

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)
(ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет))**

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Андрей Алексеевич Свистунов



2024г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Мингалимовой Альфии Рависовны на тему: «Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология

Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире проводят порядка 2 млн операций коронарного шунтирования (КШ). Стремительное развитие сердечно-сосудистой хирургии, совершенствование техники операций и способов защиты миокарда привело к внушительным результатам в виде увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарных артерий. Однако, несмотря на прогресс в кардиохирургии и внедрение новых методов профилактики, частота развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) не снижается на протяжении многих лет.

Согласно литературным данным, ФП является наиболее частым нарушением ритма сердца после кардиохирургических операций, развивающимся в 20-40% случаев в среднем на 2-4 сутки послеоперационного периода и имеющим серьезные негативные последствия как для отдельных пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Прогрессирование сердечной недостаточности, повышение риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, и как следствие – рост сердечно-сосудистой смертности напрямую ассоциированы с развитием послеоперационной ФП у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

Патогенез послеоперационной ФП – это многофакторный процесс, в основе которого лежат гемодинамические, структурные и электрофизиологические процессы в миокарде, хирургическая травма, системное воспаление, электролитные нарушения и наличие коморбидности у пациентов. Сопутствующая патология в виде сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, ФП в анамнезе, клапанной патологии сердца, сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) оказывает значительное влияние на повышение хирургического риска, тем самым повышая вероятность развития послеоперационной ФП. В то время как пациенты низкого хирургического риска составляют недостаточно изученную и наиболее уязвимую группу, поскольку они не рассматриваются в качестве лиц, требующих проведения профилактических мероприятий в отношении ФП.

Распространенность патологии и отсутствие единой тактики инструментально-лабораторного обследования стали причинами поиска новых подходов к оценке и прогнозированию вероятности развития послеоперационной ФП у пациентов низкого хирургического риска.

Изучению именно этих вопросов посвящена работа Мингалимовой А.Р., в связи с чем, актуальность и своевременность её диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Связь диссертационной работы с планами соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мингалимовой А.Р. выполнена в рамках реализации государственного задания «Оценка прогностической значимости биомаркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, их валидация и внедрение на популяционном и клиническом уровне» (гос. регистрация № АААА-А18-118041790096-0 от 17.04.2018г.).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Диссертационная работа Мингалимовой А.Р. имеет несомненное научное значение для развития знаний в области кардиологии, является актуальной, современной, и посвящена определению роли миокардиального фиброза и воспаления в развитии ФП после операции КШ.

Впервые в России определены 3 независимых предиктора ФП, зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ у пациентов без сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, ФП в анамнезе и сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.

Независимыми предикторами ФП стали: умеренная или выраженная степени интерстициального фиброза в ушке ПП, значение отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела (объем ЛП/ППТ) $\geq 34,4$ мл/м² и наличие структурного ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии.

На основании вышеописанных предикторов послеоперационной ФП автором разработаны 2 многофакторные регрессионные модели для определения риска регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ: модель №1 включает сочетание дооперационных показателей, таких как диагностированная концентрическая гипертрофия ЛЖ объем

ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м²; модель №2 включает все три предиктора ФП, в том числе, степень выраженности миокардиального фиброза в ушке ПП.

Следующим этапом автором произведено сравнение двух логистических моделей между собой, в результате которого отмечено, что модель с включением данных гистологического исследования обладает более высокой предсказательной ценностью в отношении отрицательного результата (84,7% vs 66,7% для модели без включения данных гистологического исследования), в связи с чем, степень миокардиального фиброза в ушке ПП играет важную роль в стратификации риска развития аритмии.

Выдающейся частью работы, которая ранее не проводилась в отечественной науке, стало изучение сывороточной концентрации белка внеклеточного матрикса – фибронектина и демонстрация ассоциации маркеров системного воспалительного процесса с послеоперационной ФП, свидетельствующие о том, что системное воспаление вносит важный вклад в развитие аритмии, ассоциированной с хирургическим вмешательством.

