

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.039.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 марта 2024г, № 03

О присуждении Мингалимовой Альфии Рависовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования» по специальности 3.1.20. (Кардиология) принята к защите 27.12.2023 г (протокол заседания № 14) диссертационным советом 21.1.039.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России): 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3; приказ о создании диссертационного совета № 199/нк от 14.02.2023 г.

Соискатель Мингалимова Альфия Рависовна, 21.05.1994 года рождения, в 2017г окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ижевск) по специальности «лечебное дело». В 2023 году закончила заочную аспирантуру по специальности «кардиология» в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Работает научным сотрудником отдела фундаментальных и прикладных

аспектов ожирения и врачом-кардиологом клинико-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Драпкина Оксана Михайловна, директор, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Голухова Елена Зеликовна – заведующий отделением неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского, директор ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (г. Москва), и

доктор медицинских наук, профессор Дупляков Дмитрий Викторович – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» (г. Самара), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Фоминым Виктором Викторовичем, заведующим кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, указала, что диссертация Мингалимовой А.Р. «Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (Кардиология), является

законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача кардиологии – исследование роли миокардиального фиброза и воспаления в патогенетическом механизме развития фибрилляции предсердий на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования 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.

Соискатель имеет 33 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus, и 8 тезисов, опубликованных в материалах российских кардиологических конгрессов, конференций и форумов. В 12 публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций – 56 страницы.

Все заявленные Мингалимовой Альфией Рависовной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при её личном участии, на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях и отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Мингалимова А.Р., Сагиров М.А., Джиева О.Н., Драпкина О.М. Прогностическая ценность показателей системной воспалительной реакции в

стратификации риска развития фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – №7. – С. 53-60. doi: 10.17116/profmed20232607153.

2. Мингалимова А.Р., Чашин М.Г., Арутюнян А.Г., Литинская О.А., Сагиров М.А., Джиева О.Н., Драпкина О.М. С-реактивный белок: периоперационная динамика и прогностическая значимость в оценке риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – №7. – С. 35-41. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3594.

3. Мингалимова А.Р., Нефедова Г.А., Драпкина О.М. Предикторы послеоперационной фибрилляции предсердий, развившейся на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования у пациентов низкого хирургического риска. Кардиология. – 2023. – Т. 63. – №. 11. – С. 21-28. doi: 10.18087/cardio.2023.11.n2559.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Шевченко Алексея Олеговича – доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, заведующего кафедрой кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва);

Чернышевой Елены Николаевны – доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой кардиологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Астрахань);

Сапельникова Олега Валерьевича – доктора медицинских наук, профессора, руководителя лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них

подчеркивается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, научная новизна и практическая значимость. Отмечено, что впервые проведено изучение вклада миокардиального фиброза и воспаления в развитие фибрилляции предсердий (ФП) после операции коронарного шунтирования (КШ) и определено их место в диагностическом алгоритме аритмии, что является важным для практической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Сделано заключение, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их компетентностью в области кардиологии и наличием у них достаточного количества научных публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – проблеме послеоперационных осложнений после операции КШ, применения ультразвуковых, биохимических и гистологических методов детекции миокардиального фиброза и воспаления и оценки их роли в развитии и поддержании ФП и других аритмий.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые в России проведено комплексное исследование связи инструментальных, лабораторных и гистологических маркеров фиброза и воспаления с развитием ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ;

показана высокая распространенность умеренной (46,67% vs 13,05%) и выраженной степени (6,66% vs 0%) интерстициального фиброза ушка правого предсердия (ПП) у пациентов с впервые зарегистрированной ФП на госпитальном этапе после операции КШ по сравнению с пациентами без ФП, по результатам гистологического исследования ($p=0,003$);

продемонстрирована связь более высоких значений нейтрофильно-лимфоцитарного отношения до операции КШ ($p=0,04$) и на 7 сут. после операции

КШ ($p=0,04$) с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ;

не отмечено значимых различий между концентрациями маркеров фиброза и воспаления в сыворотке крови (фибронектина, галектина-3 и высокочувствительного С-реактивного белка) у пациентов с развившейся ФП по сравнению с пациентами без ФП;

установлена связь впервые зарегистрированного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ со следующими предоперационными показателями – стенозом правой коронарной артерии $>70\%$ ($p=0,03$), возрастом пациентов ($p=0,03$), количеством наджелудочковых экстрасистол по результатам 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) ($p=0,004$), расчетным риском неблагоприятного исхода по шкале EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ($p=0,03$) и индексом массы тела ($p=0,04$);

определены связи между ультразвуковыми признаками гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и дилатации левого предсердия (ЛП), индексированными по площади поверхности тела (ППТ) с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ;

продемонстрирована более высокая распространенность структурного ремоделирования миокарда ЛЖ по типу концентрической гипертрофии у пациентов с развившейся ФП (52,63%) по сравнению с пациентами без ФП (6,56%) ($p<0,0001$);

установлены независимые предикторы развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ, включающие умеренный или выраженный фиброз ушка ЛП (отношение шансов (ОШ) 7,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,99-26,12; $p=0,002$), значение отношения объема ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м² (ОШ 6,4, 95% ДИ: 1,11-32,65; $p=0,03$) и наличие структурного ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии (ОШ 26,78, 95% ДИ: 3,42-209,37; $p=0,002$);

разработаны 2 многофакторные прогностические модели развития ФП (на основании выделенных независимых предикторов): модель №1 включает

значение отношения объема ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м² и наличие структурного ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии; и модель №2 – это дополненная данными гистологического исследования модель №1. Показаны сопоставимо высокие значения предсказательной ценности положительного результата обеих моделей: 78,8% для модели №1 и 79,1% для модели №2;

