

На правах рукописи

Ефремова Людмила Сергеевна

**Предикторная значимость ранних биомаркеров сосудистых нарушений
у больных с хронической сердечной недостаточностью и
сахарным диабетом**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Васильева Людмила Валентиновна**

Официальные оппоненты:

Привалова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №1

Орлова Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Защита состоится « ____ » _____ 2025 года в _____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологии, что обусловлено высокой распространенностью заболевания, большой частотой госпитализации больных, значительным количеством осложнений, высокими показателями смертности пациентов [Терещенко С.Н., 2020]. Количество больных ХСН постоянно возрастает, а прогноз остаётся неблагоприятным [Поляков Д.С., 2021, Maddox Т.М., 2021]. Одним из ведущих этиологических факторов ХСН является сахарный диабет (СД). СД отягощает течение ХСН и является фактором риска её развития [Резник Е.В., 2020; Петунина Н.А., 2019]. СД способствует развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НС), таких как быстрое прогрессирование ХСН, инфаркт миокарда (ИМ), внезапная сердечная смерть, [Seferovic P.M., 2018; Дедов И.И., 2021].

Патогенез коморбидности ХСН и СД включает такие взаимосвязанные процессы как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, нарушение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, атерогенез. При нейрогуморальной активации повышается выработка альдостерона (АЛ), что приводит к нарушению водно-солевого обмена, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, фиброзу миокарда [Pugliese N.R., 2020]. Эндотелиальную дисфункцию поддерживает хроническое воспаление, при котором происходит гиперпродукция фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), повышающего индукцию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) [Тополянская С.В., 2020; Rolski F., 2020]. Гиперпродукция ТИМП-1 приводит к изменению состояния внеклеточного матрикса с развитием фиброза и ремоделирования миокарда [Лебедев Д.А., 2020; Тоба Н., 2019]. Эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гипергликемия способствуют атерогенезу, в развитии и прогрессировании которого участвует липопротеин-ассоциированная

фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2) [Климчук А.В., 2021; Huang F., 2020]. Прогрессирование ХСН сопровождается изменением концентрации ранних биомаркеров этих процессов – АЛ, ФНО- α , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 – в крови больных ХСН и СД, [Терещенко И.В., 2022], что может иметь предикторную значимость для развития НС. В результате прогрессирования ХСН изменяется структурно-функциональное состояние сердца, что отражают показатели эхокардиографии (ЭХО-КГ). По значению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выделяют ХСН с сохранённой ФВ (ФВ $\geq 50\%$), ХСН со сниженной ФВ (ФВ $\leq 40\%$) и ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСН_{унФВ}, ФВ=41-49%). ХСН_{унФВ} ранее обозначалась как «серая зона» и выделена в самостоятельную категорию в 2016 г. в рекомендациях Европейского кардиологического общества [Ponikowski P., 2016], получив вначале название «ХСН с промежуточной ФВ», а в 2021 году - ХСН_{унФВ}. В настоящее время изучаются особенности этой категории больных [Шляхто Е.В., 2020].

Для диагностики ХСН и контроля эффективности лечения в настоящее время используются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) [Драпкина О.М., 2021; Cunningham J.W., 2021]. Однако диагностическая точность этих биомаркеров недостаточна: выявлено множество кардиальных и внекардиальных причин повышения BNP и pro-BNP, а у пациентов с ожирением их концентрации могут значительно снижаться [Januzzi J.L., 2020]. Поэтому актуально изучение других биомаркеров ХСН, которые отражают патофизиологические механизмы развития заболевания и могут быть использованы для прогнозирования НС [Сережина Е.К., 2021; Pick, 2019].

Степень разработанности темы

В литературе имеются данные о распространенности ХСН_{унФВ} и основных клинических особенностях ХСН_{унФВ} [Branca L., 2020; Ватутин Н.Т., 2021, Цыганкова О.В., 2021]. Однако сведения о коморбидности ХСН_{унФВ} и СД малочисленны. Не изучены механизмы прогрессирования ХСН_{унФВ} и СД. Отрывочны сведения о роли биомаркеров – АЛ, ФНО- α , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 –

в прогрессировании этой коморбидности и развитии сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, что актуализирует проведенное исследование [Осипова О.А., 2020; Гостева Е.В., 2021; Лебедев А. Д., 2020].

Цель исследования

Оценка предикторной значимости биомаркеров сосудистых нарушений для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и сахарным диабетом.

Задачи исследования

1. Провести комплексное изучение клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у больных ХСНунФВ и сахарным диабетом.

2. Определить сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений у пациентов с ХСНунФВ и сахарным диабетом.

3. Выявить корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с клинико-anamnestическими данными, показателями углеводного, липидного обмена, структурно-функциональными особенностями миокарда у больных ХСНунФВ и СД.

4. Провести учет неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период 12 месяцев у пациентов с ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда в анамнезе и ХСНунФВ и СД без инфаркта миокарда в анамнезе; определить сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений у пациентов, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события за этот период, и проанализировать их взаимосвязь с уровнями биомаркеров.

