

УТВЕРЖДАЮ

И. о. ректора
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор


Александр Николаевич Евстропов

«января» 2024 г.



12.01.2024 № 140-23/1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз» выполнена на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского.

В период подготовки диссертации соискатель Мукарамов Изатилло Румониддинович приказом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации был прикреплен к кафедре факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре; работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» в группе клинической и экспериментальной кардиологии в должности младшего научного сотрудника; в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» в приемном отделении в должности врача-терапевта.

В 2013 году окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Ложкина Наталья Геннадьевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», группа клинической и экспериментальной кардиологии, руководитель группы; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, профессор кафедры до 07.11.2022.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования заключается в том, в современном мире сохраняется высокая заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения. Наряду с этим в последнее десятилетие наблюдается увеличение числа людей, переживших острый инфаркт миокарда. Данный феномен связан с появлением инвазивных стратегий лечения, открытием региональных сосудистых центров с режимом работы 24/7, сокращением времени «первый медицинский контакт-баллон», внедрения инновационных медикаментозных методов лечения с первых минут заболевания. Увеличение продолжительности жизни больных после перенесенного инфаркта миокарда, что закономерно вносит вклад в рост долгосрочной заболеваемости хроническими сердечно-сосудистыми патологиями, в том числе хронической сердечной недостаточностью.

Имеющиеся подходы к оценке риска постинфарктной осложнений – TIMI, GRACE, PURSUIT, CADILLAC, PEKOPD, CRUSADE оценивают суммарный сердечно-сосудистый риск или риск повторного инфаркта миокарда, а не сердечной недостаточности. Кроме того, данные шкалы были созданы на других

популяциях и в годы, когда отсутствовала доступность первичных чрескожных коронарных вмешательств в первые «золотые» два часа инфаркта миокарда, что подразумевает актуальность, новизну и практическую значимость настоящего исследования, посвященного изучению постинфарктной сердечной недостаточности.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Работа представляет собой самостоятельное научное исследование, проведенное на высоком методическом уровне. Все исследования проводились при непосредственном участии соискателя: разработка дизайна, анализ литературы, в планировании и проведении исследований, в сборе и систематизации материала, в анализе полученных данных, подготовке публикаций, текста диссертации.

Степень обоснованности результатов проведенных исследований. Представленная первичная документация по теме диссертации оформлена в хронологической последовательности. Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, системностью исследовательских процедур и применением современных способов статистической обработки информации.

Научная новизна результатов исследования. В работе установлено, что риск развития постинфарктной ХСН ≥ 2 кл по NYHA на 30-й день болезни повышается в 10,2 раза при наличии любой формы ИБС до инфаркта миокарда, в 6,8 раза при ФВ ЛЖ менее 40 % на 7-й день госпитализации по поводу инфаркта миокарда и в 6,8 раза при наличии любой формы фибрилляции предсердий, за исключением впервые возникшей при инфаркте миокарда.

Впервые проведен анализ генетических маркеров rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде; установлено, что носительство генотипа с аллелем G rs5068 гена NPRA повышает риск постинфарктной ХСН в 5,1 раза. Полученные результаты в рамках

настоящего пилотного исследования можно использовать как основу для проведения крупномасштабных эпидемиологических исследований.

Впервые предложен способ оценки риска формирования постинфарктной ХСН ≥ 2 кл по NYHA на 30-й день, включающий пять наиболее значимых факторов: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при инфаркте миокарда), класс острой сердечной недостаточности по Killip в момент индексного инфаркта миокарда, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, сниженной фракцией выброса левого желудочка в госпитальном периоде.

В работе впервые предложен еще один алгоритм для оценки риска формирования ХСН ≥ 2 кл по NYHA на 30-й день у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, включающий семь показателей: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при инфаркте миокарда), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, фракция выброса левого желудочка в госпитальном периоде конкретным числом; депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, применение/неприменение АРНИ; данный способ обладает сходной прогностической точностью, как и способ из пяти факторов, но позволяет учесть базовую терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или валсартан/сакубитрилом.

Диссертационная работа Мукарамова И. Р. выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках государственного задания Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», номер государственной регистрации АААА-А18-118030790009-4.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и

с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 112 от 27.12.2018).

