреоидэктомия или радиоiodтерапия (таблица 32).

**Таблица 32 – Терапия тиреотоксикоза в группе пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий**

<b>Виды проводившейся терапии</b>	<b>% (n)</b>
Консервативная	31,4 (22)
Тотальная тиреоидэктомия	54,3 (38)
Субтотальная или гемитиреоидэктомия	12,9 (9)
Радиоiodтерапия	1,4 (1)

#### 3.8.3.1 Восстановление синусового ритма

После достижения стойкого эутиреоза проводился анализ восстановления синусового ритма (рисунок 11). Спонтанное восстановление синусового ритма произошло у 24,3% (n=17) пациентов. Большинство этих пациентов (70,6%) имели пароксизмальную форму ФП, остальные – персистирующую менее 1 года. Частота самостоятельного прекращения ФП среди лиц с пароксизмальной ФП – 41,3%, среди пациентов с персистирующей ФП – всего 13,8%. В подгруппе лиц с сохранявшейся ФП (n=53) менее, чем одной трети (28,3%, n=15) проводились процедуры электрической кардиоверсии (n=9) или радиочастотной абляции (n=6) с целью восстановления ритма. В течение минимум 1 года наблюдения у 66,7% (n=10) из них сохранялся синусовый ритм, у 33,3% пациентов (n=5) был выявлен рецидив ФП. В подгруппе лиц с сохранявшейся ФП, где попытка восстановления ритма не предпринималась (n=38) у трети пациентов (31,6%, n=12) была пароксизмальная ФП.



**Рисунок 11 – Результаты восстановления синусового ритма у пациентов с тиреотоксической фибрилляцией предсердий после купирования тиреотоксикоза**

Анализ для выявления факторов, ассоциированных со спонтанным восстановлением синусового ритма, показал наличие ассоциации с некоторыми параметрами ЭХОКГ и отсутствие ассоциации с демографическими и клинико-анамнестическими параметрами (таблица 33). В подгруппе отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма в сравнении с пациентами, у которых оно произошло, была ниже ФВ (Симпсон): 55 (44; 59) и 60 (55; 65) %, соответственно ( $p=0,023$ ); были выше показатели размеров левых камер сердца: КДР ЛЖ 52,5 (49; 59) и 47 (42; 53) мм, соответственно ( $p=0,012$ ); ИО ЛП 52,5 (42,8; 62,3) и 40,5 (34,8; 47) мм/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p=0,027$ ), частота дилатации ЛП 91,8% и 61,5%, соответственно ( $p=0,015$ ). Кроме того, персистирующий тип ФП и СН высоких ф.к. (III-IV) были ассоциированы с отсутствием спонтанного восстановления синусового ритма (таблица 33).

**Таблица 33 – Различия по клиническим параметрам и параметрам эхокардиографии в зависимости от наличия спонтанного восстановления синусового ритма**

Параметры	Спонтанное восстановление синусового ритма		P
	Произошло, n=17	Не произошло, n=53	
Возраст*	49 (39; 58)	50 (47; 55)	0,779
Мужской пол, %	29,4	39,6	0,569
Индекс массы тела*	29,5 (25,3;34,4)	27,9 (25,1; 32,7)	0,556

Продолжение таблицы 33

Параметры	Спонтанное восстановление синусового ритма		P
	Произошло, n=17	Не произошло, n=53	
Генез тиреотоксикоза – болезнь Грейвса, %	94,1	84,9	0,438
Длительность фибрилляции предсердий, мес.*	30 (8,3; 64)	24 (10; 53)	0,918
<b>Параметры эхокардиографии:</b>			
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	98 (89; 112)	118 (97; 139)	0,061
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм*	47 (41,5; 53,3)	52,5 (49; 58,5)	<b>0,012</b>
Наличие гипертрофии ЛЖ, %	63,6	68,8	0,734
Фракция выброса (Симпсон), %*	60 (55; 65)	55 (44; 59)	<b>0,023</b>
Диаметр левого предсердия, мм*	43 (38; 52)	47,5 (44; 52)	0,119
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> *	40,5 (34,8; 47)	52,5 (42,8; 62,3)	<b>0,027</b>
Наличие дилатации левого предсердия, %	61,5	91,8	<b>0,015</b>
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.*	37 (30; 51)	40,5 (31; 50)	0,778
Тип геометрии левого желудочка:			
Нормальная, %	27,3	32	0,658
эксцентрическая гипертрофия, %	45,5	42	
концентрическое ремоделирование, %	9,1	2	
концентрическая гипертрофия, %	18,2	24	
<b>Параметры, характеризующие тяжесть течения фибрилляции предсердий:</b>			
Тип фибрилляции предсердий, % (n):			
Пароксизмальный	41,4 (12)	58,6 (17)	0,01
Персистирующий	12,2 (5)	87,8 (36)	
Сердечная недостаточность на фоне фибрилляции предсердий, % (n):			
Отсутствие или I-II ф.к.	37,5 (12)	62,5 (20)	0,008
III-IV ф.к.	8,8 (3)	91,2 (31)	
Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ф.к. – функциональный класс, * медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)			

Был проведен логистический регрессионный анализ для выявления независимых факторов риска сохранения ТФП после достижения эутиреоза. В модель были включены все факторы, статистически значимо ассоциированные с вероятностью спонтанного восстановления синусового ритма за исключением ИО ЛП, так как его включение уменьшало

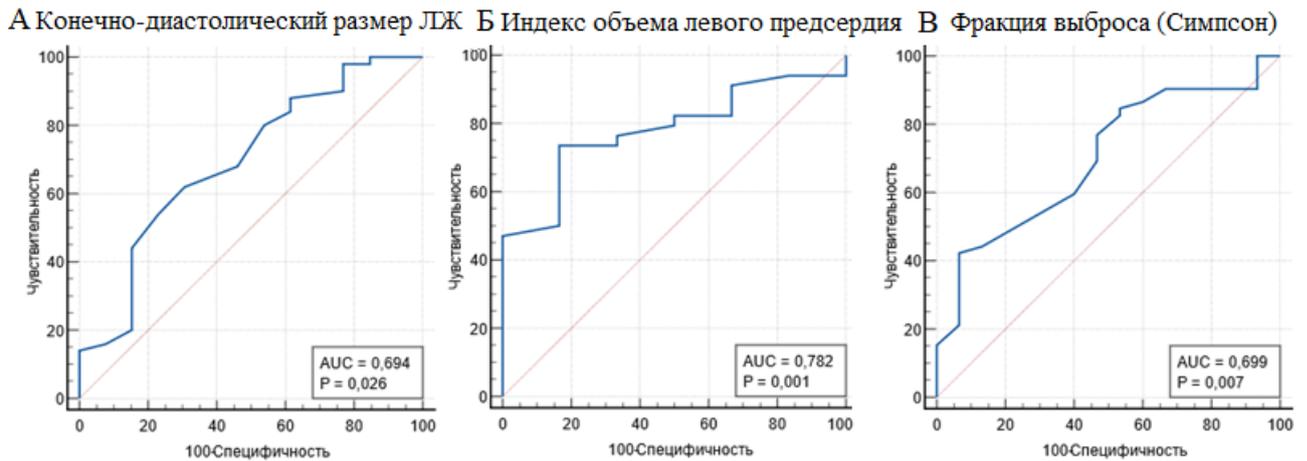
объем выборки из-за большого количества пропущенных значений. В результате были выявлены два независимых предиктора отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма: КДР ЛЖ и диаметр ЛП (таблица 34).

**Таблица 34 – Результаты регрессионного анализа: предикторы отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма \***

Параметры	Коэффициент регрессии В	P	Отношение шансов (95% ДИ)
Пол	-0,45	0,800	0,64 (0,02; 20,24)
Возраст	-0,01	0,900	0,99 (0,89; 1,11)
<b>Конечно-диастолический размер ЛЖ</b>	<b>2,59</b>	<b>0,020</b>	<b>13,31 (1,51; 117,63)</b>
<b>Дилатация левого предсердия **</b>	<b>-3,72</b>	<b>0,044</b>	<b>0,02 (0,001; 0,90)</b>
Фракция выброса (Симпсон)	-0,023	0,792	0,98 (0,82; 1,16)
Сердечная недостаточность на фоне ФП†	0,89	0,566	2,44 (0,12; 50,76)
Тип ФП ††	3,91	0,076	0,02 (0,00; 1,50)
Константа	-10,38	0,018	0,00

Примечание: \* бинарная логистическая регрессия с принудительным включением признаков  
 Характеристики модели: коэффициент Найджелкерка 0,453, Критерий Хосмера-Лемешова:  $\chi^2=3,085$ ,  $p=0,929$ ; \*\* наличие/отсутствие; † отсутствие или I-II ф.к./III-IV ф.к; †† пароксизмальный/персистирующий; ДИ – доверительный интервал, ЛЖ – левый желудочек, ф.к. – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий

Для количественных переменных, ассоциированных с сохранением ТФП, был проведен ROC-анализ (рисунок 12а,б,в) и рассчитаны пороговые значения (таблица 35). Поскольку важно отобрать только лиц с крайне низкой вероятностью спонтанного восстановления синусового ритма, пороговые значения переменных выбирались так, чтобы специфичность имела достаточно высокое значение. Для ИО ЛП пороговое значение  $>45$  мл/м<sup>2</sup>, для КДР ЛЖ –  $>5,1$  см, для фракции выброса –  $\leq 51\%$  (таблица 35).



**Рисунок 12 – ROC-кривые для конечно-диастолического размера левого желудочка (а), индекса объема левого предсердия (б) и фракции выброса (в) как факторов, ассоциированных с сохранением тиреотоксической фибрилляции предсердий после достижения эутиреоза**

**Таблица 35 – Значения чувствительности и специфичности для различных пограничных значений параметров эхокардиографии, ассоциированных с сохранением ТФП после достижения эутиреоза по результатам ROC-анализа**

Пограничное значение	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
<b>Конечно-диастолический размер левого желудочка, см</b>				
>5	69,05	52,9 – 82,4	70,00	34,8 – 93,3
<b>&gt;5,1</b>	<b>59,52</b>	<b>43,3 – 74,4</b>	<b>80,00</b>	<b>44,4 – 97,5</b>
>5,2	50,00	34,2 – 65,8	80,00	44,4 – 97,5
<b>Индекса объема левого предсердия, мл/м<sup>2</sup></b>				
>43	73,53	55,6 – 87,1	66,67	22,3 – 95,7
<b>&gt;45</b>	<b>73,53</b>	<b>55,6 – 87,1</b>	<b>83,33</b>	<b>35,9 – 99,6</b>
>47	70,59	52,5 – 84,9	83,33	35,9 – 99,6
<b>Фракция выброса (Симпсон), %</b>				
≤49	40,38	27,0 – 54,9	93,33	68,1 – 99,8
<b>≤51</b>	<b>42,31</b>	<b>28,7-56,8</b>	<b>93,33</b>	<b>68,1 – 99,8</b>
≤53	44,23	30,5 – 58,7	86,67	59,5 – 98,3

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Затем было выполнено сравнение частоты спонтанного восстановления синусового ритма между группами, разделенными по вычисленным пороговым значениям ИО ЛП, КДР ЛЖ и ФВ. Анализ показал, что у лиц с ИО ЛП >45 мл/м<sup>2</sup> только у 3,8% произошло спонтанное

восстановление синусового ритма; при КДР ЛЖ >51 мм – у 7,4% пациентов, при ФВ ≤51% – у 4,5%.

Помимо эхокардиографических параметров, некоторые характеристики тяжести течения ФП были ассоциированы с отсутствием спонтанного восстановления ритма, а именно – персистирующий тип ФП и СН III-IV ф.к., развившаяся на фоне ФП, особенно со сниженной менее 50% ФВ (Симпсон) (таблица 36).

