

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
Калинин Роман Евгеньевич

«24»

2026 г.



**ОТЗЫВ
ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации о научно-практической ценности
диссертационной работы Улыбиной Елизаветы Владимировны на тему
«Диагностические и прогностические предикторы острой декомпенсации
сердечной недостаточности у больных предиабетом: значение новых
биомаркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы выполненной работы

Высокая частота регистрации острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и предиабета в популяции, а также существенное ухудшение прогноза пациентов при их сочетании являются предметом пристального внимания кардиологической науки и практики. В связи с чем их следует рассматривать не только как клинические состояния, но и как значимую медико-социальную проблему, требующую разработки и оптимизации стратегий профилактики, ранней диагностики и лечения.

Согласно большим наблюдательным исследованиям, предиабет,

представляющий по распространенности неинфекционную пандемию, ассоциируется не только с высокой вероятностью развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, хронической болезни почек, но и значительно увеличивает риск возникновения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Существующие пробелы в изучении ОДСН и предиабета обусловлены не только сложностями верификации этих состояний, но и выраженной фенотипической гетерогенностью пациентов с ХСН и ОДСН. Кроме того, значимую роль играет тот факт, что пациенты с предиабетом не представляют собой однородную группу, для них характерна множественная коморбидная патология, которая вносит существенный дополнительный вклад в формирование клинического профиля и прогноза пациентов. При этом предикторы и закономерности формирования различных клинических фенотипов ОДСН у больных с предиабетом практически не изучены. Отсутствуют данные о влиянии предиабета на прогноз больных, перенесших эпизод ОДСН.

Общепризнано, что верификация ОДСН, особенно при сохраненной фракции выброса левого желудочка, сопряжена с определенными сложностями, для преодоления которых в настоящее время предпринимается активный поиск новых биомаркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью в когорте пациентов с ОДСН и сопутствующим предиабетом, независимо от концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP).

Кроме того, как отмечают клиницисты, у больных с ОДСН могут регистрироваться низкие значения Nt-proBNP, не соответствующие диагностическим. Причины этого явления размыты, пути решения не найдены, что еще раз указывает на необходимость поиска новых биомаркеров ОДСН, позволяющих преодолеть низкую диагностическую значимость Nt-proBNP.

Согласно результатам ряда исследований, к числу наиболее

перспективных кандидатов для диагностики ОДСН могут быть отнесены раковый антиген 125 (CA-125) и N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин (РАМР), которые были оценены ранее при наличии застоя у больных ХСН, и изучены автором в рамках диссертационной работы применительно к проблеме диагностики ОДСН у больных предиабетом.

Таким образом, клиническое исследование, проведённое Е.В. Улыбиной, посвященное изучению закономерностей формирования ОДСН, предикторов ее возникновения, новых диагностических критериев и прогностических детерминант у больных предиабетом является актуальным с высокой научно-практической значимостью для кардиологической науки, а его результаты позволят оптимизировать профилактические, диагностические и лечебные стратегии ведения больных с явлениями застоя в условиях нарушений углеводного обмена.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема диссертации утверждена на совете педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России 26 октября 2023 г (протокол №8). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер диссертационного исследования – 121040500254-8.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом впервые были получены эпидемиологические данные о распространенности предиабета по обращаемости в стационар среди 426 госпитализированных пациентов с ОДСН с использованием нескольких методов верификации нарушений углеводного обмена и повторным

подтверждением их после стабилизации состояния. У 25,6% больных с ОДСН был выявлен предиабет, лишь у 8,3% среди них, данный диагноз был верифицирован до госпитализации. Наличие предиабета увеличивало относительный риск (ОР) развития ОДСН в 3,6 раза.

Инновационным аспектом работы явился поиск и определение предикторов развития ОДСН и неблагоприятного прогноза у больных предиабетом. В отличие от ряда клинических исследований, в которых не было глубокого погружения в изучение патофизиологических механизмов развития ОДСН при нарушении толерантности к глюкозе, диссертантом были опровергнуты данные о том, что фенотип, функциональный класс ХСН, определяемые до индексной госпитализации, связанной с ОДСН, показатели глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, показатели перорального теста толерантности к глюкозе могут иметь предикторную значимость для быстро прогрессирующего застоя у больных с предиабетом. В диссертационном исследовании доказано, что только метаболические факторы риска (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, триглицериды/глюкозный индекс > 9) и определенный фенотип ремоделирования сердечной-сосудистой системы и почек, проявляющийся гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка в сочетании с дилатацией левого предсердия, цистатинзависимой ренальной дисфункцией и увеличение жесткости аорты были взаимосвязаны с развитием ОДСН у больных с предиабетом.

Вызывает большой интерес, полученные диссертантом данные о том, что традиционный диагностический подход к верификации ОДСН, основанный на определении классического биомаркера — NT-proBNP, оказывается неинформативным у каждого пятого пациента, что предопределило перспективность дальнейшего изучения этой проблемы в поиске новых диагностических критериев.

На основании результатов диссертационного исследования автор показала высокую диагностическую значимость биомаркера СА-125 при

значении $>12,037$ КЕд/мл и РАМР при значении $>31,6$ пг/мл для верификации ОДСН, превышающую таковую для NT-proBNP вне зависимости от статуса углеводного обмена. Применение данных биомаркеров увеличивают возможность диагностики ОДСН в 2,2 и 3,3 раза соответственно.