Теоретическая и практическая значимость исследования. В проведенной научной работе изучен особый фенотип хронической сердечной недостаточности – развивающийся после перенесенного инфаркта миокарда, несмотря на применение современных инвазивных методов лечения и оптимальной базовой терапии; методом факторного регрессионного анализа разработано два подхода оценки риска данного варианта течения болезни: первый представлен математической моделью, включающей 5 клинико-функциональных факторов и оценивает риск постинфарктной ХСН на 30-й день болезни; второй включает 7 факторов и учитывает особенности базовой терапии ХСН (ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или валсартаном/сакубитрилом).

Установлено, что генетическим маркером повышенного риска хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде является генотип с аллелем G rs5068 гена NPPA. Ассоциация rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 с риском ХСН в постинфарктном периоде не подтверждена.

Генетический маркер – rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида может быть использован для определения групп высокого риска постинфарктной ХСН как самостоятельный и независимый маркер.

Для практического применения предлагается рискметр постинфарктной хронической сердечной недостаточности ≥ 2 ФК по NYHA на 30-й день болезни, запрограммированный на языке C, который предполагает введение значений показателей: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий (не впервые возникшей), значение Killip \geq II класса или менее II класса, показатель концентрации триглицеридов перед выпиской конкретным числом;

наличие/отсутствие элевации сегмента ST в момент индексного инфаркта миокарда; наличие/отсутствие сниженной фракции выброса левого желудочка в госпитальном периоде; результат оценки риска выводится на экран монитора компьютера и определяется как «повышенный» или «низкий». Рискометр валидизирован на независимой выборке, обладает высокими коэффициентами чувствительности, специфичности и точности ($K_{\text{чув}}$ 93,2, $K_{\text{спец}}$ 92,9, $K_{\text{точ}}$ 93,1).

Предлагается для практического использования авторский калькулятор риска постинфарктной ХСН ≥ 2 ФК по NYHA, реализованный в табличном процессоре Excel, включающий в себя 7 показателей: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий (не впервые возникшей), значение Killip \geq II класса или менее II класса, уровень концентрации триглицеридов перед выпиской; наличие/отсутствие элевации сегмента ST в момент индексного инфаркта миокарда; при депрессии сегмента ST на электрокардиограмме указывается конкретно на сколько миллиметров, фракция выброса левого желудочка и применение/неприменение в лечении валсартан/сакубитрила в госпитальном периоде. Рискометр обладает сходными точностными характеристиками, отличается от первого возможностью определения уровня влияния каждого фактора у конкретного больного ($K_{\text{чув}}$ 94,3, $K_{\text{спец}}$ 91,8, $K_{\text{точ}}$ 93,1) и прогнозными сроками развития ХСН.

Внедрение полученных результатов исследования. Полученные результаты используются в работе регионального сосудистого центра № 1 на базе ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» города Новосибирска.

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что предложена новая медицинская технология оценки риска формирования хронической сердечной недостаточности ≥ 2 кл по NYHA на 30-й день у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с применением калькулятора прогноза, включающего оценку вклада каждого фактора сердечно-сосудистого риска в индивидуальный прогноз пациента, перенесшего инфаркт миокарда.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. По

теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 1 монография, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и 5 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К1 и 3 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus – в которых достаточно полно отражены научные положения и основные выводы диссертации:

1. Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз : монография / Н. Г. Ложкина, И. Р. Мукарамов, Ю. И. Бравве [и др.] – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 64 с.

2. Генетические предикторы развития хронической сердечной недостаточности как осложнения инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина, В. А. Козик, Е. А. Найдена [и др., в том числе И. Мукарамов] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 185.

3. Генетические маркеры риска фибрилляции предсердий у больных острым инфарктом миокарда / Е. А. Стафеева, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева [и др., в том числе И. Мукарамов] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № S3. – С. 74.

4. Ложкина, Н. Г. Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда / Н. Г. Ложкина, И. Р. Мукарамов // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 62–69. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-62-69

5. Ложкина, Н. Г. Постинфарктная сердечная недостаточность: приговор или есть выход? / Н. Г. Ложкина, И. Мукарамов // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 3 (23). – С. 50–55. DOI: 10.31684/25418475_2021_3_50

6. Ложкина, Н. Г. Острая и хроническая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда: клинические и функциональные маркеры / Н. Г. Ложкина, И. Мукарамов // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – № 9. – С. 83–90. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-83-90

7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022660382 Российская Федерация. Программа определения риска развития хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда: № 2022618727 : заявл. 11.05.2022 : опубл. 02.06.2022 / Ложкина Н. Г., Воскобойников Ю. Е., Мукарамов И., Ложкин П. П., Хаюрина Т. Б., Максимов В. Н.; правообладатель Новосибирский государственный медицинский университет // Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». – 2022. – № 4. – 20 КБ.