**Таблица 36 – Восстановление синусового ритма у пациентов с различной тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Параметры, характеризующие тяжесть течения фибрилляции предсердий	Спонтанное восстановление синусового ритма:		<i>p</i>
	произошло n=17	не произошло n=53	
<b>Тип фибрилляции предсердий, % (n):</b>			
Пароксизмальный	41,4 (12)	58,6 (17)	<b>0,01</b>
Персистирующий	12,2 (5)	87,8 (36)	
<b>Сердечная недостаточность на фоне фибрилляции предсердий, % (n):</b>			
Нет или I-II ф.к.	37,5 (12)	62,5 (20)	<b>0,008</b>
III-IV ф.к.	8,8 (3)	91,2 (31)	
<b>Фракция выброса, % (n):</b>			
≥50%	31,1 (14)	68,9 (31)	<b>0,014</b>
<50%	4,5 (1)	95,5 (21)	
Примечание: ф.к. – функциональный класс сердечной недостаточности			

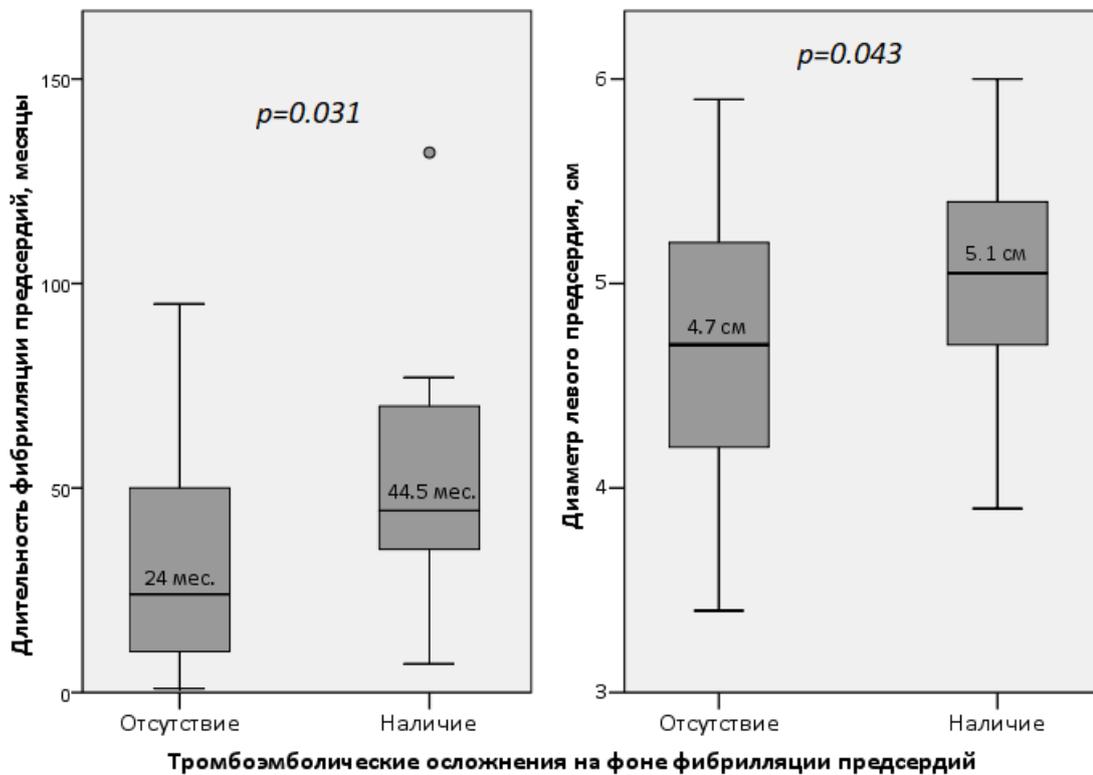
### 3.8.3.2 Тромбоэмболические события

В исследуемой группе информация о тромбоэмболических событиях фиксировалась за весь период/периоды ТТ и не менее 1 года после достижения стойкого эутиреоза (таблица 37). Частота развития тромбоэмболических осложнений на фоне ТФП (ишемический инсульт/ТИА и/или тромбоэмболия ветвей легочной артерии) составила 16 событий на 70 человек (22,9%). Два участника перенесли оба осложнения, то есть у 21% лиц (n=14) были зафиксированы тромбоэмболии. Частота случаев ишемических инсультов/ТИА отдельно – 10% (7 случаев на 70 человек), тромбоэмболии легочной артерии – 12,9% (9 случаев на 70 человек).

**Таблица 37 – Тромбоэмболические события на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Общее количество пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, % (n)	21,2 (14)
Пациенты с ишемическим инсультом или транзиторная ишемическая атака, % (n)	7,6 (5)
Пациенты с тромбоэмболией ветвей легочной артерии, % (n)	10,6 (7)
Пациенты, перенесшие оба осложнения, % (n)	3 (2)

Было проведено исследование ассоциации клиничко-анамнестических факторов, характеристик тяжести течения ФП и параметров ЭХОКГ с наличием/отсутствием тромбоэмболических осложнений. Результаты анализа показали, что в группе пациентов, перенесших какое-либо тромбоэмболическое событие размер ЛП и длительность ФП были статистически достоверно больше (рисунок 13). Кроме того, среди пациентов с тромбоэмболиями в сравнении с группой без таковых, чаще имели место персистирующий тип ФП (78,6% vs 51,9%) и тяжелая СН III-IV ф.к. (71,4% vs 44%), однако эти различия были статистически не достоверны:  $p=0,073$  и  $p=0,07$ , соответственно. Остальные признаки значимо не различались между группами с и без тромбоэмболических осложнений.



**Рисунок 13 – Длительность фибрилляции предсердий и размер левого предсердия в зависимости от наличия тромбоэмболических осложнений**

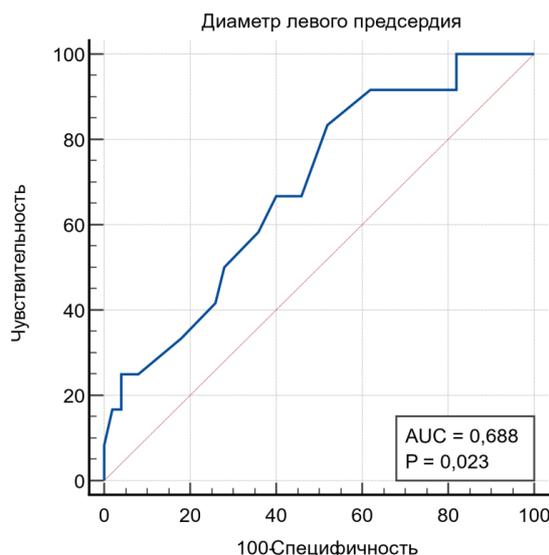
Однако логистический регрессионный анализ с включением пола и возраста помимо ассоциированных с риском тромбоэмболии переменных показал, что только диаметр ЛП является независимым предиктором развития тромбоэмболических событий на фоне ТФП (таблица 38).

Для диаметра ЛП проведен ROC-анализ, рассчитано пороговое значение. Величина площади под ROC-кривой не высокая: 0,688,  $p=0,023$  (рисунок 14). Поскольку крайне важно не пропустить пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических событий, пороговое значение диаметра ЛП было выбрано так, чтобы отмечался приемлемый уровень чувствительности. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности – 78% и 53%, что соответствует пороговому значению ЛП  $>4,3$  см (таблица 39). Развитие тромбоэмболии при диаметре ЛП  $\leq 4,3$  см имело место только у 5,6% пациентов.

**Таблица 38 – Результаты регрессионного анализа: предикторы тромбоэмболических событий на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий\***

Параметры	Коэффициент регрессии В	P	Отношение шансов (95% ДИ)
Пол	-1,19	0,146	0,30 (0,06; 1,51)
Возраст	0,03	0,496	1,03 (0,94; 1,13)
Длительность фибрилляции предсердий	0,01	0,174	1,01 (0,99; 1,03)
<b>Диаметр левого предсердия</b>	<b>1,52</b>	<b>0,024</b>	<b>4,57 (1,22; 17,02)</b>
Константа	-10,38	0,018	0,00

Примечание: \* Бинарная логистическая регрессия с принудительным включением признаков. Характеристики модели: коэффициент Найджелкерка 0,231, Критерий Хосмера-Лемешева:  $\chi^2=11,029$ ,  $p=0,2$ , ДИ – доверительный интервал



**Рисунок 14 – ROC-кривая для диаметра левого предсердия как предиктора развития тромбоэмболических событий при тиреотоксической фибрилляции предсердий**

**Таблица 39 – Значения чувствительности и специфичности для различных пограничных значений диаметра левого предсердия как предиктора тромбоэмболических осложнений тиреотоксической фибрилляции предсердий по результатам ROC-анализа**

Пограничное значение диаметра ЛП, см	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
>4,2	84,00	70,9 – 92,8	46,67	21,3 – 73,4
<b>&gt;4,3</b>	<b>78,00</b>	<b>64,0 – 88,5</b>	<b>53,33</b>	<b>26,6 – 78,7</b>
>4,4	74,00	59,7 – 85,4	53,33	26,6 – 78,7

Примечание: ЛП – левое предсердие, ДИ – доверительный интервал

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

По данным недавних исследований ТТ остается патологией, ассоциированной с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [140, 95, 75]. Частота одного из самых тяжелых сердечно-сосудистых осложнений ТТ, фибрилляции предсердий, также остается достаточно высокой и составляет 5-15% по данным исследований последних 20 лет [195, 92, 168, 222]. Поэтому профилактика и правильное лечение ТФП является актуальной проблемой в настоящее время. Кроме того, до сих пор не существует общепринятых инструментов определения риска развития этого осложнения ТТ, тогда как прогнозирование является одним из важнейших компонентов профилактики. Выявление лиц с высоким риском развития ТФП позволит осуществлять более пристальное наблюдение за ними, более частый контроль ЭКГ и тиреоидного статуса и, в некоторых случаях, выполнять ранее радикальное лечение гипертиреоза. В настоящем исследовании впервые предложена модель расчета риска развития ФП при ТТ, а также определены факторы, ассоциированные с более тяжелыми течением и исходами ТФП.

Полная выборка в настоящем исследовании состояла из 420 пациентов с ТТ аутоиммунного и генеза или обусловленного узловой автономией ЩЖ. 30% участников имели ТФП. Также 150 пациентам из общей группы (из них 28 человек с ТФП) было выполнено молекулярно-генетическое исследование: ПЦР для установления наличия ассоциации ТФП и некоторых однонуклеотидных полиморфизмов. Для анализа течения и исходов ТФП было выделена группа из 70 пациентов с ТФП, для которых период наблюдения после купирования ТТ составлял не менее 12 месяцев.

### 4.1 Характеристика исследуемой группы

Особенностью исследуемой выборки является то, что большая часть участников исследования – это пациенты, госпитализированные в многопрофильный стационар по поводу осложненного течения тиреотоксикоза или другой эндокринной или кардиальной патологии. Специфика медицинских учреждений, где проводился набор пациентов, обуславливает высокий уровень ИБС (13%), ожирения (25%) и сахарного диабета (9,6%) у участников исследования в сравнении с численностью этих заболеваний в общей популяции в России: ИБС около 8-9% (4-14% в зависимости от возраста, 14% - у мужчин 45-64 лет) [7], ожирение 11-15%

[15], сахарный диабет 3,2% зарегистрировано, предполагаемая реальная распространенность 7% [14]. При этом распространенность артериальной гипертензии (30%) и клинических проявлений сердечной недостаточности (4,8%) в исследуемой группе была сопоставима с данными об этих патологиях в российской популяции: артериальная гипертензия 30-45% [17], клинически выраженная ХСН 4,5% [21].

Кроме того, обращает на себя внимание большая длительность ТТ в исследуемой выборке (минимальная – 6 мес., медиана – 10 мес.), что также связано со спецификой учреждений, в которых проводился набор пациентов в исследование: многие пациенты являются не первичными, а направляются другими медицинскими учреждениями в сложных или требующих специализированной помощи случаях.

Показатели липидограммы в группе в среднем были целевыми для пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском (участники исследования имели различный сердечно-сосудистый риск; сравнение с критериями для пациентов с низким/умеренным риском приведено для возможности оценки показателей во всей выборке), кроме уровня ЛПВП, который для женщин был на нижней границе референсного интервала. Следует отметить, что на фоне тиреотоксикоза происходит повышение активности белка-транспортера эфиров холестерина, увеличение СКФ, за счет чего снижается уровень липидов в плазме крови.

### **Нарушения ритма.**

До развития ТТ наличие нарушений ритма достоверно было подтверждено только у 1,2% участников исследования: у 0,5% – НЖЭ и у 0,7% – ЖЭ. Небольшое количество нарушений ритма, во-первых, обусловлено тем, что в исследование не включались пациенты с ФП, развившейся до ТТ. Во-вторых, ХМ ЭКГ до ТТ проводилось, в основном, в случае наличия кардиальной патологии, в связи с чем многие пациенты получали бета-блокаторы. Таким образом, у этих пациентов ХМ ЭКГ проводилось на фоне терапии бета-блокаторами. Пациентам без кардиальной патологии ХМ ЭКГ не выполнялось.

На фоне ТТ до развития ФП в нашем исследовании 64% пациентов имели синусовую тахикардию, что согласуется с данными литературы: доля пациентов с синусовой тахикардией варьирует от 40% в старшей возрастной группе (средний возраст 60 лет) до 77% в группе молодого возраста (средний возраст 29 лет) [121]. Медиана ЧСС в настоящем исследовании составила 94 уд./мин., что также согласуется с результатами некоторых исследований: по данным К. Olshausen и соавт. средняя ЧСС 95 уд./мин. [167], по данным К. Wustmann и соавт. – 93 уд./мин. [220]. В работе F. Osman и соавт. средняя ЧСС была ниже – 81 уд./мин. [168].

Частота наджелудочковых нарушений ритма при ТТ по результатам работы F. Osman и соавт. также ниже (таблица 40). Это может быть обусловлено различными способами оценки нарушений ритма и тем, что в работе Osman и соавт. в период проведения ХМ ЭКГ 25%

пациентов получали бета-блокаторы [168]. Кроме того, в исследовании F. Osman и соавт. период ТТ был менее длительным, чем в нашей выборке (в среднем через 37 дней достигнут эутиреоз) [168], а факт ухудшения со временем структуры нарушений ритма при ТТ был отмечен в работе Н.С. Тарбеевой и соавт.: более длительное течение ТТ ассоциировано с увеличением количества экстрасистол за сутки, учащением эпизодов НЖТ и появлением ЖТ [26]. Количество желудочковых нарушений ритма в настоящей работе сопоставимо с данными Osman и соавт. В исследовании K. Olshausen и соавт. примерно такой же процент пациентов, как и в нашей выборке, имел НЖЭ, а НЖТ и ЖЭ даже больший процент участников (табл. 40), однако ограничением этой работы является небольшой размер выборки: n=37 [167]. В работах Н.С. Тарбеевой и I. Tsymbaliuk количество наджелудочковых нарушений ритма было больше из-за того, что в них учитывались все зарегистрированные нарушения ритма.