5. Разработать модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев.

Научная новизна исследования

Проведен сравнительный комплексный анализ клинико-anamnestических данных, показателей углеводного и липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, содержания в крови биомаркеров сосудистых нарушений-АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2- у

больных с ХСНунФВ и СД с ИМ в анамнезе и без ИМ в анамнезе.

Выявлено, что сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений значимо выше у больных ХСНунФВ, СД и инфарктом миокарда в анамнезе, чем у пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе: АЛ- на 37,4%; ТИМП-1 на 44,2%; ФНО- α на 19,6%; ЛП-ФЛА2 на 54,3%. Показано возрастание сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с увеличением функционального класса ХСН у больных ХСНунФВ и СД.

Определены корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений больных ХСНунФВ и СД с клиничко-анамнестическими параметрами, показателями углеводного и липидного обмена, структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что у больных ХСНунФВ и СД, перенесших в течение 12 месяцев инфаркт миокарда или госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений были значимо выше по сравнению с исходными данными. Выявлена обратная корреляционная связь между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и сроками наступления НС: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

Разработаны модели прогнозирования развития НС у пациентов с ХСНунФВ и СД: инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев, показана практическая значимость прогностических моделей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых сведений о клиничко-лабораторных особенностях пациентов с ХСНунФВ и СД и их взаимосвязях с сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений. В проведенном исследовании определена предикторная значимость биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД.

Практическая значимость работы состоит в разработке моделей прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД. На основе разработанных моделей может осуществляться персонифицированный подход к обследованию и лечению больных с ХСНунФВ и СД, что способствует снижению количества НС у этих больных. Использование разработанных моделей в клинической практике возможно в отделениях кардиологического и терапевтического профилей в работе поликлиник, стационаров, медицинских центров.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов определялась репрезентативностью выборки, соблюдением дизайна исследования, достаточным количеством полученного первичного материала, обоснованным выбором методов статистического анализа данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ клинико-anamнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований выявил особенности пациентов с коморбидностью ХСНунФВ и СД. Для углеводного обмена больных ХСНунФВ и СД свойственны гиперинсулинемия и инсулинорезистентность; для липидного профиля больных ХСНунФВ и СД характерна дислипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП. У больных с ХСНунФВ и СД повышены объёмные и индексные показатели левых отделов сердца. У больных с ХСНунФВ и СД преобладают концентрические типы ремоделирования миокарда, у больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, преобладает эксцентрический тип ремоделирования миокарда ЛЖ.

2. У больных ХСНунФВ и СД отмечается повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений, причем у больных ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе эти показатели выше, чем у пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений больных ХСНунФВ и СД возрастают с увеличением ФК ХСН, что отражает

усиление патофизиологических процессов при прогрессировании этой коморбидности.

3. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений имеют прямые значимые корреляционные связи с возрастом, весом, ИМТ, длительностью АГ и СД, курением; прямые корреляции с показателями ШОКС, ФК ХСН, величиной САД, а также обратные корреляции с количеством метров по ТШХ; прямые значимые корреляционные связи с уровнями глюкозы, инсулина, индексом инсулинорезистентности, уровнем общего холестерина, ЛПНП, коэффициентом атерогенности, а также обратные корреляционные связи с показателем ЛПВП; значимые прямые корреляции уровней биомаркеров с объёмными и индексными показателями левых отделов сердца и обратные корреляции со значением фракции выброса левого желудочка.

4. У больных ХСНунФВ и СД, перенесших в течение 12 месяцев неблагоприятные сердечно-сосудистые события, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений превышали их исходные значения. У больных ХСНунФВ и СД имеется обратная корреляционная связь между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и сроками наступления НС: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

5. Разработанные модели прогнозирования развития инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев могут быть использованы в клинической практике для персонализированного подхода к ведению пациентов с ХСНунФВ и СД.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по выбранной теме исследования, разработан дизайн исследования. Проведен отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследование; разработаны и заполнены медицинские карты пациентов. Проведены клинические исследования пациентов и их интерпретация, математическая и статистическая обработка данных, написаны главы

диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 6, 13, 15 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования представлены на научно-практических конференциях и конгрессах: XV Международная научно-практическая конференция молодых ученых - СОВА-2021 (Курск, 2021), Научно-практическая конференция «Современные медицинские исследования на языке мировой науки» (Воронеж, 2021), 10 Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2021), XXIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2022), Форум молодых кардиологов (Москва, 2022), Ежегодная Всероссийская Научно-практическая конференция «Кардиология на марше» (Москва, 2022, 2023), Сателлитный симпозиум «Современные медицинские исследования на языке мировой науки» (Воронеж, 2022), Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция "Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний" (Новосибирск, 2022), Форум терапевтов ЦФО (Воронеж, 2022), Конгресс с международным участием «Инновационная кардиология» (Минск, 2022), II Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (Самарканд, 2023), XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2023), Первый Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ» (Москва, 2022), Вторая Всероссийская конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины» (Новосибирск, 2023); «Современные подходы к ведению кардиологических больных» в рамках 58-го Межрегионального специализированного форума