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022665226 Российская Федерация. Калькулятор определения риска развития хронической сердечной недостаточности 2-го функционального класса и выше после инфаркта миокарда (г. Новосибирск): № 2022664113 : заявл. 27.07.2022 : опубл. 11.08.2022 / Ложкина Н. Г., Воскобойников Ю. Е., Бравве Ю. И., Мукарамов И., Рагино Ю. И.; правообладатели Новосибирский государственный медицинский университет, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Городская клиническая больница № 1 // Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». – 2022. – № 8. – 20 КБ.

9. Мукарамов, И. Р. Построение модели риска постинфарктной хронической сердечной недостаточности / И. Р. Мукарамов // Математика в медицине : сб. 3-й Всероссийской конференции с международным участием. – Красноярск, 2023. – С. 93–97.

10. Острый инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа: течение и прогноз / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // Российские дни сердца : материалы образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 279.

11. Структура сосудистых осложнений острого инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // Инновационные технологии в эндокринологии : материалы 4-го (27-го) Национального конгресса

эндокринологов с международным участием. – Москва, 2021. – С. 42.

12. Маркеры неблагоприятного пятилетнего прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / А. А. Толмачева, В. А. Козик, Е. А. Стафеева [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // АВИЦЕННА-2019 : материалы 10-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой. – Новосибирск, 2019. – С. 197–198.

13. Острый коронарный синдром: роль генетических полиморфизмов в развитии данной патологии / В. А. Козик, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 790.

14. Полиморфизм RS 2820315 гена LMOD 1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева, М. Х. Хасанова [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 701.

15. Течение и ранние осложнения у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : материалы 8-го (24-го) Национального конгресса эндокринологов. – Москва, 2019. – С. 51–59.

16. Частота госпитальных осложнений инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // Российские дни сердца-2019 : материалы образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 313.

17. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и роль генетических маркеров при остром инфаркте миокарда и неклапанной фибрилляцией предсердий / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // 8-й Всероссийский съезд аритмологов : сборник тезисов, 6–8 июня 2019 г. – Томск, 2019. – С. 196.

18. Mukaramov, Isatillo. Different subtypes of postinfarct chronic heart failure/ Isatillo Mukaramov // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: proceedings of the International Conference. – Beijing, 2023. – С. 182–186.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: международных конференциях «Scientific research of the sco countries: synergy and integration» (Beijing, 2022, 2023); 4-м (27-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021); 8-м Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019); 10-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2019», посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой (Новосибирск, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 (Москва, 2019); 8-м (26-м) Национальном конгрессе эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); Образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019, 2021) и 8-м Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019).

В диссертации Мукарамова И. Р. имеются ссылки на авторов и источники заимствования материалов или отдельных результатов, также в диссертации отмечено обстоятельство использования результатов научной работы, выполненной Мукарамовым И. Р. лично и в соавторстве. Таким образом, диссертация Мукарамова И. Р. соответствует требованиям, установленным пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842).

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности, по которой она рекомендуется к защите. Представленная диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – выявлены модифицируемые предикторы развития постинфарктной сердечной недостаточности и разработаны подходы к

повышению эффективности ее прогнозирования на основе комплекса факторов, включая генетические.

Научные положения диссертации Мукарамова И. Р. полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, а именно пункту 3 – «Заболевания коронарных артерий сердца»; пункту 6 – «Атеросклероз» и пункту 11 – «Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний».

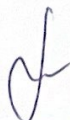
Диссертация «Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз» Мукарамова Изатилло Румониддиновича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней».

Присутствовало на заседании 10 человек. Результаты голосования: «За» – 10, «Против» – нет, «Воздержалось» – нет, протокол № 2, от 10.01.2024.



Шпагина Любовь Анатольевна,
доктор медицинских наук, профессор,
председатель проблемной комиссии
«Актуальные проблемы профилактики,
диагностики и лечения внутренних болезней»,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
и медицинской реабилитации



Попова Анна Александровна
доктор медицинских наук, доцент,
секретарь проблемной комиссии «Актуальные
проблемы профилактики, диагностики и
лечения внутренних болезней», заведующий
кафедрой поликлинической терапии и общей
врачебной практики (семейной медицины)



Всего страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

Итого страниц 10