**Таблица 40 – Сравнение частоты нарушений ритма на фоне тиреотоксикоза по результатам настоящего исследования и по данным других исследований**

Нарушение ритма	Настоящее исследование, n=420	Osman F. и соавт., 2007 [168], n=393	Olshausen K. и соавт., 1989 [167], n=37	Тарбеева Н.С., 2015 [26], n=70	Tsymbaliuk I. и соавт., 2015 [213], n=61
<b>НЖЭ</b>	44%	28%	40%	34% + 57,4% НЖЭ+ЖЭ	71%
Критерии НЖЭ	Наличие на стандартной ЭКГ или >200/сут. при ХМ ЭКГ	>240/сут. при ХМ ЭКГ или парная экстрасистолия	>100/сут. при ХМ ЭКГ	Учитывались все наджелудочковые эктопические комплексы при ХМ ЭКГ	
<b>НЖТ</b>	13%	1%	24%	11,4%	Не проводилась оценка
<b>ЖЭ</b>	9%	12%	29%	2,2% + 57,4% НЖЭ+ЖЭ	
Критерии ЖЭ	Наличие на стандартной ЭКГ или >200/сут. при ХМ ЭКГ или полиморфные / парные	>240/сут. при ХМ ЭКГ или парная экстрасистолия	Политопные/ парные	Учитывались все желудочковые эктопические комплексы при ХМ ЭКГ	
<b>НЖТ</b>	5%	2%	3%	1,4%	

Примечание: НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЭКГ – электрокардиография, ХМ ЭКГ – Холтеровское

ФП в настоящем исследовании имела место у 30,2% пациентов. Этот процент не отражает реальной частоты ТФП, так как в исследование намеренно включалось больше

#### 4.2 Факторы риска тиреотоксической фибрилляции предсердий

Среди изученных в нашей работе демографических, лабораторных и клинико-анамнестических факторов для 14 было выявлено наличие ассоциации с ТФП с помощью классических статистических методов. Но только четыре из них – наличие наджелудочковой и желудочковой эктопической активности на фоне ТТ, артериальной гипертензии до ТТ и длительное течение ТТ – были предикторами ТФП по данным регрессионного и дискриминантного анализов. Также имелось статистически достоверное различие по уровню креатинина, однако оно не подтверждалось при оценке женщин и мужчин отдельно. Кроме того, по СКФ (рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ) значимых различий между группами также не было. Поэтому включение креатинина в факторы, ассоциированные с ТФП, представляется нецелесообразным. Еще два фактора оказались значимыми для прогнозирования ТФП по данным методов машинного обучения, хотя при классическом статистическом анализе ассоциация выявлена не была: частота сердечных сокращений и пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза. Отсутствие ассоциации ТФП и ЧСС по данным классических статистических методов, вероятно, связано с тем, что обнаруживаемая зависимость является нелинейной.

Все факторы, ассоциированные с ТФП по результатам настоящего исследования, перечислены в таблице 41. Шесть из них ранее не были описаны в качестве факторов риска ТФП: наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность на фоне ТТ, количество рецидивов ТТ, период субклинического ТТ более/менее года, курение до и/или на фоне ТТ и ИМТ для женщин.

**Таблица 41 – Факторы, ассоциированные с тиреотоксической фибрилляцией предсердий по результатам настоящего исследования**

<b>Факторы риска тиреотоксической фибрилляции предсердий</b>	<b>Методы статистики*</b>
Возраст >43 лет	КСМ1 и МО
Мужской пол	КСМ1 и МО
Длительное течение манифестного тиреотоксикоза >10 месяцев	КСМ2 и МО

Длительность субклинического тиреотоксикоза >1 года	КСМ1
Наличие рецидивов тиреотоксикоза	КСМ1 и МО

**Продолжение таблицы 41**

<b>Факторы риска тиреотоксической фибрилляции предсердий</b>	<b>Методы статистики*</b>
Неиммунный генез ТТ (токсическая аденома или МТЗ)	КСМ1
Наличие артериальной гипертензии до ТТ	КСМ2
Наличие сердечной недостаточности до ТТ	КСМ1
Высокий и средний уровень частоты сердечных сокращений на фоне ТТ	МО
Наличие наджелудочковой эктопической активности на фоне ТТ	КСМ2 и МО
Наличие желудочковой эктопической активности на фоне ТТ	КСМ2 и МО
Наличие сердечной недостаточности на фоне ТТ	КСМ1
Наличие артериальной гипертензии на фоне ТТ	КСМ1 и МО
Индекс массы тела >25 кг/м <sup>2</sup>	КСМ1
Курение до и/или на фоне тиреотоксикоза	КСМ1
Отсутствие терапии бета-блокаторами на фоне тиреотоксикоза	МО
Примечание: * Методы, с помощью которых было выявлено наличие ассоциации признака с ТФП; ТТ – тиреотоксикоз, МТЗ – многоузловой токсический зоб; КСМ (признак ассоциирован с ТФП по данным классических статистических методов): КСМ1: $p < 0,05$ при сравнении групп с и без ТФП непараметрическими методами, КСМ2: $p < 0,05$ при оценке значимости влияния признака в регрессионном и дискриминантном анализе (дополнительно к КСМ1); МО (машинное обучение) – признак вносит значимый вклад в прогнозирование ТФП по данным методов машинного обучения: признак вошел в окончательную модель предикции	

Стоит отметить, что наджелудочковая эктопическая активность описана в литературе как предиктор нетиреотоксической ФП [114, 98, 130а, 163]. По данным S. Nortamo и соавт. включение наджелудочковой экстрасистолии и тахикардии в шкалу расчета риска ФП CHARGE-AF [37] улучшало качество прогноза [163]. По результатам исследования D. J. Gladstone и соавт. прогнозируемая вероятность ФП составляла 7-9% у пациентов с <100 НЖЭ/сут., 9-24% при 100-499 НЖЭ/сут., 25-37% при 500-999 НЖЭ/сут., 37-40% при 1000-1499 НЖЭ/сут. и достигала плато  $\approx 40\%$  у лиц с  $\geq 1500$  НЖЭ/сут. [98]. В работе B.S. Larsen и соавт. частота развития ФП была выше среди пациентов с наличием наджелудочковой эктопической активности в сравнении с группой без нее: 37,1/1000 человеко-лет наблюдения и 9,1/1000 человеко-лет, соответственно ( $p < 0,001$ ); наджелудочковая эктопическая активность

определялась как  $\geq 720$  НЖЭ в сутки или наличие хотя бы одного эпизода следующих друг за другом эктопических наджелудочковых комплексов в количестве  $\geq 20$  [130a]. В нашем исследовании наджелудочковая эктопическая активность определялась при меньшем количестве НЖЭ в сутки:  $> 500$  НЖЭ/сут. Этот порог был выбран по нескольким причинам. Во-первых, по результатам работ S. Nortamo и соавт. и D. J. Gladstone и соавт.: в первом исследовании пациенты были разделены на квартили в зависимости от количества НЖЭ за сутки, ассоциация с ФП начиналась в группе пациентов, имевших более 508 НЖЭ/сут. [163]; во втором исследовании достаточно высокая вероятность развития ФП ( $\geq 25\%$ ) начиналась при наличии более 500 НЖЭ/сут. [98]. Во-вторых, целесообразность выбора более низкого порога в настоящем исследовании обусловлена небольшим количеством пациентов с частой экстрасистолией: только у 8,2% человек из пациентов с ХМ ЭКГ на фоне ТТ до ТФП количество НЖЭ/сут. было более 720. Кроме того, по результатам ROC анализа, проведенного для параметра количество НЖЭ/сут., пороговым значением, при котором отмечалось оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, было значение в 60 НЖЭ/сут. Низкое пороговое значение может быть следствием ограничений настоящего исследования: небольшой объем выборки ( $n=61$ ) в подгруппе пациентов с известными данными ХМ ЭКГ, отбор пациентов только из двух медицинских учреждений. Поэтому эти данные нельзя экстраполировать на более широкую выборку. Тем не менее, возможно, при ТТ в действительности даже небольшое количество НЖЭ за сутки увеличивает риск развития ФП, например, за счет выраженной активации симпато-адреналовой системы. Таким образом, в будущем в случае подтверждения после проверки на более широкой выборке пациентов, параметр  $> 60$  НЖЭ/сут. потенциально может быть использован как суррогатный маркер предикции более высокого риска развития ТФП.

В литературе есть данные и об ассоциации желудочковых нарушений ритма с ФП, хотя гораздо более скромные: ФП ассоциирована с частотой диагноза желудочковая экстрасистолия по данным популяционного исследования в Южной Корее [123]. В другой работе ( $n=16030$ ) при сравнении группы пациентов с небольшим количеством ЖЭ/сут. ( $< 1000$ /сут.) и группы с умеренным/высоким количеством ЖЭ/сут. ( $> 1000$ /сут.), оказалось, что частота развития ФП значимо выше во второй группе: 2,73% в сравнении с 4,91%,  $p < 0,001$  [131].

Наличие ассоциации ИМТ и курения с ТФП по данным настоящего исследования также согласуется с данными литературы по нетиреотоксической ФП. Эти факторы были описаны, как предикторы ФП в рекомендациях Европейского Кардиологического Общества 2020 г. [108]. Однако, ИМТ выше  $25 \text{ кг/м}^2$  в нашем исследовании ассоциирован с повышением частоты ТФП только у женщин. Возможно, за счет того, что выборка мужского пола в настоящем

исследовании была меньше. Кроме того, мужской пол сам по себе является предиктором ТФП, и среди мужчин выше процент курильщиков, что также является фактором риска ТФП.

Тот факт, что рецидивы ТТ и длительное течение субклинического ТТ ассоциированы с большей частотой ТФП, закономерен и логичен, поскольку эти параметры отражают длительность течения ТТ, которая в свою очередь уже была описана как предиктор ТФП [5].

Остальные предикторы ТФП, подтвержденные в настоящем исследовании, ранее были описаны в литературе. Наиболее широко признанными предикторами ТФП являются пожилой возраст, мужской пол и наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [5, 90, 122, 92]. Результаты настоящего исследования согласуются с данными большинства авторов относительно первых двух факторов риска [92, 168, 5, 222, 197, 210, 93]: риск ТФП выше у мужчин и повышается с возрастом. Результаты относительно сопутствующей кардиальной патологии как фактора риска ТФП не полностью совпадают с данными литературы. Согласно наиболее крупным исследованиям ИБС, застойная СН и повышение АД значительно увеличивают риск ТФП [92, 168, 209, 122]. Результаты настоящего исследования, с одной стороны, подтверждают, что наличие АГ и СН как до, так и во время гипертиреоза ассоциировано с ТФП. С другой стороны, в отличие от большинства исследований [92, 209, 122], ИБС и инфаркт миокард в анамнезе не были значимо ассоциированы с ТФП, хотя в группе с ТФП отмечалось статистически недостоверное преобладание числа пациентов с ИБС (17% vs 11%,  $p=0,083$ ) и инфарктом миокарда в анамнезе (41% vs 25%,  $p=0,216$ ). Возможно, эти различия стали бы достоверными при увеличении объема выборки.

Следующим известным фактором риска ТФП является ЧСС. В исследовании D. M. Tanase и соавт. ( $n=165$ ) в числе других предикторов ТФП – ЧСС выше 80 уд/мин. [209]. В работе А. Ю. Бабенко и соавт. отмечалось, что риск ТФП возрастает с увеличением ЧСС [5]. В нашем исследовании методы машинного обучения также показали, что ЧСС ассоциирована с частотой развития ТФП, однако зависимость была нелинейной. Из графика SHAP (рисунок 7) видно, что большинство низких значений признака уменьшают риск ТФП, а большинство высоких и средних – увеличивают, однако в левой части графика также есть высокие и средние значения.

Длительное течение ТТ – еще один встречающийся в литературе предиктор ТФП. По данным Бабенко А. Ю. это независимый фактор риска ТФП [5]. G. J. Kahaly в обзорной статье 2005 г. отмечает, что частота ТФП резко увеличивается при длительно не леченном ТТ [122]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными: с увеличением длительности ТТ риск ТФП увеличивается: ОШ 3,7 (95% ДИ 2,4-5,8) для длительности ТТ 10 месяцев и более.

Кроме того, в настоящем исследовании также, как и по данным других [214, 54], но не всех [168] работ неиммунный генез ТТ ассоциирован с большей частотой развития ТФП. Вероятно, этиология ТТ не является независимым фактором риска ФП, а ассоциирована с возрастом, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и длительностью ТТ, в том числе субклинического. Ведь узловая автономия ЩЖ в сравнении с болезнью Грейвса манифестирует в более позднем возрасте, характеризуется длительно не выявляемым биохимически нетяжелым ТТ, пациенты имеют больше сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний [54].

Говоря о влиянии тяжести ТТ на развитие ФП, необходимо отметить, что в настоящем исследовании, так же, как и в большинстве работ по манифестному ТТ [92, 3, 222], уровень тиреоидных гормонов не был ассоциирован с ТФП.

Отдельно необходимо рассмотреть такой фактор, ассоциированный по данным настоящего исследования с ТФП, как терапия, снижающая ЧСС как до, так и на во время ТТ. В настоящем исследовании в качестве пульс-урежающей терапии все пациенты до ТТ и 97% пациентов на фоне ТТ получали бета-блокаторы. Классические статистические методы показали, что пациенты, получавшие бета-блокаторы до ТТ чаще имели ТФП. Это можно объяснить тем, что эти пациенты имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, по поводу которых получали бета-блокаторы: 100% имели АГ и 79% – ИБС, с чем и было ассоциировано более частое развитие ТФП. Таким образом, складывается представление, что эта ассоциация не является фактором риска ТФП, и пульс-урежающая терапия до ТТ не была включена в предикторы ТФП. Методы машинного обучения показали, что пульс-урежающая терапия на фоне ТТ снижает риск ТФП, что согласуется с данными литературы: ранее было показано, что терапия бета-блокаторами снижает частоту развития ТФП [29, 105]. Следовательно, применение бета-блокаторов при ТТ может быть эффективной профилактикой ТФП.