Научная новизна исследования сформулирована четко, соответствуют содержанию работы; актуальность выбранной темы обоснована.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики

Исследование, выполненное в рамках диссертационной работы Мингалимовой А.Р., имеет важное значение для практической кардиологии в области нарушений ритма и осложнений после кардиохирургических вмешательств.

Результаты исследования позволяют улучшить современное представление о роли биохимических, инструментальных и гистологических маркеров фиброза и воспаления в рамках стратификации риска развития ФП после плановой операции КШ. Основываясь на полученных данных, предложены новые подходы к обследованию и ведению пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Установленные ассоциации структурного ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии, дилатации ЛП и степени выраженности миокардиального фиброза в ушке ПП с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ позволяют сделать предположение о значимом вкладе миокардиального фиброза в развитие аритмии.

Применение разработанных прогностических моделей позволит оптимизировать работу кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов в многопрофильных стационарах путем определения пациентов высокого и низкого риска развития аритмии, своевременного начала профилактических мер, и как следствие – снижения количества послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших операцию КШ.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций диссертации

Достоверность результатов работы очевидна, так как количество клинического материала достаточное ($n=80$), выборка репрезентативная, выбранные методы исследования адекватные и современные, статистическая обработка данных корректная. Результаты работы подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, графиками и рисунками. Выводы и практические рекомендации четко аргументированы и подтверждены полученными фактическими данными.

Дизайн работы тщательно разработан, и полностью соответствует цели и задачам исследования. В работе использованы известные и экспериментальные инструментально-лабораторные методы исследования миокардиального фиброза и воспаления: галектин-3, фибронектин и высокочувствительный С-реактивный белок, экспертная трансторакальная эхокардиография и световая микроскопия биоптата ушка ПП.

Для оценки полученных результатов применены современные методы статистического анализа.

Проверка диссертации при помощи программного комплекта «Эксперт.РАН» по системе «Антиплагиат», показала, что оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, составляет 91,73%.

Личный вклад автора в исследование высок. Автору лично принадлежит идея проведенного диссертационного исследования. На этапах формирования цели, задач, дизайна работы роль автора была решающей. Ведение пациентов до и после операции КШ, проведения пробоподготовки к биобанкированию образцов крови проводилось автором лично. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Рекомендации по конкретному использованию результатов и выводов работы

В работе Мингалимовой А.Р. при поступлении в стационар пациентам рекомендован расчет объема ЛП/ППТ и определение типа структурного ремоделирования ЛЖ с целью оценки риска регистрации первичного пароксизма ФП в раннем послеоперационном периоде.

Для уточнения риска регистрации послеоперационной ФП предлагается выполнение интраоперационной биопсии ушка ПП с последующим гистологическим исследованием и определением степени миокардиального фиброза.

Предложенные многофакторные модели прогноза послеоперационной ФП могут использоваться в работе клинических отделений многопрофильного стационара, выполняющих операцию КШ в плановом порядке.

Результаты исследования внедрены в работу кардиохирургического отделения №1 и №2 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Мингалимовой А.Р. является самостоятельным законченным научным трудом, в котором поставлена цель и решены задачи исследования.

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 115 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 147 источников, из которых 66 отечественных и 81 иностранный. Диссертация достаточно проиллюстрирована 20 таблицами и 23 рисунками.

Во «Введении» обоснована актуальность изучаемой темы диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость, указаны положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» подробно описывает современный и актуальный взгляд на патогенетические аспекты развития послеоперационной ФП с точки зрения кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, уточняя вклад каждого этапа хирургического лечения в патогенез развития аритмии. Обзор написан на основании широкого круга современной научной литературы, автор последователен в изложении его частей грамотным литературным языком.