«Здравоохранение Черноземья» (Воронеж, 2024); «Научно-практические аспекты диагностики и лечения кардиологических больных» в рамках 59-го Межрегионального специализированного форума «Здравоохранение Черноземья» (Воронеж, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую деятельность врачей-кардиологов, эндокринологов, терапевтов БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница №11», поликлиника №12 и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №18».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликована 21 печатная работа в научных изданиях регионального и центрального уровней, из них 5 статей опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, 1 статья – в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus; получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа имеет классическую структуру, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, состоящий из 284 источников, в том числе 161 отечественных и 123 зарубежных. Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц и 8 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование, состоявшее из двух этапов. На первом этапе проводился отбор участников исследования,

формирование групп исследования. Использовались общеклинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, определялись сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений. На втором этапе через 12 месяцев получена информация о конечных точках и повторно определены уровни биомаркеров у больных, перенесших ИС за этот период. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ Excel и STATISTICA 10.0. Критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие, возраст старше 18 лет; наличие подтвержденных диагнозов ФК I и ФК II ХСН и СД 2 типа в стадии компенсации; умеренно сниженная ФВ ЛЖ (ФВ=41-49%) по данным ЭХО-КГ; ИМ в анамнезе давностью более 6 месяцев. Критерии исключения: острый коронарный синдром; ИМ в анамнезе давностью менее 6 месяцев; ФК III и ФК IV ХСН по NYHA; сохранённая ФВ (ФВ \geq 50%) и сниженная ФВ ЛЖ (ФВ \leq 40%); алкоголизм, психические заболевания.

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, осмотр, измерение антропометрических показателей, расчёт индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), физикальное обследование, определение ФК ХСН и оценку клинической симптоматики с использованием шкалы оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г. Для определения ФК ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1994г). Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию (ЭКГ) и трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ). Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе MAC-1200 в 12 отведениях. ЭХО-КГ проводилась на сканере Vivid-7 (GE) по стандартному протоколу. Лабораторные методы исследования включали биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного обмена (уровня глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR) и показателей липидного обмена: общего

холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициента атерогенности (КА). Уровень глюкозы определяли автоматическим анализатором (Vital Scientific, Нидерланды); HbA1c – в крови непосредственным определением; инсулин – автоматическим анализатором Immulite 2000 (США). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле D. Matthews (1985). Уровень ОХ определялся автоматическим анализатором (Vital Scientific, Нидерланды); ТГ и ЛПВП – прямым гомогенным тестом (Human GmbH, Германия); ЛПНП определяли расчетным методом по формуле Friedewald (1972); КА определяли расчётным методом. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем по инструкциям производителей: ФНО- α – «Вектор-Бэст» (Россия); АЛ – «Aldosteron EIA, Diagnostic Systems Laboratories» (США); ТИМП-1 – «Cloud-Clone Corp.» (Китай); ЛП-ФЛА2 - «Cloud-Clone Corp.» (Китай).

Математическая и статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных включала вычисление среднего значения, стандартного отклонения, эксцесса, асимметрии, наименьшего и наибольшего значения и других показателей описательной статистики. Исследование взаимосвязей изучаемых параметров проводилось методом корреляционного анализа с использованием таблицы критических значений корреляции Пирсона. Дисперсионный анализ проводился с целью изучения распределения полученных данных в группах исследования. Множественный регрессионный анализ применялся для построения моделей прогнозирования НС у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев.

Общая характеристика больных

В исследовании приняли участие 96 больных с установленным диагнозом ХСНунФВ и СД, в возрасте от 47 до 78 лет (средний возраст $64,53 \pm 1,3$); мужчины составили 57,3% (n=55), женщины – 42,7% (n=41). Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы по наличию

перенесенного ИМ в анамнезе. В 1-ю группу исследования включены больные ХСНунФВ и СД, перенесшие ИМ, 47 человек (48,9%); во 2 группу – больные с ХСНунФВ и СД, 49 человек (51,1%). Группы были сопоставимы по демографическим и антропометрическим параметрам. Контрольная группа из 30 здоровых лиц, сопоставимая по возрасту и полу с группами исследования, создана для оценки референсных значений изучаемых показателей. Основные характеристики исследуемых групп представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики исследуемых групп пациентов