Важно отметить, что часть из выявленных факторов, ассоциированных с ТФП, являются модифицируемыми: АГ, ЧСС на фоне ТТ, назначение пульс-урежающей терапии (бета-блокаторов) на фоне ТТ, индекс массы тела, курение. Это крайне важно с практической точки зрения, так как влияние на эти факторы можно рекомендовать в качестве методов профилактики ТФП (подробнее в разделе «Практические рекомендации»).

#### **4.3 Генетические предикторы тиреотоксической фибрилляции предсердий**

В исследовании оценивалось влияние пяти однонуклеотидных полиморфизмов (два в гене  $\beta 1$ -адренорецептора, один в гене калиевого канала миокарда и два в локусе 4q25) на риск развития ТФП. Ассоциация ТФП была выявлена только с двумя однонуклеотидным

полиморфизмами в некодирующей части генома, в локусе 4q25: rs10033464 (G/T) и rs2200733 (C/T). Частота встречаемости генотипов по этим полиморфизмам статистически значимо различалась в группах с ТФП и без нее: при ТФП чаще встречался генотип ТТ для обоих полиморфизмов (таблица 12, глава 3), что согласуется с литературными данными [41, 147, 119, 165, 87, 35, 12]. Однако регрессионный анализ не показал значимого влияния этих генетических маркеров на прогноз ТФП: при построении моделей предикции эти переменные оказывались наименее значимыми для прогноза, а модель с принудительным включением указанных полиморфизмов имела низкое качество прогноза. Кроме того, генетическое исследование было выполнено менее, чем половине пациентов из общей группы, поэтому включение полиморфизмов в модель значимо уменьшало объем выборки. В связи со всем вышеперечисленным, в окончательную модель предикции ТФП, построенную с помощью методов машинного обучения, генетические маркеры не вошли.

Отсутствие ассоциации полиморфизмов  $\beta$ 1-адренорецепторов rs1801252 и rs1801253 с ТФП в нашем исследовании не противоречит имеющимся в настоящее время данным, так как в литературе имеются очень немногочисленные работы, показавшие наличие ассоциации этих полиморфизмов с ФП [31, 160, 117]. Причем в работе J.M. Jeff и соавт. только полиморфизм rs1801253 был ассоциирован с повышением риска ФП, а rs1801252 – не был. Кроме того, В.С. Nascimento и соавт. изучали ФП у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, а J. M. Jeff и соавт. – послеоперационную ФП. Безусловно, объем выборки, на которой проводилось генетическое исследование (150 человек) меньше оптимального для поиска ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов. Тем не менее, складывается представление, что тиреотоксикоз не обладает значимым потенцирующим действием на эффекты, производимые этими однонуклеотидными заменами в  $\beta$ 1-адренорецепторе.

Полиморфизм гена калиевого канала rs1805127 имеет более широкую доказательную базу по наличию ассоциации с нетиреотоксической ФП, но также во многих исследованиях ассоциации обнаружено не было. По данным обзорной статьи Jiang Y-F. и соавт. из 14 включенных работ, в шести из них не было обнаружено статистически значимой ассоциации [118]. Статистически не значимое преобладание генотипа GG у пациентов с ТФП (54% vs 47% у пациентов без ТФП,  $p > 0,05$ ) в нашем исследовании все-таки было, что согласуется с данными литературы: именно этот генотип предрасполагает к развитию ФП по данным многих авторов [181, 85, 221, 129]. Возможно, отсутствие статистической значимости связано с недостаточным для генетических исследований объемом выборки.

#### **4.4 Прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Для построения модели предикции ТФП мы использовали методы машинного обучения. Было создано множество промежуточных моделей, которые различались по методам предварительной обработки данных и отбора входных переменных, по алгоритмам, с помощью которых обучались модели. Затем все модели сравнивались, выбиралась наилучшая. Качество моделей оценивалось с точки зрения достоверности прогноза (доля правильных ответов и проч.), а также с точки зрения удобства использования: модели с большим количеством переменных имели лучше метрики качества, но они не применимы на практике из-за необходимости сбора большого количества данных о пациенте, а также из-за увеличения времени расчета прогноза.

Окончательная наилучшая модель разработана с помощью алгоритма экстремальный градиентный бустинг, имеет приемлемые метрики качества, хорошую дискриминационную способность: доля правильных ответов 85%, AUROC 0,88 на тестовой выборке. Входными переменными модели являются восемь наиболее значимых предикторов ТФП: пол (1), возраст (2), длительность ТТ (3), количество рецидивов ТТ (4), частота сердечных сокращений на фоне ТТ (5), артериальная гипертензия на фоне ТТ (6), наджелудочковая эктопическая активность на фоне ТТ (7) и пульс-урежающая терапия на фоне ТТ (8).

Ранее в доступной литературе не было описано инструмента предикции ТФП, поэтому предложенная в настоящем исследовании модель является первым алгоритмом прогнозирования ТФП.

Анализ литературных данных показал наличие достаточно большого количества шкал и моделей для прогнозирования нетиреотоксической ФП (ФП любой этиологии) [193, 67, 37, 84, 62, 78, 127, 44, 144, 136, 103, 106, 112, 135]. Однако прогностическая способность этих инструментов для расчета риска ТФП может быть недостаточно высокой. Это объясняется тем, что для развития ТФП крайне важное значение имеют такие специфические факторы, как длительность и количество рецидивов ТТ – эти параметры вошли в число восьми наиболее значимых предикторов и были включены в нашу модель. Кроме того, согласно результатам настоящего исследования, к важным ассоциированным с ТФП факторам относятся ЧСС и наличие пульс-урежающей терапии (терапии бета-блокаторами) на фоне ТТ. Эти параметры также не входят в шкалы расчета риска нетиреотоксической ФП. Возможно, они играют более важную роль для развития именно ассоциированной с тиреотоксикозом ФП. Это можно объяснить различиями в электрофизиологических механизмах развития тиреотоксической и нетиреотоксической ФП – укорочение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в предсердиях при ТТ, а также наличием выраженной активации симпато-адреналовой системы при ТТ [128].

Некоторые факторы, входящие во многие инструменты прогнозирования нетиреотоксической ФП, в нашем исследовании не включены в модель. Например, сердечная недостаточность. Она достоверно чаще встречалась у пациентов с ТФП по сравнению с пациентами без ФП как до, так и на фоне ТТ, но за счет того, что другие, более специфические для ТТ факторы сильнее влияли на прогнозирование ТФП, она не вошла в восемь наиболее важных предикторов. ИБС, сахарный диабет и инфаркт миокарда в анамнезе, также входящие во многие прогностические модели нетиреотоксической ФП, не были статистически значимо ассоциированы с ТФП в настоящем исследовании. Таким образом, алгоритмы прогнозирования нетиреотоксической ФП и ФП, развивающейся на фоне ТТ, должны быть отдельными.

Тем не менее, некоторые входные переменные нашей модели и инструментов прогнозирования нетиреотоксической ФП совпадают. Это наиболее универсальные факторы риска, такие как пол, возраст и наличие артериальной гипертензии. Хотя, складывается представление, что при ТФП эти факторы имеют менее значимое влияние на прогноз по сравнению с более специфическими для ТФП факторами – длительностью ТТ и ЧСС.

Кроме того, в разработанную нами модель прогнозирования ТФП вошел параметр наджелудочковая эктопическая активность, для получения информации о котором предпочтительно проведение ХМ ЭКГ. Безусловно, это усложняет сбор данных для расчета риска ТФП. Однако, учитывая, что наджелудочковая эктопическая активность является самым значимым фактором риска ТФП, целесообразно рекомендовать выполнение ХМ ЭКГ всем пациентам с ТТ.

#### **4.5 Течение тиреотоксической фибрилляции предсердий и факторы, ассоциированные с более тяжелым течением**

Соотношение частоты типов ФП при ТТ по данным литературы сильно разнится. Согласно результатам одних исследований [168, 99, 68] и по мнению авторов двух крупных обзоров [122, 54] при ТТ преобладает персистирующий тип ФП, по данным других работ – пароксизмальный [8, 196]. В настоящем исследовании чаще имела место персистирующая ФП: у 58,6% пациентов, тогда как пароксизмальная – у 41,4%. Противоречивость результатов проведенных исследований может быть связана с разницей исследуемых выборок по длительности ТТ и ФП. Первоначально ФП всегда носит пароксизмальный характер с последующим возможным переходом в постоянную форму при прогрессировании гипертиреоза [26]. В настоящем исследовании у большинства пациентов длительность ТТ была большой, поэтому и преобладала персистирующая ФП. Кроме того, безусловно, важное значение имеет

различие в методиках мониторинга ритма: в настоящее время доказано, что большую долю пациентов с ФП составляют лица с бессимптомной пароксизмальной формой, которая часто остается не выявленной [76].

Анализ других параметров, характеризующих тяжесть ФП, показал, что исследуемая выборка отличалась достаточно тяжелым течением ФП: у половины пациентов имела место сердечная недостаточность III-IV ф.к. на фоне ФП и серьезные или инвалидизирующие симптомы ФП по шкале EHRA, у трети – фракция выброса (Симпсон) была менее 50%, и у 63% ЧСЖ была более 90 уд/мин. Также с тяжестью течения ТФП были ассоциированы некоторые изменения на ЭХОКГ: в группах тяжелого течения ФП (персистирующий тип, III-IV ф.к. СН, ФВ (Симпсон) <50%, EHRA 3-4, ЧСС $\geq$ 90 уд/мин.) ИММ ЛЖ, диаметр ЛП и давление в легочной артерии были выше.

При анализе литературы не было обнаружено исследований, в которых приводилось описание вышеперечисленных характеристик течения ТФП, на наш взгляд, характеризующих тяжесть ФП. Однако наши данные по частоте тяжелой ТФП нельзя экстраполировать на всех пациентов с ТФП, так как большая часть участников настоящего исследования – госпитализированные в отделения эндокринологии или кардиологии пациенты с тяжелым течением тиреотоксикоза или его осложнений.

Оценка потенциальных предикторов тяжести течения ТФП показала, что единственным фактором, статистически значимо ассоциированным с более тяжелым течением ТФП в настоящем исследовании, был мужской пол. Пациентов мужского пола было больше во всех группах, характеризующих тяжелое течение ТФП, кроме ЧСС $\geq$ 90 уд/мин. Длительность тиреотоксикоза и уровни тиреоидных гормонов, как в исследовании Берестенниковой, где изучалось влияние факторов только на тип ТФП [8], так же как и другие изучаемые клинико-анамнестические параметры, не были ассоциированы с тяжестью ТФП.

#### **4.7 Исходы тиреотоксической фибрилляции предсердий**

Частота спонтанного восстановления синусового ритма после достижения эутиреоза в настоящем исследовании гораздо ниже, чем по данным большинства других работ: 24,3% в сравнении с 40-60% [196, 159, 218, 226]. Возможно, различия связаны с большой длительностью ТТ в исследуемой выборке: медиана 35 мес. По данным А.Ю. Бабенко при длительности ТТ более 20 месяцев частота спонтанного восстановления синусового ритма 22,6%, в то время как при длительности ТТ менее 20 месяцев – 50% [3].

Факторами, ассоциированными с отсутствием спонтанного восстановления ритма, по данным настоящего исследования являются большой диаметр ЛЖ и большой размер ЛП,

тяжелая СН III-IV ф.к., фракция выброса <50% и персистирующий тип ФП. Эти данные отчасти согласуются с результатами других исследований: увеличение ЛП [218, 115], гипертрофия ЛЖ [3] и сердечная недостаточность [190] уже были описаны как предикторы сохранения ТФП после достижения эутиреоза. Однако такие факторы риска как возраст [226, 159, 176, 190], длительность ТТ и ФП [226, 159], описанные в литературе, не были ассоциированы с вероятностью восстановления синусового ритма в настоящей работе.

Частота рецидивов ФП после восстановления синусового ритма с помощью кардиоверсии или радиочастотной абляции в настоящем исследовании была такой же или меньшей, чем по данным литературы. Однако следует отметить, что период наблюдения во всех исследованиях сильно различался. По результатам настоящей работы рецидив произошел в 33% случаев (минимальный период наблюдения 1 год, средний – не рассчитывался), по данным С. W. Siu и соавт. – 59% (наблюдение 2 года) [199], по данным японских исследователей – 32,7%, 43,3% и 52,4% через в среднем 6,6, 10 и 14 лет, соответственно [158, 196].