Глава «Материал и методы» описывает критерии отбора пациентов в группы исследования. Стоит отметить, что в работе использованы самые современные методы оценки миокардиального фиброза и воспаления, которые в будущем можно применить в реальной клинической практике. Обращает внимание подробное и корректное описание этапов выполнения статистического анализа.

В главе «Результаты исследования» описаны основные клинико-анамнестические и инструментально-лабораторные показатели изучаемых групп пациентов. Подробно описаны этапы разработки двух логистических регрессионных моделей прогноза регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ.

Глава «Обсуждение» включает в себя интеграцию полученных данных собственного исследования с имеющимися последними результатами

отечественных и мировых исследований по изучаемой теме с формулированием гипотез, рассуждением автора и широким взглядом на проблему.

Выводы и практические рекомендации вытекают из целей и задач исследования, формулированы четко и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Автореферат Мингалимовой А.Р. полностью отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен согласно требованиям.

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus, и 8 тезисов. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы диссертационного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мингалимовой Альфии Рависовны на тему: «Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача кардиологии – исследование роли миокардиального фиброза и воспаления в патогенетическом механизме развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ и формирование новой концепции обследования пациентов низкого хирургического риска, что является важным для практической медицины.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне диссертационная работа Мингалимовой Альфии Рависовны соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции постановлений Правительства РФ) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Мингалимова А.Р. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Мингалимовой А.Р. заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 7 от «23» января 2024г.

Заведующий кафедрой факультетской терапии №1
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН

Фомин Виктор Викторович



«29» 01 2024г

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Телефон: +7(495)609-14-00

E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

В диссертационный совет 21.1.039.02

на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Мингалимовой Альфии Рависовны на тему: «Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования» по специальности 3.1.20. Кардиология

| | |
|---|---|
| Полное и сокращенное название ведущей организации | Полное наименование: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Сокращенное наименование: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) |
| Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации | РЕКТОР Глыбочко Петр Витальевич Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор |
| Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы | Свистунов Андрей Алексеевич Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) Первый проректор Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Согласен на обработку персональных данных |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, специальность и должность сотрудника составившего отзыв ведущей организации | Фомин Виктор Викторович доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН заведующий кафедрой факультетской терапии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского |
| Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не менее 5) | 1.Сабилов И.С., Муркамилова Ж.А., Сабирова А.И., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. Клиническая медицина. 2022. Т. 100. №9-10. С. 432-438. |

публикаций)

2. Сабилова А.И., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабилов И.С., Муркамилов И.Т., Маанаев Т.И., Юсуп. Ф.А. Маркеры воспаления, метаболизм липидов и функциональное состояние почек у больных молодого, среднего, пожилого и старческого возраста с высоким сердечно-сосудистым риском. Успехи геронтологии. 2022. Т. 35. №5. С. 747-754.
3. Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilovab Zh. A., Yusupov F. A. Interrelation of Changes in the Left Ventricular Myocardium and Evidence of Clinical and Laboratory Indicators in Chronic Kidney Disease of Elderly. Advances in Gerontology. 2022. Vol. 12. №1, pp. 72–78.
4. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А., Сабилов И.С. Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и коморбидной патологией. Системные гипертензии. 2021. Т. 18. №4. С. 180–185.
5. Уддин Л.Н., Соколова А.А., Егоров А.В., Напалков Д.А., Фомин В.В., Вычужанин Д.В., Дзюндзя А.Н., Абдулхакимов Н.М., Трифонова А.А. Профилактика тромбоземболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении планового хирургического лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. №7. С. 52-57.

Адрес ведущей организации

| | |
|----------|---|
| Индекс | 119991 |
| Объект | ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) |
| Город | Москва |
| Улица | ул. Трубецкая |
| Дом | д.8, стр. 2 |
| Телефон | (495) 609-14-00 |
| e-mail | rectorat@staff.sechenov.ru |
| Web-сайт | https://www.sechenov.ru |

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Первый проректор



12.12.2023г

А.А. Свистунов