отмечена более высокая предсказательная ценность модели №2 в отношении отрицательного результата: 84,7% vs 66,7% для модели №1, что свидетельствует о значимости степени миокардиального фиброза для стратификации риска развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

дана комплексная и сравнительная оценка результатов лабораторных, инструментальных и гистологических методов диагностики миокардиального фиброза и воспаления у пациентов с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ;

впервые в России отмечена ассоциация сывороточной концентрации фибронектина с концентрической гипертрофией ЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, что свидетельствует о роли белков внеклеточного матрикса в ремоделировании миокарда.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

выявлены критерии, ассоциированные с высоким риском развития ФП: фиброз ушка ПП умеренной или выраженной степени, отношение объема ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м², наличие концентрической гипертрофии ЛЖ;

отмечена важная роль оценки степени миокардиального фиброза в ушке ПП для уточнения риска регистрации ФП на госпитальном этапе после операции КШ;

разработанные в результате исследования многофакторные регрессионные модели могут быть использованы в практическом здравоохранении для расчета шансов регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ и своевременного проведения медикаментозных или

хирургических методов профилактики аритмии у данной категории пациентов.

предложенные модели для прогноза регистрации первичного пароксизма послеоперационной ФП могут быть рекомендованы врачам кардиологам и сердечно-сосудистым хирургам, практикующим в условиях кардиохирургического отделения многопрофильного стационара, а также в работе кафедр, научно-исследовательских и научно-образовательных учреждений. Результаты исследования внедрены в научную и клиническую работу кардиохирургического отделения №1 и №2 ФГБУ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов (n=80), дизайном, соответствующим цели и задачам, использованием современных высокотехнологичных инструментальных и лабораторных методов: гистологическое исследование миокарда, иммуноферментный анализ, эхокардиография, 24-часовое мониторирование ЭКГ, определение нейтрофильно-лейкоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ GraphPad Prism 8.3.0., Excel 2016 («Microsoft», США) и MedCalc SF. При анализе данных применяли точный критерий Фишера для малых выборок, критерий U-Манна-Уитни, критерий χ^2 -Пирсона, одно- и многофакторный регрессионный анализ методом бинарной логистической регрессии, ROC-анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и анализе данных научной литературы по теме исследования; определении цели и задач исследования; разработке его дизайна; наборе участников; до- и послеоперационном ведении пациентов; заполнении индивидуальных карт; организации и участии в проведении гистологического исследования; биобанкирования крови; 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ; вводе данных в электронную базу с последующим статистическим анализом; подготовке научных

публикаций, докладов и тезисов по результатам исследования.

В ходе защиты диссертации принципиальных замечаний к выполненной работе высказано не было. Однако официальный оппонент, д.м.н., профессор Дупляков Дмитрий Викторович задал 3 вопроса, которые носят исключительно дискуссионный характер и на которые соискатель дала исчерпывающие ответы. Из них к условно критическим можно отнести два вопроса оппонента:

1. Во многих кардиохирургических клиниках существует внутренний протокол профилактики послеоперационной ФП (ПОФП). Из работы не ясно, использовалась какая-либо профилактика у пациентов, включенных в Ваше исследование? Если нет, то, когда проводилась отмена бета-блокаторов и статинов до операции, и как быстро возвращали их прием после КШ?

Соискатель Мингалимова А.Р. ответила: «Действительно, во многих кардиохирургических клиниках существует внутренний протокол профилактики ПОФП, однако в центре, где проводился набор пациентов отсутствует официально принятый протокол медикаментозной или хирургической профилактики ФП, в связи с чем, она не проводилась. Однако, согласно современным клиническим рекомендациям, для профилактики ПОФП рекомендуется периоперационная пероральная терапия бета-блокаторами, поэтому у исследуемой группы пациентов бета-блокаторы и статины накануне операции отменяли, а возвращали их в послеоперационную терапию в среднем на 2 сутки после вмешательства».

2. Интересно, что характеристики самой операции, как в Вашем исследовании, так и во многих других публикациях, редко когда оказывают значимое влияние на риск развития ПОФП. Таким образом, развитие ПОФП предопределено заранее состоянием предсердий?

Соискатель Мингалимова А.Р. ответила: «На сегодняшний день детальный механизм развития ПОФП до сих пор не ясен, но нет сомнения в том, что основой развития ПОФП является сочетание нескольких факторов. По результатам выполненного исследования характеристики самой операции не оказали значимого влияния на риск развития ПОФП, что может

свидетельствовать о том, что хирургический стресс и системное воспаление могут рассматриваться как пусковой механизм развития ФП на фоне структурных и электрофизиологических изменений предсердий, создающих благоприятные условия для инициирования и поддержания аритмии».

Также в ходе защиты диссертации 6 человек (все члены диссертационного совета) задали по диссертационной работе вопросы в рамках научной дискуссии, которые не содержали критических замечаний. Соискатель Мингалимова А.Р. дала исчерпывающие ответы и на эти вопросы.

На заседании «27» марта 2024 года диссертационный совет принял решение – за решение актуальной научно-практической задачи кардиологии по определению независимых гистологических и инструментальных маркеров фиброза и воспаления, ассоциированных с развитием ФП на госпитальном этапе после операции КШ, имеющей важное значение для практической медицины, присудить Мингалимовой А.Р. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.1.20. (Кардиология) и 3 доктора наук по специальности 3.2.3. (Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Шальнова Светлана Анатольевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Бочкарева Елена Викторовна

«28» марта 2024 г.