Частота тромбоэмболических осложнений в исследуемой группе пациентов с ТФП составила 21% - меньше, чем по данным исследований 1970-80-х гг. (24-40% по данным R. W. Yuen и соавт. и S. Var-Sela и соавт.), однако больше, чем в недавнем исследовании Y.C. Lin и соавт., в которое, правда, были включены все пациенты с ФП и гипертиреозом в анамнезе, а не только с ТПФ [225, 48, 143]. Развитие ишемических инсультов/ТИА на фоне ТФП было зафиксировано у 7,6% пациентов, что согласуется с результатами некоторых исследователей: частота цереброваскулярных событий на фоне ТФП варьирует по данным литературы от 7,8 до 13% [176, 199, 68, 218]. Факторами, ассоциированными с тромбоэмболическими осложнениями в настоящем исследовании, были: большая длительность самой ФП (что закономерно, так как больше времени для развития события, соответственно, больше его вероятность), а также большой диаметр ЛП. Дилатация ЛП является известным фактором риска тромбоэмболии на фоне нетиреотоксической ФП [107]. И результаты настоящего исследования показывают, что для ТФП это также справедливо. Однако мы не обнаружили ассоциации с факторами, включенными в шкалу расчета риска инсульта для нетиреотоксической ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Отмечалось лишь статистически незначимое преобладание пациентов с сердечной недостаточностью в группе с тромбоэмболиями. Также в настоящем исследовании и по данным R. W. M. Yuen и соавт. [225] не было выявлено ассоциации тромбоэмболических событий с возрастом, хотя во многих исследованиях по ТФП зафиксировано увеличение их числа с возрастом [176, 68, 218, 72]. Следует отметить, что ранее проводилась попытка применения шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для расчета риска инсульта у пациентов с ТФП: результаты исследования показали низкую прогностическую ценность шкалы [72]. Поэтому можно сделать

предположение, что для предсказания риска инсульта, и, вероятно, других тромбоэмболических событий при ТФП, необходимы отличные от таковых при нетиреотоксической ФП инструменты, так как многие предикторы отличаются. Примером может служить женский пол, ассоциированный с повышением риска инсульта при нетиреотоксической ФП, но не при ТФП, что было продемонстрировано, как в настоящей, так и в других работах по ТФП [176, 218, 72].

#### 4.7 Ограничения исследования

Одним из основных ограничений настоящего исследования является его ретроспективный характер, который повышает вероятность систематических ошибок, связанных с оценкой прошедших событий, и снижает точность установления временной последовательности событий. Вторым ограничением является небольшой размер выборки для генетических исследований и выборки, на которой проводилась оценка ХМ ЭКГ. Кроме того, участники исследования были набраны только из двух организаций здравоохранения, что снижает репрезентативность выборки. Характеристики предсказательной способности модели могут быть ниже на других когортах пациентов. Поэтому необходимо проведение новых исследований для тестирования настоящего инструмента предсказания риска ТФП, в которые будут включены различные по тяжести и длительности тиреотоксикоза пациенты. Следует отметить, что новые предикторы ТФП, описанные в настоящем исследовании, поскольку нет других работ, проверяющих их прогностическую ценность, также нуждаются в подтверждении. Например, длительность ТТ – одного из ключевых предикторов ТФП – далеко не всегда удается определить с высокой точностью в ретроспективном исследовании.

Следующим ограничением является тот факт, что в модель входит переменная, для оценки которой оптимальным является наличие у пациента данных ХМ ЭКГ. Это усложняет сбор информации, необходимой для расчета риска ТФП. Другое ограничение касается сбора информации о нарушениях ритма. ХМ ЭКГ, проводимое в дебюте гипертиреоза всем участникам исследования, было бы наиболее подходящим методом выявления нарушений ритма. В нашем исследовании сбор данных осуществлялся ретроспективно по данным анамнеза, результатов ЭКГ и/или ХМ ЭКГ, проводившихся в различные временные интервалы (но на фоне ТТ и до развития ФП), и не всем участникам. Также в настоящем исследовании не проводилась оценка антигипертензивной терапии, которую получали пациенты с АГ, что было бы интересно, так как АГ является одним из значимых предикторов ТФП. И наконец, наша модель прогнозирования была разработана без определения периода, на который рассчитан прогноз. Это делает модель менее удобной для практического использования, так как для

разработки профилактических мероприятий оптимально наличие информации о вероятных сроках наступления события.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что для прогнозирования ТФП необходимы отличные от нетиреотоксической ФП инструменты, так как многие факторы риска отличаются. Например, в число наиболее значимых для прогноза ТФП входят факторы, характеризующие течение тиреотоксикоза, такие, как его длительность, количество рецидивов. Также одним из наиболее значимых факторов риска ТФП является наличие наджелудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза, в связи с чем крайне важным представляется выполнение ХМ ЭКГ всем пациентам с тиреотоксикозом.

Предложенная в настоящем исследовании модель предикции ТФП после валидации на более широких выборках пациентов может быть использована на практике. Для расчета риска ТФП с помощью модели требуется информация о нарушениях ритма и ЧСС на фоне тиреотоксикоза, то есть необходимо иметь данные ЭКГ или (предпочтительнее) ХМ ЭКГ, все остальные данные не требуют дополнительных специальных исследований: пол, возраст, длительность и количество рецидивов тиреотоксикоза, наличие/отсутствие АГ и пульсурежающей терапии на фоне тиреотоксикоза. Мужской пол дополнительно был ассоциирован с более тяжелым течением ТФП в настоящем исследовании, что делает целесообразным акцентирование особого внимания на пациентов высокого риска развития ТФП мужского пола. Выявление пациентов с высоким риском развития ТФП необходимо, так как тактика ведения этих пациентов должна отличаться от пациентов с более низкой вероятностью развития ФП. С целью снижения частоты развития ФП при тиреотоксикозе, при наличии у пациента высокого риска ТФП необходимы: коррекция модифицируемых факторов риска, более частые визиты к врачу, более частый контроль ЭКГ и тиреоидного статуса.

Кроме того, в настоящем исследовании выявлена ассоциация ТФП с двумя однонуклеотидными полиморфизмами локуса 4q25: rs10033464 и rs2200733. Однако рутинное определение генотипа по данным полиморфизмам для оценки риска ТФП у пациентов с тиреотоксикозом не целесообразно, так как это не увеличивает точность предсказания при увеличении сложности и стоимости обследования пациента.

Также в результате настоящего исследования выявлены факторы, ассоциированные с отсутствием спонтанного восстановления синусового ритма после достижения эутиреоза (большой диаметр ЛЖ, большой объем левого предсердия) и с риском тромбоэмболических осложнений на фоне ФП (большой диаметр левого предсердия). Эти результаты также могут быть применены на практике: целесообразно рекомендовать более раннее проведение попытки

восстановления синусового ритма пациентам с низкой вероятностью спонтанного восстановления ритма и высоким риском тромбоэмболии на фоне ФП.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами риска тиреотоксической фибрилляции предсердий являются: возраст старше 43 лет, мужской пол, длительность манифестного тиреотоксикоза >10 месяцев, наличие рецидива/рецидивов тиреотоксикоза, длительность субклинического тиреотоксикоза >1 года, курение до и/или на фоне тиреотоксикоза, наличие артериальной гипертензии и сердечной недостаточности как до, так и на фоне тиреотоксикоза, наличие наджелудочковой и желудочковой эктопической активности на фоне тиреотоксикоза, для женщин – индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Независимыми предикторами тиреотоксической фибрилляции предсердий являются: наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, артериальная гипертензия до тиреотоксикоза и длительность манифестного тиреотоксикоза >10 месяцев.

2. Установлено наличие ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs10033464 и rs2200733 хромосомы 4q25 с тиреотоксической фибрилляцией предсердий. Генотип ТТ обоих полиморфизмов достоверно чаще встречался у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с группой без нее: 7,4% vs 0,8%,  $p=0,038$  (rs10033464) и 17,9% vs 0,8%,  $p<0,001$  (rs2200733). По данным регрессионного анализа данные полиморфные маркеры не вносят значимого вклада в прогнозирование тиреотоксической фибрилляции предсердий. Поэтому, учитывая повышение стоимости и сложности обследования за счет молекулярно-генетического исследования, включение данных полиморфизмов в модель предикции тиреотоксической фибрилляции предсердий нецелесообразно. Однонуклеотидные полиморфизмы гена  $\beta$ 1-адренорецептора (rs1801252, rs1801253) и гена  $\beta$ -субъединицы калиевого канала миокарда (rs1805127) не были ассоциированы с тиреотоксической фибрилляцией предсердий.

3. На основании наличия данных о восьми параметрах (представлены в порядке убывания значимости для прогноза): наджелудочковая эктопическая активность на фоне тиреотоксикоза, длительность манифестного тиреотоксикоза, возраст, частота сердечных сокращений и артериальная гипертензия на фоне тиреотоксикоза, количество рецидивов тиреотоксикоза, пол, пульс-урежающая терапия на фоне тиреотоксикоза, возможно предсказание риска тиреотоксической фибрилляции предсердий с использованием модели, разработанной с помощью алгоритма машинного обучения экстремальный градиентный бустинг. Модель дает 85% правильных ответов, обладает 79% точностью и 73% чувствительностью.

4. Фактором риска тяжелого течения тиреотоксической фибрилляции предсердий (персистирующий тип, симптомы 3-4 по шкале EHRA, сердечная недостаточность III-IV

функционального класса, фракция выброса (Симпсон) <50% на фоне фибрилляции предсердий) является мужской пол.

5. Независимыми предикторами отсутствия спонтанного восстановления синусового ритма после купирования тиреотоксикоза являются: конечно-диастолический диаметр левого желудочка >51 мм и наличие дилатации левого предсердия (диаметр >38 мм), а предиктором развития тромбоэмболических событий на фоне тиреотоксической фибрилляции предсердий является диаметр левого предсердия >43 мм.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий целесообразно учитывать следующие параметры: возраст и пол пациента, длительность и количество рецидивов тиреотоксикоза, частоту сердечных сокращений, наличие/отсутствие наджелудочковой эктопической активности, артериальной гипертензии и проведение пульс-урежающей терапии (терапии бета-блокаторами) на фоне тиреотоксикоза.

2. Всем пациентам с гипертиреозом предпочтительно выполнять холтеровское мониторирование электрокардиограммы с целью максимально точной оценки риска тиреотоксической фибрилляции предсердий (выявления наджелудочковой эктопической активности) и выявления бессимптомной фибрилляции предсердий.

3. В рамках профилактики развития тиреотоксической фибрилляции предсердий всем пациентам с гипертиреозом необходим регулярный контроль артериального давления. При наличии артериальной гипертензии показано незамедлительное назначение адекватной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня артериального давления.

4. При ведении пациентов высокого риска развития фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза, особенно, мужского пола (фактор риска тяжелого течения тиреотоксической фибрилляции предсердий) следует назначать более частые визиты к врачу, более частый контроль электрокардиограммы и тиреоидного статуса, акцентировать внимание на коррекции модифицируемых факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий (высокая частота сердечных сокращений, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение у женщин), назначать пульс-урежающую терапию бета-блокаторами и проводить титрацию дозы тиреостатического препарата для достижения нормальных значений не только тиреоидных гормонов, но и тиреотропного гормона.

5. Пациентам с персистирующей тиреотоксической фибрилляцией предсердий, дилатацией левого предсердия (диаметр  $>38$  мм) и конечно-диастолическим размером левого желудочка  $>51$  мм, в случае наличия показаний и отсутствия противопоказаний к восстановлению синусового ритма, выполнять попытку восстановления ритма сразу после достижения эутиреоза, а не спустя три месяца, так как вероятность спонтанного восстановления синусового ритма у этих пациентов крайне мала, а риск тромбоэмболических осложнений, учитывая дилатацию левого предсердия, высокий.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании предложена модель прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий, обладающая приемлемыми характеристиками качества классификации, а также идентифицированы ранее не описанные в литературе предикторы тиреотоксической фибрилляции предсердий. Учитывая достаточно «узкий» профиль участников исследования (генез тиреотоксикоза у подавляющего большинства пациентов – болезнь Грейвса, большой процент участников с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и компонентами метаболического синдрома), обусловленный тем фактом, что набор проводился в двух организациях здравоохранения, разработанный инструмент предикции нуждается в валидации на более обширной и разнообразной выборке пациентов.

После проверки на более широких выборках пациентов будет возможно внедрение инструмента прогнозирования тиреотоксической фибрилляции предсердий в практическую работу врачей. Это необходимо для осведомления пациентов о наличии у них риска фибрилляции предсердий с целью повышения приверженности к лечению, для коррекции модифицируемых факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий, и в отдельных случаях – для более раннего радикального лечения тиреотоксикоза у пациентов высокого риска.

Ассоциацию впервые описанных в настоящей работе факторов риска тиреотоксической фибрилляции предсердий также необходимо подтверждать в ходе дальнейших исследований. Например, представляет собой интерес изучение на выборках большего объема ассоциации тиреотоксической фибрилляции предсердий с полиморфизмами локуса 4q25 и с нарушениями ритма, предшествующими тиреотоксической фибрилляции предсердий, посредством оценки Холетровских мониторов электрокардиограммы у пациентов с тиреотоксикозом.