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=47)	2 группа ХСНунФВ, СД (n=49)	p
Пол (м, н, %)	29 (61,7%)	26 (53,1%)	0,397
Возраст (лет)	64,62±0,93	64,45±1,13	0,909
Рост (см)	172,28±1,35	170,78±1,15	0,435
Вес (кг)	95,28±2,3	91,43±2,11	0,532
ИМТ (кг/м ²)	32,29±0,78	30,69±0,58	0,105
САД	167,35±1,95	159,9±1,35	0,062
ДАД	106,49±1,29	100,82±1,16	0,114
ЧСС	88,56±0,76	86,49±0,66	0,059
АГ (н, %)	43(91,4%)	46 (93,8%)	0,055
АГ, лет	13,64±0,84	11,29±0,74	0,283
СД, лет	9,62±0,75	8,47±0,76	0,137
Примечание - n - количество пациентов; уровень значимости различий между исследуемыми группами p <0,05			

По показателям САД, ДАД, ЧСС, длительности АГ и СД статистически значимых различий между группами не выявлено. У больных 1-й группы чаще выявлялся II ФК ХСН – 76,6% (n=36); во 2-й группе пациентов чаще определялся I ФК ХСН – 57,1% (n=28). Различие между изучаемыми группами по этому показателю не имели статистической значимости. У пациентов обеих групп выявлено повышение ИМТ по сравнению с нормой. У больных 1-й группы чаще определялось ожирение I степени (34,0%) и II степени (27,7%); у больных 2-й группы чаще выявлялась избыточная масса тела (42,9%) и ожирение I степени (30,6%), без статистически значимых различий между группами. Количество курящих пациентов в 1 группе было в 2,2 раза больше,

чем во 2 группе и составило соответственно 42,5% (n=20) и 18,4% (n=9).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения клинических показателей изучаемых групп пациентов проведен анализ с использованием ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000г.). По показателям ШОКС статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов не выявлено ($p > 0,05$). По результатам ЭХО-КГ выявлено, что объёмные показатели ЛЖ у больных 1-й группы были значимо выше, чем у больных 2-й группы: КДО ЛЖ на 15,2%, КСО ЛЖ на 13,5%, ОЛП на 14,6% ($p < 0,05$). Индексные показатели левых отделов сердца у больных 1-й группы были значимо выше, чем у больных 2-й группы: ИММЛЖ на 19,8%, ИОЛП на 16,1% ($p < 0,05$). Показатель ОТС ЛЖ у больных 1-й группы был значимо ниже, чем у больных 2-й группы. Выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ: по типу замедленной релаксации 64,6% (n=62), по псевдонормальному типу 35,4% (n=31). Определены типы ремоделирования миокарда у больных изучаемых групп (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Типы ремоделирования миокарда в группах исследования

В 1-й группе больных, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, преобладающим типом ремоделирования была эксцентрическая гипертрофия миокарда; во 2-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, преобладали концентрические типы ремоделирования миокарда. Изучение показателей углеводного обмена не выявило значимых различий между группами по уровню глюкозы и HbA1c. У больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в

анамнезе, уровень инсулина был значимо выше, чем у больных 2-й группы, с ХСНунФВ и СД. Показатель НОМА-IR превышал диагностический критерий инсулинорезистентности в обеих группах, причем у больных 1-й группы он был значимо выше, чем у больных 2-й группы. При изучении показателей липидного обмена выявлено, что уровни ОХ и ЛПНП больных 1-й группы значимо превышали таковые 2-й группы больных. По содержанию ТГ и ЛПВП значимых различий между группами не выявлено. Исследование сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений у больных обеих изучаемых групп выявило значимое превышение таковых контрольной группы. Сывороточные уровни биомаркеров у больных 1-й группы были выше, чем у пациентов 2-й группы: АЛ на 37,4%, ТИМП-1 на 44,2%, ФНО- α на 19,6%, ЛП-ФЛА2 на 54,3% (Таблица 2).

Таблица 2 – Сывороточные уровни биомаркеров в изучаемых группах

Показатель	1 группа (n=47) ХСНунФВ, СД, ИМ	2 группа (n=49) ХСНунФВ, СД	Контрольная группа (n=30)
АЛ, пг/мл	276,65±1,99 * #	172,94±1,6 &	126,43±2,27
ТИМП-1, нг/мл	1861,66±16,51 * #	1038,04±15,56 &	610,33±8,69
ФНО- α , пг/мл	25,52±0,54 * #	20,53±0,51 &	6,04±0,22
ЛП-ФЛА2, нг/мл	815,35±3,33 * #	372,84±1,95 &	163,64±0,64

Примечание - n - количество пациентов; *- $p < 0,0001$ - достоверность различий между исследуемыми группами; # - $p < 0,001$ - достоверность различий между группой 1 и КГ; &- $p < 0,005$ - достоверность различий между группой 2 и КГ

Дисперсионный анализ показателей уровней биомаркеров сосудистых нарушений выявил возможность использования ЛП-ФЛА2, АЛ, ТИМП-1 для дифференцирования группы пациентов с ХСНунФВ и СД и группы больных ХСНунФВ и СД с ИМ в анамнезе. Для ФНО- α уровень биомаркера, который позволяет дифференцировать группы пациентов с ХСНунФВ и СД и группу больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, не определяется (Рисунок 2).