Изучая прогностическую значимость биомаркеров у больных ОДСН и предиабетом диссертант впервые показала, что у данной категории больных биомаркер СА-125 $>27,313$ КЕд/мл увеличивает ОР повторных госпитализаций вследствие быстро прогрессирующей сердечной недостаточности в 1,6 раза в течение 12 месяцев наблюдения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (3. Медицинские науки, 3.1. Клиническая медицина) пунктам 4 – заболевания миокарда, перикарда и эндокарда, 10 – фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки, 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией, 14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 15 – исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология, 18 – патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическую ценность представляют предлагаемые диссертантом рекомендации о необходимости раннего выявления предиабета у пациентов, госпитализированных с ОДСН при любых эпизодах гипергликемии, для чего рекомендовано проведение перорального глюкозотолерантного теста после стабилизации состояния больного.

С целью количественной оценки выраженности застойных явлений, предсказания тяжести клинического течения ОДСН, а также риска

летального исхода и повторных госпитализаций диссертантом предложено использовать комплекс инструментальных подходов. В их число входят ультразвуковое исследование легких с количественным определением В-линий, а также применение протокола VExUS в рамках эхокардиографического исследования. Данный подход не только обеспечивает достоверную оценку степени гемодинамической перегрузки, но и является независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов данной группы.

В связи с высокой частотой низких значений Nt-proBNP (21,1%), не соответствующих диагностическим, для верификации ОДСН у больных предиабетом, автором обоснована необходимость в такой ситуации определять в крови биомаркеры СА-125 и РАМР, а при их значениях $> 12,037$ КЕд/мл и $> 31,6$ пг/мл соответственно подтверждать наличие ОДСН независимо от гликемического статуса.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования Е.В. Улыбиной результаты имеют теоретическое и практическое значение. Основные положения диссертации могут быть использованы в клинической работе врачей кардиологов и терапевтов, а также в учебном процессе на кафедрах терапии и кардиологии медицинских ВУЗов. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплинам «Внутренние болезни», «Кардиология» для ординаторов на кафедре «Внутренних болезней и кардиологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации

Доказательная база диссертационного исследования, обеспечивающая достоверность научных положений и выводов, базируется на нескольких ключевых аспектах. Во-первых, грамотно спланированный двухэтапный дизайн исследования (стационарный этап) с 12-месячным периодом наблюдения (амбулаторный этап) и выверенные для каждого этапа критерии включения и невключения пациентов, позволяющие реализовать цель и задачи диссертационного исследования. Первый этап посвящён анализу закономерностей развития ОДСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена, оценке взаимного влияния коморбидных состояний, а также определению предикторов возникновения ОДСН у пациентов с предиабетом. Второй этап нацелен на выявление прогностических предикторов неблагоприятного течения заболевания у той же группы больных после индексной госпитализации по поводу ОДСН. Во-вторых, большой объем скринированных пациентов, составляющий когорту из 426 пациентов, госпитализированных с ОДСН, в сочетании с широким спектром современных и инновационных диагностических методов — ультразвуковое исследование лёгких, эхокардиографии, неинвазивной ангиографии, определение в крови NT-proBNP, СА-125, РАМР, цистатина С с расчётом скорости клубочковой фильтрации по комбинации креатинина и цистатина С, что позволило провести разносторонний анализ изучаемых вопросов. В-третьих, статистическая обработка данных выполнена с применением методологического аппарата, адекватного поставленным задачам, что обеспечивает обоснованность, надежность и воспроизводимость полученных результатов.

Сформулированные автором выводы логично вытекают из цели и задач

исследования, достаточно аргументированы и полностью отражают его содержание и основные положения.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена на 178 страницах машинописного текста на русском языке. Структура диссертации включает следующие разделы: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, пять глав (обзор литературы, объем наблюдений и методы исследования, две главы собственных результатов исследований, глава, посвященная обсуждению полученных результатов, выводы, практические рекомендации). Список литературы представлен 198 источниками, из них 156 иностранные авторы, 42 – российские источники.

Изложение материала отличается четкостью, последовательностью и внутренней согласованностью разделов. Полученные автором результаты собственных исследований сопровождаются наглядными иллюстративными материалами: 47 таблицами и 13 рисунками, что способствует адекватной интерпретации данных и обоснованности выводов.

Оформление диссертационной работы соответствует установленным требованиям.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями и построен по традиционному плану. В нём представлено систематизированное изложение ключевых результатов проведенного исследования. Все разделы автореферата полностью соответствуют содержанию диссертации, что свидетельствует о достоверности представленной в автореферате информации.

Подтверждение опубликованных основных результатов в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 научных статьи в изданиях,

входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России и в цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

При анализе работы возникли вопросы, которые отражают интерес к выполненному исследованию и не снижают общую положительную оценку.

1. Можно ли использовать новые биомаркеры – N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин (РАМР) и раковый антиген 125 (СА-125), изученные у пациентов с ОДСН, в диагностике и прогнозировании неблагоприятных исходов у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса?

2. В процессе амбулаторного этапа исследования с активным контролем каждые 3 месяца с помощью телефонных контактов изучалась приверженность больных к базисной терапии ХСН, оценивалось ли ее влияние на прогноз?

Заключение

Диссертационная работа Улыбиной Елизаветы Владимировны на тему «Диагностические и прогностические предикторы острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных предиабетом: значение новых биомаркеров», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача кардиологии – определены закономерности формирования острой декомпенсации сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная диссертация соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей

редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Улыбина Елизавета Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России «26» мая 2026 года, протокол № 11.

Заведующий кафедрой внутренних болезней
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук (специальность 14.01.05 Кардиология),
доцент

Смирнова Елена Амишевна

Подпись д.м.н., доцента Смирновой Е.А. заверяю

проректор по научной работе и инновационному развитию

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Сунков Игорь Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Адрес: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Тел.: +7 (4912) 97-18-01

Сайт: <https://www.rzgmu.ru/>

Электронная почта: rzgmu@rzgmu.ru