Полученные данные позволят расширить представление о патогенезе тиреотоксической фибрилляции предсердий, и в перспективе помогут врачам дифференцированно подходить к тактике лечения пациентов с тиреотоксикозом, реализуя персонализированный подход в ведении пациентов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- AUROC – площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC-кривой) (Area Under the receiver operating characteristic curve)
- dNTP – дезоксинуклеозидтрифосфаты (deoxyribonucleotide triphosphate)
- EHRA – шкала тяжести симптомов фибрилляции предсердий Европейской Ассоциации Ритма Сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation)
- GG генотип – последовательность нуклеиновых оснований гуанин-гуанин
- GWAS – исследования полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies)
- Me (Q1; Q3) – медиана (первый квартиль; третий квартиль)
- PDP – график частичной зависимости (Partial Dependence Plot)
- PITX2 – бикоидный гомеодоменный фактор транскрипции 2 (Paired-like homeodomain transcription factor 2)
- ROC – рабочая характеристика приемника (receiver operating characteristic)
- SHAP – метода значений Шепли (SHapley Additive exPlanation)
- TT генотип – последовательность нуклеиновых оснований тимин-тимин
- $\beta$ 1-АР – бета-1-адренорецептор(ы)
- $\beta$ -АР – бета-адренорецептор(ы)
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДФ – дискриминантная функция
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- ЖЭА – желудочковая эктопическая активность
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИО ЛП – индекс объема левого предсердия
- КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛР – логистическая регрессия

НЖТ – наджелудочковая тахикардия

НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

НЖЭА – наджелудочковая эктопическая активность

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ОШ (95% ДИ) – отношения шансов с 95% доверительным интервалом

ПВГРИ – превышение верхней границы референсного интервала

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СС генотип – последовательность нуклеиновых оснований цитозин-цитозин

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТТ – тиреотоксикоз

ТТГ – тиреотропный гормон

ТФП – тиреотоксическая фибрилляция предсердий

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХС – общий холестерин

ЧСЖ – частота сокращений желудочков

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭГБ – экстремальный градиентный бустинг

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХОКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аракелян, М.Г. Клинические рекомендации 2020. Фибрилляция и трепетание предсердий / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 190-260.
2. Бабенко, А. Ю. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести: оптимизация подходов к терапии / А. Ю. Бабенко //Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 8 (64). – С. 65-78.
3. Бабенко, А. Ю. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести. Оптимизация подходов к терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05, 14.01.02/ Бабенко Алина Юрьевна. – СПб., 2013. – 33 с.
4. Бабенко, А. Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития / А. Ю. Бабенко //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 49-59.
5. Бабенко, А. Ю. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе–детерминанты развития и сохранения / А. Ю. Бабенко, Е. Н. Гринева, В. Н. Солнцев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 29-37.
6. База данных однонуклеотидных полиморфизмов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
7. Барбараш, О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 201-250.
8. Берестенникова, Л. Н. Предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий / Л. Н. Берестенникова, Г. А. Чумакова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 63-67.
9. Бокерия, Л.А. Электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий / Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, А. Г. Филатов [и др.] // Анналы аритмологии. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 43-49.
10. Бокерия, Л. А. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, С. В. Попов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 5. – С. 223-268.
11. Гельцер, Б. И. Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / Б. И.

Гельцер, К. И. Шахгельдян, В. Ю. Рублев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 40-47.

12. Голухова, Е. З. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий / Е. З. Голухова, А. З. Жолбаева, М. Г. Аракелян // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 4. – С. 245-252.

13. Гусев, А. В. Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения / А. В. Гусев, Д. В. Гаврилов, Р. Э. Новицкий // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 12. – С. 171-180.

14. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 24, № 1S. – С. 1-148.

15. Дедов, И. И. Клинические междисциплинарные рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5-99.

16. Карась, А. С. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы) / А. С. Карась, А. Г. Обрезан // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – № 4. – С. 28-35.

17. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149-218.

18. Кодиров, С. А. Суперсемейство потенциал-зависимых К-каналов: структура, функции и патология / С. А. Кодиров, В. Л. Журавлев, Т.А. Сафонова [и др.] // Цитология. – 2010. – Т. 52. – № 9. – С. 697-714.

19. Колесников, В. Н. Прогнозирование фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда: проспективное сравнительное исследование / В. Н. Колесников, О. И. Боева, А. С. Иваненко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 4 (36). – С. 320-325.

20. Лебедев, Д. С. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Н. М. Неминуший [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 128-189.

21. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3-40.

22. Паспорт национального проекта “Здравоохранение”, (утв. Президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24,12,2018 №16) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http:// consultant.ru](http://consultant.ru) (19 Aug 2019).

23. Подзолков, В. И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 90-94.

24. Смирнов, А. В. Клинические национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е.М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.

25. Тавровская, Т. В. Фибрилляция предсердий и тиреотоксикоз / Т. В. Тавровская, Т. Б. Моргунова, А. В. Тимофеев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 59-80.

26. Тарбеева, Н.С. Функциональные и структурные изменения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии и качество жизни больных: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Тарбеева Наталья Сергеевна. – Пермь, 2015. – 194 с.

27. Терещенко, С. Н. Клинические рекомендации 2020. Хроническая сердечная недостаточность / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 311-374.

28. Трошина, Е.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом / Трошина Е.А, Свириденко Н.Ю., И.М. Беловалова [и др.] // Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – 2021. – 30 с.

29. Шахгельдян, К. И. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования /, В. Ю. Рублев, Б. И. Гельцер [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 128-136.

30. Шляхто, Е. В. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартау, С. В. Виллевалде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 69-82.

31. Шульгина, В. Ю. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз / В. Ю. Шульгина, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 21-30.

32. Шульгина, В. Ю. Факторы риска тиреотоксической кардиомиопатии / В. Ю. Шульгина, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 22-25.

33. Шульгина, В.Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03, 14.01.02/ Шульгина Вероника Юрьевна. – М., 2007. – 33 с.
34. Шульман, В. А. Генетические аспекты фибрилляции предсердий / В. А. Шульман, С. Ю. Никулина, О. О. Исаченко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2006. – № 46. – С. 57-60.
35. Шульман, В. А. Первое российское исследование ассоциации полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с развитием изолированной фибрилляции предсердий / В. А. Шульман, С. Ю. Никулина, Н. В. Аксютин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10 (138). – С. 28-31.
36. Aguirre, L. A. Long-range regulatory interactions at the 4q25 atrial fibrillation risk locus involve PITX2c and ENPEP / L. A. Aguirre, M. E. Alonso, C. Badía-Careaga [et al.] // BMC biology. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 1-13.
37. Alonso, A. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / A. Alonso, B. P. Krijthe, T. Aspelund [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. e000102.
38. Altshuler, D. Genetic mapping in human disease / D. Altshuler, M. J. Daly, E. S. Lander // Science. – 2008. – Vol. 322, № 5903. – P. 881-888.
39. Aminorroaya, A. Iodine repletion, thyrotoxicosis and atrial fibrillation in Isfahan, Iran / A. Aminorroaya, S. Rohani, G. Sattari [et al.] // Annals of Saudi Medicine. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 13-17.
40. Anakwue, R. C. Congestive heart failure in subjects with thyrotoxicosis in a black community / R. C. Anakwue, B. J. C. Onwubere, B. C. Anisiuba [et al.] // Vascular health and risk management. – 2010. – Vol. 6. – P. 473-477.
41. Anselmi, C. V. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population / C. V. Anselmi, V. Novelli, R. Roncarati [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94. – № 11. – P. 1394-1396.
42. Aras, D. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism / D. Aras, O. Maden, O. Ozdemir [et al.] // International journal of cardiology. – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 59-64.
43. Ari, H. Short-term outcome of early electrical cardioversion for atrial fibrillation in hyperthyroid versus euthyroid patients / H. Ari, M. Gürdoğan, E. Erdogan [et al.] // Cardiology Journal. – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 53-60.
44. Aronson, D. Risk score for prediction of 10-year atrial fibrillation: a community-based study / D. Aronson, V. Shalev, R. Katz [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2018. – Vol. 118, № 09. – P. 1556-1563.

45. Auer, J. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation / J. Auer, P. Scheibner, T. Mische [et al.] // *American heart journal*. – 2001. – Vol. 142, № 5. – P. 838-842.
46. Babenko, A. Thr92Ala polymorphism of human type 2 deiodinase gene (hD2) affects the development of Graves' disease, treatment efficiency, and rate of remission / A. Babenko, D. Popkova, O. Freylihman [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2012. – Vol. 2012. [doi.org/10.1155/2012/340542](https://doi.org/10.1155/2012/340542)
47. Babenko, A. Y. Cardiovascular disorders in thyrotoxicosis of various origins: optimization of treatment approaches / A. Y. Babenko // *International journal of endocrinology*. – 2014. – Vol. 68, № 8. – P. 65-78.
48. Bar-Sela, S. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation / S. Bar-Sela, M. Ehrenfeld, M. Eliakim // *Archives of internal medicine*. – 1981. – Vol. 141, № 9. – P. 1191-1192.
49. Bartalena, L. 2018 European Thyroid Association guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction / L. Bartalena, F. Bogazzi, L. Chiovato [et al.] // *European thyroid journal*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 55-66.
50. Bartalena, L. Graves' Disease: Complications / L. Bartalena, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce // *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2018. PMID: 25905406.
51. Bartlett, J. M. Extraction of DNA from whole blood / J. M. Bartlett, A. White // *PCR protocols*. – Humana Press. – 2003. – P. 29-31.
52. Bayliss, R. I. S. Urinary excretion of free catecholamines in graves'disease / R. I. S. Bayliss, O. M. Edwards // *Journal of Endocrinology*. – 1971. – Vol. 49, № 1. – P. 167-173.
53. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, № 10. – P. 946-952.
54. Biondi, B. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism / B. Biondi, G. J. Kahaly // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. 431-443.
55. Biondi, B. Effects of thyroid hormone on cardiac function-the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism / B. Biondi, E. A. Palmieri, G. Lombardi [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87, № 3. – P. 968-974.
56. Biondi, B. Heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167, № 5. – P. 609-18.
57. Biondi, B. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? / B. Biondi // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167, № 3. – P. 295.
58. Blum, S. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression / S. Blum, S. Aeschbacher, P. Meyre [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 502-510.

59. Borjesson, M. A novel polymorphism in the gene coding for the  $\beta$ 1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure / M. Borjesson, Y. Magnusson, A. Hjalmarson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol. 21. – P. 1853–1858.
60. Brandt, F. A. Critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality / F. A. Brandt, A. Green, L. Hegedüs, T. H. Brix // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – Vol. 165, № 4. – P. 491-497.
61. Bruere, H. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation / H. Bruere, L. Fauchier, A. B. Brunet [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 128, № 1. – P. 30-37.
62. Brunner, K. J. Clinical predictors of risk for atrial fibrillation: implications for diagnosis and monitoring / K. J. Brunner, T. J. Bunch, C. M. Mullin [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 2014. – Vol. 89, № 11. – P. 1498-1505.
63. Burggraaf, J. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism / J. Burggraaf, J. H. M. Tulen, S. Lalezari [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. – 2001. – Vol. 281, № 1. – P. E190-E195. [doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.1.E190](https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.1.E190)
64. Cacciatori, V. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism / V. Cacciatori, F. Bellavere, A. Pezzarossa [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1996. – Vol. 81, № 8. – P. 2828-2835.
65. Cappola, A. R. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults / A. R. Cappola, L. P. Fried, A. M. Arnold [et al.] // *Jama*. – 2006. – Vol. 295, № 9. – P. 1033-1041.
66. Castano-Amores, C. Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response / C. Castaño-Amores, X. Díaz-Villamarín, A. M. Pérez-Gutiérrez // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 142, P. 112069.
67. Chamberlain, A. M. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study) / A. M. Chamberlain, S. K. Agarwal, A. R. Folsom [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 85-91.
68. Chan, P. H. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation / P. H. Chan, J. Hai, C. Y. Yeung [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 476-482.
69. Chang, H. Y. Short term effects of triiodothyronine on rat heart adrenoceptors / H. Y. Chang, G. Kunos // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1981. – Vol. 100, № 1. – P. 313-320.
70. Chen, Q. Effect of hyperthyroidism on the hypercoagulable state and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation / Q. Chen, Y. Yan, L. Zhang [et al.] // *Cardiology*. – 2014. – Vol. 127, № 3. – P. 176-182.

71. Chen, Y. C. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes / Y. C. Chen, S. A. Chen, Y. J. Chen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 366-372.
72. Chen, Z. C. Risk of ischaemic stroke in thyrotoxic atrial fibrillation / Z. C. Chen, N. C. Wu, C. L. Chang [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2019. – Vol. 91, № 4. – P. 561-570.
73. Choi, Y. H. Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism / Y. H. Choi, J. H. Chung, S. W. Bae [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 135-139.
74. Christophersen, I. E. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes / I. E. Christophersen, P. T. Ellinor // *Journal of human genetics*. – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 61-70.
75. Dekkers, O. M. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study / O. M. Dekkers, E. Horváth-Puhó, S. C. Cannegieter [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, № 1. – P. 1-9.
76. Dilaveris, P. E. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact / P. E. Dilaveris, H. L. Kennedy // *Clinical cardiology*. – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 413-418.
77. Dillmann, W. H. Cellular action of thyroid hormone on the heart / W. H. Dillmann // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12, № 6. – P. 447-452.
78. Ding, L. Incidence of atrial fibrillation and its risk prediction model based on a prospective urban Han Chinese cohort / L. Ding, J. Li, C. Wang [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2017. – Vol. 31, № 9. – P. 574-579.
79. Donatelli, M. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study / M. Donatelli, P. Assennato, V. Abbadib // *International journal of cardiology*. – 2003. – Vol. 90, № 2-3. – P. 159-164.
80. Ebana, Y. Clinical utility and functional analysis of variants in atrial fibrillation-associated locus 4q25 / Y. Ebana, K. Ozaki, L. Liu [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 366-373.
81. Ehrlich, J. R. Atrial fibrillation-associated minK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization / J. R. Ehrlich, S. Zicha, P. Coutu [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 520-528.
82. El-Menyar, A. Association of  $\beta$ -Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with Acute Coronary Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in an Arab Population / A. El-Menyar, N. M. Rizk, M. Asim [et al.] // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67, № 8. – P. 762-771.
83. Elshawi, R. On the interpretability of machine learning-based model for predicting hypertension / R. Elshawi, M. H. Al-Mallah, S. Sakr // *BMC medical informatics and decision making*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1-32.