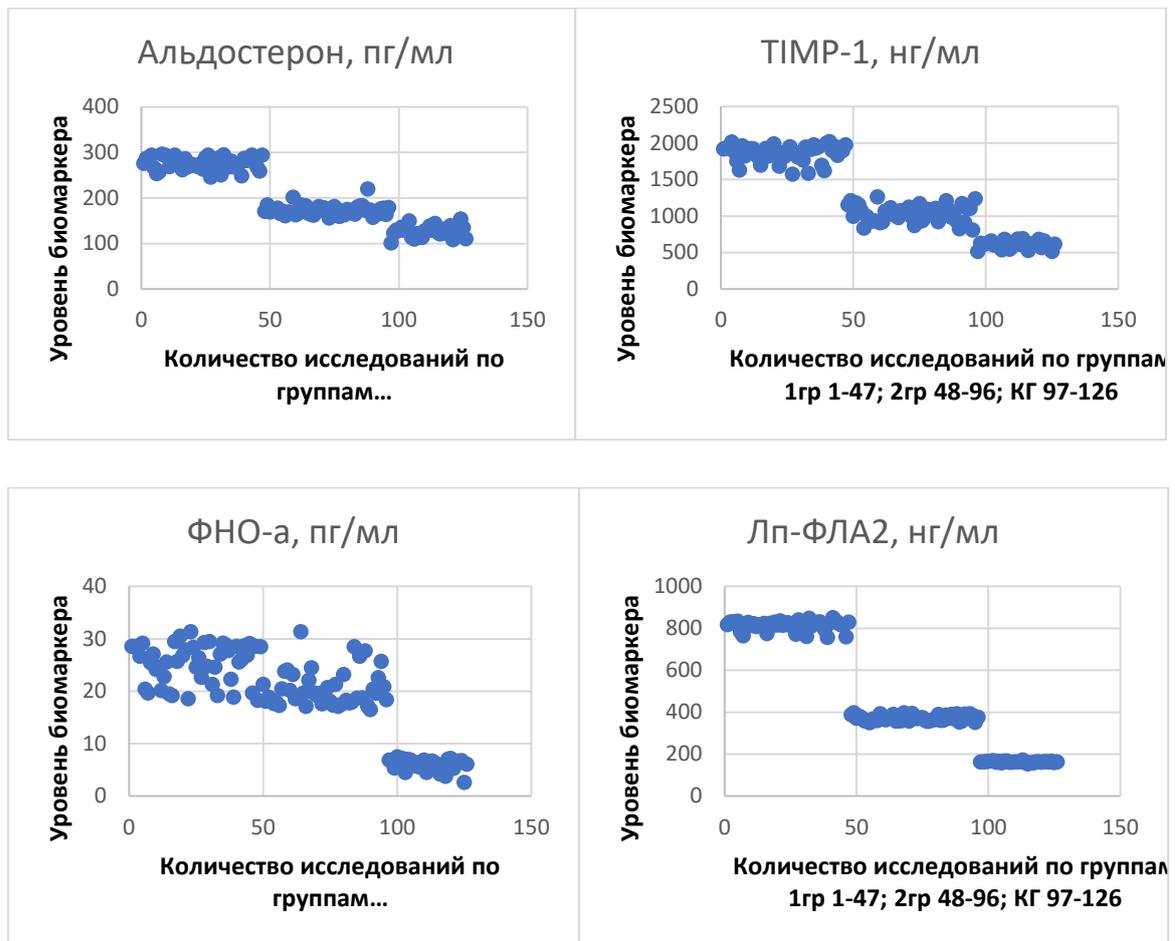


Рисунок 2 – Дисперсионный анализ сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений

Корреляционный анализ полученных данных

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных ХСНунФВ и СД прямые статистически значимые корреляции сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 с клинико-anamнестическими параметрами: возрастом ($r=0,35-0,58$), весом ($r=0,31-0,46$), ИМТ ($r=0,29-0,43$), длительностью АГ ($r=0,34-0,63$), длительностью СД ($r=0,42-0,59$), курением ($r=0,30-0,33$), количеством баллов по ШОКС ($r=0,45-0,68$), ФК ХСН ($r=0,41-0,74$), величиной САД ($r=0,29-0,42$), а также обратные корреляции с количеством метров, пройденных при ТШХ ($r=-0,55-0,72$), все $p<0,05$. Установлены прямые значимые корреляции сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями углеводного обмена: уровнем глюкозы ($r=0,33-0,36$), инсулина ($r=0,30-0,38$), индексом инсулинорезистентности ($r=0,29-0,32$).

