

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-инновационной
деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ

им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

д.м.н., профессор

А.В. Будневский

«28» 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)**

Диссертация «Предикторная значимость ранних биомаркеров сосудистых нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом» выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Ефремова Людмила Сергеевна обучалась по основной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре, заочная форма обучения, направление подготовки 31.06.01. Клиническая медицина на кафедре пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2013 году Ефремова Л.С. с отличием окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2017 года по настоящее время работает в частном учреждении здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Воронеж» в должности врача функциональной диагностики.

Диплом об окончании аспирантуры № 103631 0904504, выдан 20.06.2024 федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Васильева Людмила Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Для современной кардиологии проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) актуальна, так как количество больных с этой патологией возрастает, а прогноз заболевания неблагоприятен. Сахарный диабет (СД) отягощает течение ХСН; коморбидность ХСН и СД сопровождается частым развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НС), таких как инфаркт миокарда (ИМ), быстрое прогрессирование ХСН, внезапная сердечная смерть. Велика социальная значимость сосудистых осложнений, значительны экономические затраты в сфере здравоохранения в связи с частой

инвалидизацией, снижением трудоспособности, высокой смертностью больных с коморбидностью ХСН и СД.

Патофизиологически механизмы коморбидности ХСН и СД включают ряд взаимосвязанных процессов, таких как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, повреждающее действие гипергликемии, атерогенез. При нейрогуморальной активации повышается выработка альдостерона (АЛ), что приводит к нарушению водно-солевого обмена, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, фиброзу миокарда. Эндотелиальную дисфункцию поддерживает хроническое воспаление, при котором происходит гиперпродукция фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), повышающего индукцию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Гиперпродукция ТИМП-1 приводит к изменению состояния внеклеточного матрикса с развитием фиброза и ремоделирования миокарда. Эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гипергликемия способствуют атерогенезу, в развитии и прогрессировании которого участвует липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2).

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества ХСН подразделяется по значению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на ХСН с сохраненной ФВ (ФВ $\geq 50\%$), ХСН со сниженной ФВ (ФВ $\leq 40\%$) и ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСН_{унФВ}, ФВ=41%-49%).

В литературе имеются данные о распространенности ХСН_{унФВ} и основных клинических особенностях этой патологии, однако сведения о коморбидности ХСН_{унФВ} и СД малочисленны. Отрывочны сведения о роли биомаркеров - АЛ, ФНО-а, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 - в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН_{унФВ} и СД. В связи с этим актуально изучение предикторной значимости биомаркеров сосудистых нарушений АЛ, ФНО-а, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН_{унФВ} и СД.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором определены актуальность, цель и задачи научного исследования, произведен анализ 284 литературных источников по изучаемой проблеме, включающих 161 отечественных и 123 зарубежных, разработан дизайн исследования. Автором лично выполнен отбор пациентов, организованы и проведены сбор анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Автором исследования лично проведены разработка и заполнение медицинских карт пациентов, участие в исследовании пациентов, мониторинг неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в соответствии с дизайном исследования. Полученные результаты были подробно проанализированы, обработаны с помощью статистических методов исследования и интерпретированы. Автором исследования самостоятельно написаны главы диссертации, сформулированы выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом собранного материала, соблюдением дизайна исследования, обоснованным выбором статистических методов обработки данных, формированием выводов на основе результатов статистической обработки данных.

Научная новизна работы

Проведен сравнительный комплексный анализ клинико-анамнестических данных, показателей углеводного и липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, содержания в крови биомаркеров сосудистых нарушений-АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2- у больных с ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда 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-а 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 между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений у больных с ХСНунФВ и СД и клинико-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 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

Разработаны модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий 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.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы состоит в разработке моделей прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев. На основе разработанных моделей может осуществляться персонифицированный подход к обследованию и лечению больных с ХСНунФВ и СД, что способствует снижению количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных. Использование разработанных моделей в клинической практике возможно в отделениях

кардиологического и терапевтического профилей в работе поликлиник, стационаров, медицинских центров.

Результаты диссертационного исследования 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».

Ценность научных работ соискателя

В опубликованных по материалам диссертации печатных работах в полном объеме отражены результаты изучения предикторной значимости биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-А, ЛП-ФЛА2 для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД. Подробно представлены особенности пациентов с коморбидностью ХСНунФВ и СД, их углеводного и липидного обмена, структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы; освещены результаты изучения корреляционных связей между уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и изучаемыми параметрами пациентов с ХСНунФВ и СД. Отражены установленные в результате исследования взаимосвязи между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и сроками наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, представлены разработанные модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД и практическое применение прогностических моделей.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Ефремовой Людмилы Сергеевны «Предикторная значимость ранних биомаркеров сосудистых нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом» соответствует паспорту научной

специальности 3.1.20. Кардиология и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции).

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 1 статья индексируется в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Наиболее значимые публикации по теме исследования:

1. Значение тканевого ингибитора матриксных 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.

2. 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. – Т.13, № 2. – С. 87-93.

3. Связь альдостерона, тканевого ингибитора матриксных 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. – Т.14, № 5. – С. 587-595.

4. Роль биомаркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом /Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева // Практическая медицина. – 2022. – Т.20, № 7. – С. 117-121.

5. 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. – Т.21, № 4. – С. 108-112.

6. 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>

7. Свидетельство о регистрации базы данных 2022622344, 26.09.2022. Заявка № 2022622157, 09.09.2022. опубл. 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.

Заключение

Диссертация «Предикторная значимость ранних биомаркеров сосудистых нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом» Ефремовой Людмилы Сергеевны является законченным научным исследованием и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии и терапевтических дисциплин ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский

университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Присутствовало на заседании 20 человек. Результаты голосования: «за» - 20 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 10 от 27.05.2025.

Председатель межкафедрального заседания:

профессор кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

д.м.н., профессор

Андрей Яковлевич Кравченко

Подпись А.Я. Кравченко «заверяю»

Начальник управления кадров

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

С.И. Скорынин

28.05.2025