84. Everett, B. M. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction / B. M. Everett, N. R. Cook, D. Conen [et al.] // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34, № 29. – P. 2243-2251.
85. Fatini, C. Analysis of minK and eNOS genes as candidate loci for predisposition to non-valvular atrial fibrillation / C. Fatini, E. Sticchi, M. Genuardi [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, № 14. – P. 1712-1718.
86. Feldman, A. M. Genetic variants are not associated with outcome in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: results of the Genetic Substudy of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trials / A. M. Feldman, L. She, D. M. McNamara [et al.] // *Cardiology*. – 2015. – Vol. 130, № 2. – P. 69-81.
87. Ferran, A. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies / A. Ferrán, J. M. Alegret, I. Subirana [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2014. – Vol. 67 № 10. – P. 822-829.
88. Forfar, J. C. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy / J. C. Forfar, A. L. Muir, S. A. Sawers, A. D. Toft // *New England Journal of Medicine*. – 1982. – Vol. 307, № 19. – P. 1165-1170.
89. Forfar, J. C. Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of “idiopathic” atrial fibrillation / J. C. Forfar, H. C. Miller, A. D. Toft // *The American journal of cardiology*. – 1979. – Vol. 44, № 1. – P. 9-12.
90. Franklyn, J. A. Thyrotoxicosis / J. A. Franklyn, K. Boelaert // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379 № 9821. – P. 1155-1166.
91. Friedman, J. H. Greedy function approximation: a gradient boosting machine / J. H. Friedman // *Annals of statistics*. – 2001. – P. 1189-1232.
92. Frost, L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Archives of internal medicine*. – 2004. – Vol. 164, № 15. – P. 1675-1678.
93. Gammage, M. D. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation / M. D. Gammage, J. V. Parle, R. L. Holder [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2007. – Vol. 167, № 9. – P. 928-934.
94. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550-1558.
95. Giesecke, P. Increased cardiovascular mortality and morbidity in patients treated for toxic nodular goiter compared to Graves' disease and nontoxic goiter / P. Giesecke, M. Rosenqvist, V. Frykman [et al.] // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27, № 7. – P. 878-885.

96. Gilligan, D. M. The management of atrial fibrillation / D. M Gilligan, K. A. Ellenbogen, A. E. Epstein // *The American journal of medicine.* – 1996. – Vol. 101, № 4. – P. 413-421.
97. Girard, A. Short-term variability of blood pressure and heart rate in hyperthyroidism / A. Girard, F. C. Hugues, C. Le Jeunne [et al.] // *Clinical Autonomic Research.* – 1998. – Vol. 8, № 3. – P. 181-186.
98. Gladstone, D. J. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial / D. J. Gladstone, P. M. Dorian, Spring [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, № 4. – P. 936-941.
99. Goldstein, S. A. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients with thyroid disease (from the ARISTOTLE Trial) / S. A. Goldstein, J. Green, K. Huber [et al.] // *The American journal of cardiology.* – 2019. – Vol. 124, № 9. – P. 1406-1412.
100. Grineva, E. Type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism impact on clinical course and myocardial remodeling in patients with Graves' disease / E. Grineva, A. Babenko, N. Vahrameeva [et al.] // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol. 8, № 16. – P. 2565-2569.
101. Gudbjartsson, D. F. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25 / D. F. Gudbjartsson, D. O. Arnar, A. Helgadóttir [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 448, № 7151. – P. 353-357.
102. Gurdogan, M. Predictors of atrial fibrillation recurrence in hyperthyroid and euthyroid patients / M. Gürdoğan, H. Ari, E. F. Tenekecioğlu [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* – 2016. – Vol. 106. – P. 84-91.
103. Hamada, R. Simple risk model and score for predicting of incident atrial fibrillation in Japanese / R. Hamada, S. Muto // *Journal of Cardiology.* – 2019. – Vol. 73, № 1. – P. 65-72.
104. He, J. Variant rs2200733 and rs10033464 on chromosome 4q25 are associated with increased risk of atrial fibrillation after catheter ablation: Evidence from a meta-analysis / J. He, W. Zhu, Y. Yu [et al.] // *Cardiology journal.* – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 628-638.
105. Hernando, V. U. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system / V. U. Hernando, M. S. Eliana // *Endocrinol Metab Syndr.* – 2015. – Vol. 4, № 166. – P. 2161-1017.
106. Hill, N. R. Predicting atrial fibrillation in primary care using machine learning / N. R. Hill, D. Ayoubkhani, P. McEwan [et al.] // *PloS one.* – 2019. – Vol. 14, № 11. – P. e0224582. doi.org/10.1371/journal.pone.0224582
107. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European heart journal.* – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373-498.

108. Hindricks, G. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery: Supplementary Data / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42. – P. 373-498.

109. Hoit, B. D. Effects of thyroid hormone on cardiac  $\beta$ -adrenergic responsiveness in conscious baboons / B. D. Hoit, S. F. Khoury, Y. Shao [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, № 2. – P. 592-598.

110. Hucker, W. J. Atrial fibrillation genetics: is there a practical clinical value now or in the future? / W. J. Hucker, H. Saini, S. A. Lubitz [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32, № 11. – P. 1300-1305.

111. Hulbert, A. J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective / A. J. Hulbert // *Biological Reviews*. – 2000. – Vol. 75, № 4. – P. 519-631.

112. Hulme, O. L. Development and validation of a prediction model for atrial fibrillation using electronic health records / O. L. Hulme, S. Khurshid, L. C. Weng [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 5, № 11. – P. 1331-1341.

113. Husser, D. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / D. Husser, V. Adams, C. Piorkowski [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 8. – P. 747-753.

114. Hygrel, T. Prognostic Implications of Supraventricular Arrhythmias / T. Hygrel, M. Stridh, L. Friberg [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 151, P. 57-63.

115. Iwasaki, T. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease / T. Iwasaki, M. Naka, K. Hiramatsu [et al.] // *Cardiology*. – 1989. – Vol. 76, № 1. – P. 10-17.

116. January, C. T. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014 / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 21. – P. e1-e76.

117. Jeff, J. M. Genetic variation in the  $\beta$ 1-adrenergic receptor is associated with the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery / J. M. Jeff, B. S. Donahue, K. Brown-Gentry [et al.] // *American heart journal*. – 2014. – Vol. 167, № 1. – P. 101-108. e1.

118. Jiang, Y. F. Association between KCNE1 G38S gene polymorphism and risk of atrial fibrillation: a PRISMA-compliant meta-analysis / Y. F. Jiang, M. Chen, N. N. Zhang [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 25. doi: 10.1097/MD.00000000000007253.

119. Kaab, S. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation / S. Kääb, D. Darbar, C. van Noord [et al.] // *European heart journal*. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 813-819.
120. Kahaly, G. J. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism / G. J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs [et al.] // *European thyroid journal*. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 167-186.
121. Kahaly, G. J. Stress echocardiography in hyperthyroidism / G. J. Kahaly, S. Wagner, J. Nieswandt [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – Vol. 84, № 7. – P. 2308-2313.
122. Kahaly, G. J. Thyroid hormone action in the heart / G. J. Kahaly, W. H. Dillmann // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 704-728.
123. Kim, Y. G. Premature ventricular contraction is associated with increased risk of atrial fibrillation: A nationwide population-based study / Y. G. Kim, K. D. Han, J. I. Choi [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1-8.
124. Klein, I. Thyroid disease and the heart / I. Klein, S. Danzi // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 15. – P. 1725-1735.
125. Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K. Ojamaa // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344, № 7. – P. 501-509.
126. Klein, I. Thyrotoxicosis and the heart / I. Klein, K. Ojamaa // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 1998. – Vol. 27, № 1. – P. 51-62.
127. Kokubo, Y. Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population—The Suita Study— / Y. Kokubo, M. Watanabe, A. Higashiyama [et al.] // *Circulation Journal*. – 2017. – Vol. 81, № 11. – P. 1580-1588.
128. Komiya, N. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism / N. Komiya, S. Isomoto, K. Nakao [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2002. – Vol. 56, № 1. – P. 39-44.
129. Lai, L. P. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation / L. P. Lai, M. J. Su, H. M. Yeh [et al.] // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 144, № 3. – P. 485-490.
130. Lang, R. M. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *European journal of echocardiography*. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79-108.
- 130a. Larsen, B. S. Excessive supraventricular ectopic activity and risk of incident atrial fibrillation in a consecutive population referred to ambulatory cardiac monitoring. / B. S. Larsen, M. Aplin, O. W. Nielsen [et al.] // *Heart Rhythm O2*. – 2021. – Vol. 2, № 3. – P. 231-238.

131. Lee, P. T. et al. High Burden of Premature Ventricular Complex Increases the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation / P. T. Lee, M. H. Huang, T.-C. Huang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. e027674.
132. Leineweber, K. Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / K. Leineweber, G. Heusch // *Br J Pharmacol*. – 2009. – Vol. 158, №1. – P. 61-69.
133. Levey, G. S. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism / G. S. Levey, I. Klein // *The American journal of medicine*. – 1990. – Vol. 88, № 6. – P. 642-646.
134. Levin, M. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta1-adrenergic receptor exhibits of constitutive activity and increased desensitization and down-regulation / M. Levin, S. Marullo, O. Muntaner [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – P. 30429-30435.
135. Li, D. L. A risk score for predicting atrial fibrillation in individuals with preclinical diastolic dysfunction: a retrospective study in a single large urban center in the United States / D. L. Li, R. Quispe, N. Madan [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1-8.
136. Li, Y. G. A simple clinical risk score (C2HEST) for predicting incident atrial fibrillation in Asian subjects: derivation in 471,446 Chinese subjects, with internal validation and external application in 451,199 Korean subjects / Y. G. Li, D. Pastori, A. Farcomeni [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, № 3. – P. 510-518.
137. Li, Y. Voltage-gated potassium channels: regulation by accessory subunits / Y. Li, S. Y. Um, T. V. McDonald // *The Neuroscientist*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 199-210.
138. Li, Z. G. Association of  $\beta$ -adrenergic receptor genes polymorphisms with incidence of subsequent cardiovascular events in Han Chinese patients with coronary artery disease / Z. G. Li, H. Wu, Y. L. Zhou [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2013. – Vol. 126, № 24. – P. 4679-4684.
139. Liggett, S. B. Increased fat and skeletal muscle beta-adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo in experimental human thyrotoxicosis / S. B. Liggett, S. D. Shah, P. E. Cryer // *The Journal of clinical investigation*. – 1989. – Vol. 83, № 3. – P. 803-809.
140. Lillevang-Johansen, M. Duration of hyperthyroidism and lack of sufficient treatment are associated with increased cardiovascular risk // M. Lillevang-Johansen, B. Abrahamsen, H. L. Jørgensen [et al.] // *Thyroid*. – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 332-340.
141. Lillevang-Johansen, M. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH / M. Lillevang-Johansen, B. Abrahamsen, H. L. Jørgensen [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 102, № 7. – P. 2301-2309.

142. Lin, H. C. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study / H. C. Lin, I. Y. Yang, J. H. Kang // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 10. – P. 2176-2181.
143. Lin, Y. S. Risk of Thromboembolism in Non-Valvular Atrial Fibrillation With or Without Clinical Hyperthyroidism / Y. S. Lin, H. Y. Tsai, C. Y. Lin [et al.] // *Global Heart*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 45.
144. Linker, D. T. Selective screening for atrial fibrillation using multivariable risk models / D. T. Linker, T. B. Murphy, A. H. Mokdad // *Heart*. – 2018. – Vol. 104., № 18. – P. 1492-1499.
145. Lip, G. Y. H. Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study) / G. Y. H. Lip, F. Skjøth, P. B. Nielsen [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 125, № 1. – P. 48-54.
146. Lloyd-Jones, D. M. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 9. – P. 1042-1046.
147. Lubitz, S. A. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25 / S. A. Lubitz, M. F. Sinner, K. L. Lunetta // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 10. – P. 976-984.
148. Mansen, A. Thyroid hormone receptor  $\alpha$  can control action potential duration in mouse ventricular myocytes through the KCNE1 ion channel subunit / A. Mansen, C. Tiselius, P. Sand [et al.] // *Acta physiologica*. – 2010. – V. 198, № 2. – P. 133-142.
149. Marcisz, C. Left ventricular mass in patients with hyperthyroidism / C. Marcisz, G. Jonderko, T. Wróblewski [et al.] // *Medical science monitor*. – 2006. – Vol. 12, № 11. – P. CR481-CR486.
150. Marini, C. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study / C. Marini, F. De Santis, S. Sacco [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 6. – P. 1115-1119.
151. Mason, D. A. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta  $\beta$ 1-adrenergic receptor / D. A. Mason, J. D. Moore, S. A. Green // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – Vol. 274. – P. 12670–12674.
152. Mercé, J. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study / J. Mercé, S. Ferrás, C. Oltra [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2005. – Vol. 118, № 2. – P. 126-131.
153. Metso, S. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism / S. Metso, A. Auvinen, J. Salmi [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2008. – Vol. 68, № 3. – P. 450-457.