Выявлены прямые значимые корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями липидного обмена: уровнями ОХ ($r=0,33-0,48$), ЛПНП ($r=0,34-0,46$), коэффициентом атерогенности ($r=0,36-0,53$), а также обратные корреляции с уровнем ЛПВП ($r=-0,29-0,32$), все $p < 0,05$. При корреляционном анализе взаимосвязей сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 и показателей ЭХО-КГ установлены прямые значимые корреляции уровней биомаркеров с КДО ($r=0,34-0,56$), КСО ($r=0,32-0,53$), ЛП ($r=0,29-0,41$), ОЛП ($r=0,32-0,44$), ММЛЖ ($r=0,35-0,38$), ИММЛЖ ($r=0,29-0,46$), ИОЛП ($r=0,31-0,45$), а также обратные корреляционные связи с значением ФВ ЛЖ ($r=-0,31-0,43$) (все $p < 0,05$).

Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД за 12 месяцев

Через 12 месяцев после исходного обследования у пациентов обеих групп собрана информация о количестве развившихся НС за этот период. Учитывалось развитие ИМ, госпитализация в результате декомпенсации ХСН, летальные исходы от сердечно-сосудистых причин. Согласно полученным данным, в течение 12 месяцев летальных исходов в обеих группах пациентов не было. У пациентов, имевших в течение 12 месяцев НС, учитывались сроки наступления ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН: количество месяцев, прошедших с момента исходного обследования до наступления НС. По нашим данным этот промежуток времени составил от 2 до 10 месяцев. Количество пациентов, перенесших НС за 12 месяцев составило 49,5% от общего числа пациентов ($n=93$). Количество ИМ у больных 1-й группы было выше, чем у пациентов 2-й группы, составив 15,2% и 8,5% соответственно. Количество случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН было выше в 1-й группе, составив 47,8% против 27,7% во 2-й группе исследования. Пациентам, перенесшим НС в течение 12 месяцев, проведено повторное определение сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 (Таблица 3).

Таблица 3 – Сывороточные уровни биомаркеров пациентов с НС за 12 месяцев

Показатель	1 гр. исходно (n=47)	1 гр. через 12 месяцев (n=29)	2 гр. исходно (n=49)	2 гр. через 12 месяцев (n=17)
АЛ, пг/мл	276,65±1,99	366,01±2,54*	172,94±1,6	294,11±4,52#
ТИМП-1, нг/мл	1861,66±16,51	2675,43±19,92*	1038,04±15,56	1914,17±31,13#
ФНО-α, пг/мл	25,52±0,54	39,74±0,58*	20,53±0,51	35,88±0,87#
ЛП-ФЛА2, нг/мл	815,35±3,33	1002,5±3,18*	372,84±1,95	545,5±18,67#
Примечание - *- p <0,05 между показателями 1-й группы исходно и через 12 месяцев; # - p <0,05 между показателями 2-й группы исходно и через 12 месяцев				

У пациентов обеих групп, перенесших НС в течение 12 месяцев, выявлено значимое повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), соответственно в 1-й и 2-й группах пациентов: АЛ на 24,4% и 41,2%, ТИМП-1 на 30,4% и 45,8%, ФНО-α на 28,9% и 48,4%, ЛП-ФЛА2 на 18,6% и 31,6%. Выявлены статистически значимые обратные корреляции сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками наступления госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и развития ИМ у пациентов обеих групп, следовательно, чем выше уровни биомаркеров, тем быстрее наступает НС.

Прогнозирование развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев

Проведена разработка моделей прогнозирования развития НС, таких как инфаркт миокарда или госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев с помощью множественного регрессионного анализа. Для построения моделей прогнозирования НС были использованы показатели группы пациентов с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе и группы пациентов с ХСНунФВ и СД. В качестве независимых переменных были выбраны пол, возраст(лет), количество баллов по ШОКС, ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), функциональный класс ХСН, фракция выброса левого желудочка (%), ИММ ЛЖ($\text{г}/\text{м}^2$), ИОЛП($\text{мл}/\text{м}^2$), уровень ЛПНП (ммоль/л), сывороточные уровни

АЛ(пг/мл), ТИМП-1(нг/мл), ФНО-α(пг/мл), ЛП-ФЛА2(нг/мл). В качестве прогнозируемого события выбрано развитие у пациента ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев.

Уравнение множественной регрессии для расчёта коэффициента прогнозирования инфаркта миокарда у пациентов с ХСНунФВ и СД, где в качестве зависимой переменной выбрано развитие инфаркта миокарда $Z(ИМ)$, имеет вид: $Z(ИМ) = -6,9654 + 0,1871*пол - 0,0081*возраст + 0,0896*ШОКС + 0,0123*ИМТ - 0,6861*ФК ХСН + 0,0340*ФВ + 0,0039*ИММ ЛЖ - 0,0035*ИОЛП + 0,1160*ЛПНП + 0,0020*АЛ - 0,0001*ТИМП-1 + 0,0090*ФНО-α + 0,0058*ЛП-ФЛА2$

Уравнение множественной регрессии для расчёта коэффициента прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с ХСНунФВ и СД, где в качестве зависимой переменной выбрана госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН $Z(Gos)$, имеет вид: $Z(Gos) = 9,74383 - 0,0988098*пол + 0,0124515*возраст + 0,093714*ШОКС + 0,0186911*ИМТ + 0,64305*ФК ХСН - 0,0718558*ФВ - 0,00323639*ИММ ЛЖ + 0,00260123*ИОЛП + 0,0695175*ЛПНП - 0,00278898*АЛ - 0,00134451*ТИМП-1 + 0,01458*ФНО-α - 0,00717673*ЛП-ФЛА2$

С помощью полученных уравнений рассчитаны значения коэффициентов прогнозирования ИС у пациентов с ХСНунФВ и СД (Таблица 4).

Таблица 4 – Значения коэффициентов прогнозирования инфаркта миокарда и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД

Показатель	Коэффициент прогнозирования ИМ	Коэффициент прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН
Минимальное значение	0,33	0,63
Среднее значение	0,49±0,01	0,78±0,02
Максимальное значение	0,53	0,86

При значении коэффициента прогнозирования ИМ равном или более 0,33, то есть превышающем минимальное значение по данным нашей выборки, можно прогнозировать развитие у пациента с ХСНунФВ и СД развитие ИМ в

ближайшие 12 месяцев. Если полученный результат менее этого значения, то развития инфаркта миокарда в течение 12 месяцев ожидать не следует. При значении коэффициента прогнозирования госпитализации равном или более 0,63, то есть превышающем минимальное значение по данным нашей выборки, можно прогнозировать развитие у пациента с ХСНунФВ и СД госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН в ближайшие 12 месяцев. Если полученный результат менее этого значения, то госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев ожидать не следует. Разработанные модели позволяют практикующим врачам использовать предикторное значение ранних биомаркеров сосудистых нарушений для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и СД и персонализированного подхода к ведению пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В результате комплексного анализа клинико-anamnestических показателей, данных лабораторных и инструментальных исследований пациентов с ХСНунФВ и СД выявлены гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП, которые нарастают при прогрессировании коморбидности ХСНунФВ и СД. Структурно-функциональными особенностями сердца больных ХСНунФВ и СД являются повышение объемных и индексных показателей левых отделов сердца, причем эти показатели значимо выше в группе больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе; у них преобладающим типом ремоделирования миокарда является эксцентрическая гипертрофия (72,3%), в отличие от сравниваемой группы без ИМ в анамнезе, где преобладают концентрические типы ремоделирования миокарда (85,2%).

2. У пациентов с ХСНунФВ и СД отмечается повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений, причем у больных ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе эти показатели значимо выше, чем у ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе: АЛ на 37,4%; ТИМП-1 на 44,2%; ФНО- α на 19,6%; ЛП-ФЛА2

на 54,3%. Сывороточные уровни биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 у больных ХСНунФВ и СД возрастают с увеличением ФК ХСН.

3. Проведенный корреляционный анализ выявил у больных ХСНунФВ и СД прямые статистически значимые корреляционные связи сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 с возрастом ($r=0,35-0,58$), весом ($r=0,31-0,46$), ИМТ ($r=0,29-0,43$), длительностью АГ ($r=0,34-0,63$), длительностью СД ($r=0,42-0,59$), курением ($r=0,30-0,33$), ШОКС ($r=0,45-0,68$), ФК ХСН ($r=0,41-0,74$), величиной САД ($r=0,29-0,42$), уровнями глюкозы ($r=0,33-0,36$), инсулина ($r=0,30-0,38$), индексом инсулинорезистентности ($r=0,29-0,32$), уровнями общего холестерина ($r=0,33-0,48$), ЛПНП ($r=0,34-0,46$), коэффициентом атерогенности ($r=0,36-0,53$), с объемными и индексными показателями левых отделов сердца, а также обратные корреляционные связи с уровнем ЛПВП ($r=-0,29-0,32$), количеством метров, пройденных при ТШХ ($r=-0,55-0,72$), значением фракции выброса ЛЖ ($r=-0,31-0,43$) (все $p < 0,05$).

4. У пациентов, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев, выявлено значимое повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), соответственно у больных ХСНунФВ и СД, исходно имевших ИМ в анамнезе, и у больных ХСНунФВ и СД, исходно не имевших ИМ в анамнезе: АЛ на 24,4% и 41,2%, ТИМП-1 на 30,4% и 45,8%, ФНО- α на 28,9% и 48,4%, ЛП-ФЛА2 на 18,6% и 31,6%. Между величинами сывороточных уровней биомаркеров и сроками наступления НС имеется статистически значимая обратная корреляционная связь: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

5. Разработаны модели прогнозирования развития инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев и рассчитаны коэффициенты прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: коэффициент прогнозирования ИМ составил 0,33; коэффициент прогнозирования

госпитализации по поводу декомпенсации ХСН составил 0,63.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ или госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН при сочетанном течении ХСНунФВ и СД, целесообразным является определение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений АЛ, ТИМП-1, ФНО- α , ЛП-ФЛА2 у пациентов с ХСНунФВ и СД в составе мультимаркерной модели для прогнозирования НС.