154. Moliterno, D. Case report: coronary vasospasm—relation to the hyperthyroid state / D. Moliterno, C. R. DeBold, R. M. Robertson // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1992. – Vol. 304, № 1. – P. 38-42.
155. Monteregeggi, A. Signal-averaged P-wave duration and risk of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism / A. Monteregeggi, P. Marconi, I. Olivotto [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 1996. – Vol. 77, № 4. – P. 266-269.
156. Mourtzinis, G. Primary aldosteronism and thyroid disorders in atrial fibrillation: A Swedish nationwide case–control study / G. Mourtzinis, S. Adamsson Eryd, A. Rosengren [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 694-701.
157. Muthukumar, S. A prospective study on cardiovascular dysfunction in patients with hyperthyroidism and its reversal after surgical cure / S. Muthukumar, D. Sadacharan, K. Ravikumar [et al.] // *World journal of surgery*. – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 622-628.
158. Nakazawa, H. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation?. A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation / H. Nakazawa, D. A. Lythall, J. Noh // *European heart journal*. – 2000. – V. 21, № 4. – P. 327-333.
159. Nakazawa, H. K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state / H. K. Nakazawa, K. Sakurai, N. Hamada [et al.] // *The American journal of medicine*. – 1982. – Vol. 72, № 6. – P. 903-906.
160. Nascimento, B. C. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms associated with atrial fibrillation in systolic heart failure / B. C. Nascimento, S. B. Pereira, G. S. Ribeiro [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2012. – Vol. 98. – P. 384-389.
161. Nia, A. M. Beta1-adrenoceptor polymorphism predicts flecainide action in patients with atrial fibrillation / A. M. Nia, E. Caglayan, N. Gassanov [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – C. e11421. doi: 10,1371/journal.pone.0011421.
162. Nieminen, T. Effects of polymorphisms in  $\beta$ 1-adrenoceptor and  $\alpha$ -subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study / T. Nieminen, T. Lehtimäki, J. Laiho, J. [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2006. – Vol. 100, № 2. – P. 507-511.
163. Nortamo, S. Supraventricular premature beats and risk of new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease / S. Nortamo, T. V. Kenttä, O. Ukkola [et al.] // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2017. – Vol. 28, № 11. – P. 1269-1274
164. Nyirenda, M. J. Thyroid disease and increased cardiovascular risk / M. J. Nyirenda, D.N. Clark, A.R. Finlayson [et al.] // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 718-724.
165. Olesen, M. S. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years / M. S. Olesen, A. G. Holst, J. Jabbari [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 191-195.

166. Oliveros-Ruiz, L. Determinants of thyrotoxic cardiomyopathy recovery / L. Oliveros-Ruiz, M. Vallejo, L. F. Diez Canseco [et al.] // *BioMed research international*. – 2013. – Vol. 2013. doi:10.1155/2013/452709.

167. Olshausen, K. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism / K. Olshausen, S. Bischoff, G. Kahaly [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 1989. – Vol. 63, № 13. – P. 930-933.

168. Osman, F. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study / F. Osman, J. A. Franklyn, R. L. Holder // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 71-81.

169. Osman, F. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment / F. Osman, J. A. Franklyn, J. Daykin [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2004. – Vol. 94, № 4. – P. 465-469.

170. Ozcan, E. E. Tips for management of arrhythmias in endocrine disorders from an European Heart Rhythm Association position paper / E. E. Özcan, M. Dural, B. Görennek // *Anatolian Journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 241.

171. Palmieri, E. A. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of  $\beta_1$ -adrenergic blockade / E. A. Palmieri, S. Fazio, V. Palmieri [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2004. – Vol. 150, № 6. – P. 757-762.

172. Parvez, B. A common  $\beta_1$ -adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation / B. Parvez, N. Chopra, S. Rowan // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, № 1. – P. 49-56.

173. Peng, Y. Polymorphisms of the  $\beta_1$ -adrenergic receptor gene are associated with essential hypertension in Chinese / Y. Peng, H. Xue, L. Luo [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2009. – Vol. 47, № 10. – P. 1227-1231.

174. Perez-Serra, A. Update about atrial fibrillation genetics / A. Pérez-Serra, O. Campuzano, R. Brugada // *Current Opinion in Cardiology*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 246-252.

175. Pérez-Serra, A. Update about atrial fibrillation genetics / A. Pérez-Serra, O. Campuzano, R. Brugada // *Current opinion in cardiology*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 246-252.

176. Petersen, P. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation / P. Petersen, J. M. Hansen // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19, № 1. – P. 15-18.

177. PKahaly, G. J. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly / G. J. Kahaly, J. Nieswandt, S. Mohr-Kahaly // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8, № 12. – P. 1165-1169.

178. Petretta, M. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism / M. Petretta, D. Bonaduce, L. Spinelli [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2001. – Vol. 145, № 6. – P. 691-696.

179. Polikar, R. The thyroid and the heart / R. Polikar, A. G. Burger, U. Scherrer [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, № 5. – P. 1435-1441.
180. Poorthuis, M. H. F. Utility of risk prediction models to detect atrial fibrillation in screened participants/ M. H. F. Poorthuis, N. R. Jones, P. Sherliker [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 586-595.
181. Prystupa, A. Original article MinK gene polymorphism in the pathogenesis of lone atrial fibrillation / A. Prystupa, G. Dzida, W. Myśliński [et al.] // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2006. – Vol. 64, № 11. – P. 1205-1211.
182. Ranade, K. A polymorphism in the  $\beta 1$  adrenergic receptor is associated with resting heart rate / K. Ranade, E. Jorgenson, W. Sheu [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2002. – Vol. 70, № 4. – P. 935-942.
183. Rathz, D. A. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted Trafficking / D. A. Rathz, K. M. Brown, L. A. Kramer [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2002. –Vol. 39. –P.155-160.
184. Rau, T. Impact of the  $\beta 1$ -Adrenoceptor Arg389Gly Polymorphism on Heart-Rate Responses to Bisoprolol and Carvedilol in Heart-Failure Patients / T. Rau, H. D. Düngen, F. Edelmann [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 21-28.
185. Razvi, S. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases / S. Razvi, A. Jabbar, A. Pingitore [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 16. – P. 1781-1796.
186. RossDouglas, S. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis / S. RossDouglas, B. BurchHenry, S. CooperDavid [et al.] // *Thyroid*. – 2016. –Vol. 26, № 10. – P.1343-1421.
187. Ryodi, E. Cardiovascular morbidity and mortality after treatment of hyperthyroidism with either radioactive iodine or thyroidectomy / E. Ryödi, S. Metso, H. Huhtala [et al.] // *Thyroid*. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 1111-1120.
188. Ryodi, E. Cardiovascular morbidity and mortality in surgically treated hyperthyroidism—a nation-wide cohort study with a long-term follow-up / E. Ryödi, J. Salmi, P. Jaatinen [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2014. – Vol. 80, № 5. – P. 743-750.
189. Sakaguchi, Y. Acute effects of thyroid hormone on inward rectifier potassium channel currents in guinea pig ventricular myocytes / Y. Sakaguchi, G. Cui, L. Sen // *Endocrinology*. – 1996. – Vol. 137, № 11. – P. 4744-4751.
190. Sandler, G. The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: a review of 150 patients treated with  $^{131}\text{I}$  / G. Sandler, G. M. Wilson // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 1959. – Vol. 28, № 3. – P. 347-369.

191. Sawin, C. T. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons / C. T. Sawin, A. Geller, P. A. Wolf [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 331, № 19. – P. 1249-1252.
192. Scarneciu, C. C. Comparison of linear and non-linear regression analysis to determine Pulmonary Pressure in Hyperthyroidism / C. C. Scarneciu, L. Sangeorzan, H. Rus [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 111.
193. Schnabel, R. B. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R. B. Schnabel, L. M. Sullivan, D. Levy [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373, №. 9665. – P. 739-745.
194. Selmer, C. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study / C. Selmer, J. B. Olesen, M. L. Hansen [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, № 7. – P. 2372-2382.
195. Selmer, C. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study / C. Selmer, J. B. Olesen, L. M. Hansen [et al.] // *British Medical Journal*. – 2012. – Vol. 345. – P. e7895. doi:10.1136/bmj.e7895.
196. Shimizu, T. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation / T. Shimizu, S. Koide, J. Y. Noh [et al.] // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12, № 6. – P. 489-493.
197. Shin, D. G. Enlarged left atrium and decreased left atrial strain are associated with atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism irrespective of conventional risk factors / D. G. Shin, M. K. Kang, D. Han [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 38, № 3. – P. 613-620.
198. Shulman, V. A. Assessment of Association of rs2200733 SNP on Chromosome 4q25 with the Risk of the Development of Atrial Fibrillation in the Russian Population / V. A. Shulman, N. V. Aksyutina, E. E. Aldanova // *International Journal of Biomedicine*. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 280-283.
199. Siu, C. W. Comparison of atrial fibrillation recurrence rates after successful electrical cardioversion in patients with hyperthyroidism-induced versus non-hyperthyroidism-induced persistent atrial fibrillation / C. W. Siu, M. H. Jim, X. Zhang // *The American journal of cardiology*. – 2009. – Vol. 103. – № 4. – P. 540-543.
200. Siu, C. W. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study / C. W. Siu, X. H. Zhang, C. Yung [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 1736-1742.
201. Siu, C. W. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism / C. W. Siu, C. Y. Yeung, C. P. Lau [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 4. – C. 483-487.

202. Siu, C. W. Risk of ischemic stroke after new-onset atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism / C. W. Siu, V. Pong, X. Zhang // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 169-173.
203. Soh, M. C. Fatal thyrotoxic cardiomyopathy in a young man /M.C. Soh, M. Croxson // *British Medical Journal*. – 2008. – Vol. 337. doi:10,1136/bmj.a531.
204. Squizzato, A. Thyroid diseases and cerebrovascular disease / A. Squizzato, V. E. A. Gerdes, D. P. M. Brandjes [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 10. – P. 2302-2310.
205. Sun, D. Direct bilirubin level is an independent risk factor for atrial fibrillation in thyrotoxic patients receiving radioactive iodine therapy / D. Sun, W. Li, W. Zheng [et al.] // *Nuclear medicine communications*. – 2019. – Vol. 40, № 12. – P. 1289-1294.
206. Sun, Z. Q. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes / Z. Q. Sun, K. Ojamaa, T. Y. Nakamura [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 811-824.
207. Syeda, F. PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control / F. Syeda, P. Kirchhof, L. Fabritz // *The Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595, № 12. – P. 4019-4026.
208. Tada, H. Twelve–single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke / H. Tada, D. Shiffman, J. G. Smith [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 10. – P. 2856-2862.
209. Tanase, D. M. Risk assessment in the development of atrial fibrillation at patients with associate thyroid dysfunctions / D. M. Tanase, S. D. Ionescu, A. Ouatu [et al.] // *The Medical-Surgical Journal*. – 2013. – Vol. 117, № 3. – P. 623-629.
210. Toft, A. D. Thyroid disease and the heart / A. D. Toft, N. A. Boon // *Heart*. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 455-460.
211. Traube, E. Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism: review of the medical literature / E. Traube, N. L. Coplan N. L. // *Texas Heart Institute Journal*. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 225.
212. Tsang, T. S. M. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades / T. S. M. Tsang, G. W. Petty, M. E. Barnes [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 93-100.
213. Tsymbaliuk, I. Cardiovascular complications secondary to Graves' disease: a prospective study from Ukraine / I. Tsymbaliuk, D. Unukovych, N. Shvets [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0122388. doi:10,1371/journal.pone.0122388
214. Turan, E. Comparison of cardiac arrhythmia types between hyperthyroid patients with graves'disease and toxic nodular goiter / E. Turan, I. Can, Y. Turan, // *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 324.

215. Van Driest, S. L. Variants in ADRB1 and CYP2C9: association with response to atenolol and losartan in Marfan syndrome / S. L. Van Driest, L. A. Sleeper, B. D. Gelb [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2020. – Vol. 222. – P. 213-220. e5.
216. Williams, L. T. Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number / L. T. Williams, R. J. Lefkowitz, A. M. Watanabe [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1977. – Т. 252. – №. 8. – С. 2787-2789.
217. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22, № 8. – P. 983-988.
218. Wong, C. L. Thyrotoxic atrial fibrillation: Factors associated with persistence and risk of ischemic stroke / C. L. Wong, H. K. V. Tam, C. K. V. Fok [et al.] // *Journal of Thyroid Research*. – 2017. – Vol. 2017. doi:10.1155/2017/4259183.
219. World Health Organization Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. – World Health Organization, 2013. (resolution WHA66,10, 27 May 2013). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_R10-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf?ua=1)
220. Wustmann, K. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism / K. Wustmann, J. P. Kucera, A. Zanchi [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, № 6. – P. 2104-2108.
221. Yao, J. Association of KCNE1 genetic polymorphisms with atrial fibrillation in a Chinese Han population / J. Yao, Y. T. Ma, X. Xie [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 1343-1346.
222. Yazidi, M. Cardiothyreosis: Prevalence and risk factors / M. Yazidi, M. Chihaoui, H. Oueslati [et al.] // *Annales d'Endocrinologie*. – Elsevier Masson, 2019. – Vol. 80, № 4. – P. 211-215.
223. Yilmaz, A. Association of  $\beta$ -1 and  $\beta$ -2 adrenergic receptor gene polymorphisms with myocardial infarction / A. Yilmaz, M.G. Kaya, U. Merdanoglu, U. [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 237-243.
224. Yue, W. S. Hyperthyroidism-induced left ventricular diastolic dysfunction: implication in hyperthyroidism-related heart failure / W. S. Yue, B. H. Chong, X. H. Zhang [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2011. – Vol. 74, № 5. – P. 636-643.
225. Yuen, R. W. M. Embolism in thyrotoxic atrial fibrillation / R. W. M. Yuen, D. H. Gutteridge, P. L. Thompson [et al.] // *Medical Journal of Australia*. – 1979. – Vol. 1, № 13. – P. 630-631.
226. Zhou, Z. H. Risk factors for persistent atrial fibrillation following successful hyperthyroidism treatment with radioiodine therapy / Z. H. Zhou, L. L. Ma, L. X. Wang [et al.] // *Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 50, № 24. – P. 2947-2951.

227. Zuhur, S. S. Relationship among pulmonary hypertension, autoimmunity, thyroid hormones and dyspnea in patients with hyperthyroidism / S. S. Zuhur, D. Baykiz, S.P. Kara [et al.] // The American Journal of the Medical Sciences. – 2017. – Vol. 353, № 4. – P. 374-380.