2. Пациентам с ХСНунФВ и СД рекомендовано определять прогноз развития НС в течение 12 месяцев с помощью разработанных прогностических моделей. При значении коэффициента прогнозирования ИМ равном или более 0,33 у пациента с ХСНунФВ и СД следует ожидать развитие ИМ в течение 12 месяцев. При значении коэффициента прогнозирования госпитализации равном или более 0,63 у пациента с ХСНунФВ и СД следует ожидать госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев.

3. Пациентов с ХСНунФВ и СД, находящихся в зоне неблагоприятного прогноза, необходимо направить к кардиологу для уточнения, коррекции, индивидуализации схемы медикаментозного лечения и проведения профилактических мероприятий.

4. Разработанные прогностические модели позволяют практическому врачу использовать предикторное значение биомаркеров сосудистых нарушений для прогнозирования НС у больных ХСНунФВ и СД и персонализированного подхода к ведению пациентов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль фактора некроза опухолей-альфа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // Профилактическая медицина. – 2021. – Том 24, № 5-2. – С. 40.

2. Роль тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // Тезисы: Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы X Всероссийской конференции с международным участием, Самара, 12-13 ноября 2021г. – 2021. – С.43- 44.

3. Значение тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей-альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // **Медицинский альманах**. – 2021. – № 4 (69). – С. 48-54.
4. Die Rolle des Tumornekrosefaktors-alpha bei der Progression von chronischer Herzinsuffizienz mit einer moderat reduzierten Ejektfraktion bei Diabetes mellitus / **L.S. Efremova**, D.A. Povaliukhina // В сборнике: Современные медицинские исследования на языке мировой науки. Материалы научно-практической конференции. Воронеж, 2021.– 2021.– С. 49-52.
5. Гендерные особенности углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // **Атеросклероз**. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 256.
6. Взаимосвязь альдостерона и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 в патогенезе хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // **Терапия**. – 2022. – Том 8, № S4 (56). – С. 54-57.
7. Структурно-функциональные особенности сердца и динамика биомаркеров при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // **CardioСоматика**. – 2022. – Том 13, № 2. – С. 87-93.
8. Zusammenhang des Serumspiegels von Gewebe-Inhibitor der Matrix-Metalloproteinase-1 und des Myokardumbaus bei der Progression von chronischer Herzinsuffizienz mit einer moderat reduzierten Ejektfraktion bei Diabetes mellitus / **L.S. Efremova**, L.V. Vasilyeva, D.A. Povaliukhina // **Международный журнал гуманитарных и естественных наук**. – 2022. – № 7-3(70).– С.68-71.
9. Особенности ремоделирования миокарда при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // Сборник тезисов. Первый Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения ЗОНТ, Москва, 1-4 декабря 2022г. – 2022. – С. 18-19.
10. Связь альдостерона, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухоли-альфа с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // **Кардиология в Беларуси**. – 2022. – Том 14, № 5. – С. 587-595.
11. Роль биомаркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // **Практическая медицина**. – 2022. – Том 20, № 7. – С. 117-121.
12. Взаимосвязь альдостерона и структурно-функциональных особенностей сердца у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // **Кардиологический вестник**. – 2022. – Том 17, № 2-2. – С. 83.
13. Динамика альдостерона, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 и структурных особенностей сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // **Российский кардиологический журнал**. – 2022.– Том 27, № S7. – С. 40.
14. Взаимосвязь динамики альдостерона, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 и ремоделирования миокарда при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2022.– Том 21, № S2. –С. 4.

15. Гендерные особенности углеводного, липидного обмена и сывороточных уровней биомаркеров воспаления у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // Кардиологический вестник. – 2023. – Том 18, № 2-2. – С. 111-112.

16. Взаимосвязь биомаркеров воспаления с углеводным и липидным обменом у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // **Практическая медицина**. – 2023. – Том 21, № 4. – С. 108-112.

17. Связь биомаркеров воспаления с углеводным и липидным обменом при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Том 22, № S6. – С. 24-25.

18. Гендерные особенности углеводного, липидного обмена и сывороточного уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // Journal of cardiorespiratory research. – 2023. – Том 2, № SI-1.1 – С. 245.

19. Связь биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева // Атеросклероз. – 2023. – Том 19, № 3. – С. 282-283.

20. Свидетельство о регистрации базы данных 2022622344, 26.09.2022. Заявка № 2022622157, 09.09.2022. публ. 26.09.2022 Бюл. №10. Предикторная значимость ранних биомаркеров сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом: реестр литературы / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева

21. Анализ предикторной значимости биомаркеров сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса и сахарным диабетом / **Л.С. Ефремова**, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // **Современные проблемы науки и образования**. – 2025. – № 2 URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33979>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛ – альдостерон
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИОЛП – индекс объема левого предсердия
 КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
 КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
 ОЛП – объем левого предсердия
 ОТС – относительная толщина стенки
 САД – систолическое артериальное давление
 ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
 ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс
 ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности