

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Кашталапа Василия Васильевича на диссертационную работу Мешковой Марии Анатольевны «Клинико-функциональные предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения Российской Федерации и большинства стран мира. Согласно данным мониторинга Министерства здравоохранения РФ, в 2024 году общее число зарегистрированных пациентов с ИБС составило 8 013 199, из них перенесших острый коронарный синдром (ОКС) – 442 702. Показатель смертности от хронических форм ИБС в 2024 году составил 235,3 на 100 000 населения, от инфаркта миокарда (ИМ) – 29,1. В структуре смертности от болезней системы кровообращения доля хронических форм ИБС составила 42,0%, ИМ – 5%. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) стали стандартом лечения пациентов с ИБС, включая острый коронарный синдром. Однако рестеноз стента – повторное сужение коронарной артерии (КА) в месте имплантации стента – остаётся одним из самых актуальных и распространённых осложнений, частота, по данным литературы, достигает 10% при использовании стентов с лекарственным покрытием (DES) и может быть существенно выше у пациентов с коморбидной патологией. Особую значимость приобретает изучение раннего прогрессирования атеросклероза – в течение первых трёх месяцев после ЧКВ, когда активность патологических процессов (воспаление, пролиферация гладкомышечных клеток, неоангиогенез, дисбаланс внеклеточного матрикса) максимальна. Этот временной промежуток рассматривается как «терапевтическое окно» для профилактики коронарной болезни. Несмотря на

значительные успехи интервенционной кардиологии, проблема рестеноза стента окончательно не решена, что обусловлено как техническими факторами (тип, длина, диаметр используемого стента), так и биологическими – фенотипом пациента, коморбидным фоном, его генетическими особенностями. Сахарный диабет (СД) 2-го типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и длительный анамнез стабильной ИБС давно известны как факторы, утяжеляющие течение заболевания и ухудшающие прогноз после реваскуляризации. Однако их прогностическая значимость в отношении раннего рестеноза стента при использовании возможностей современной гиполипидемической терапии (ГЛТ) и достижении целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) изучена недостаточно. Особый интерес в последние годы вызывают биомаркеры, отражающие ключевые патофизиологические механизмы атерогенеза. Например, липопротеин (а) [ЛП(а)] – генетически детерминированный липопротеин, обладающий проатерогенным, провоспалительным и протромботическим действием. Согласно современным данным, ЛП(а) превосходит ХС ЛНП по атерогенному потенциалу в 6,6 раза в пересчёте на одну частицу. Другой маркер, трансформирующий фактор роста бета ($TGF-\beta$), играет двойную роль в атерогенезе: в одних условиях он стабилизирует атеросклеротическую бляшку, в других – усиливает воспаление и фиброз. При этом фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует ангиогенез и неоваскуляризацию в атеросклеротических бляшках, способствуя их прогрессированию и нестабильности. Малоизученным остаётся одновременное сочетание этих биомаркеров и клинических факторов для прогнозирования прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях, в том числе и в ранние сроки после ЧКВ.

Таким образом, диссертационное исследование Мешковой Марии Анатольевны «Клинико-функциональные предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является актуальным и значимым для медицины. Оно постулирует, на основании полученных результатов, необходимость создания системы алгоритмов

персонализированного ведения пациентов после ЧКВ, обеспечивающей дифференцированный выбор диагностических критериев и лечебных программ в зависимости от закономерностей формирования раннего прогрессирования атеросклероза коронарного русла с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов. Работа имеет важное социально-экономическое значение, продиктованное, с одной стороны, высокой распространённостью ИБС, а с другой – большой финансовой затратностью, связанной с повторными госпитализациями и реваскуляризациями миокарда при выявлении рестеноза стента и ухудшении течения коронарного атеросклероза. **Цель работы** – определить прогностическую значимость клинических и лабораторных маркеров неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ – является актуальной и соответствует специальности 3.1.20. Кардиология (пунктам 2, 3, 5 паспорта специальности: изучение факторов риска, диагностических и прогностических маркеров ИБС, разработка подходов к индивидуализации терапии).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Высокая степень обоснованности научных положений и достоверность выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Мешковой Марии Анатольевны определяются структурированной организацией работы. Дизайн исследования хорошо продуман. Работа выполнена в два этапа. На первом (ретроспективном) этапе проведён анализ данных 674 пациентов с ОКС, поступивших в кардиологическое отделение ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» в 2022–2023 гг., с использованием аналитического сервиса на базе системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Это позволило оценить реальную практику ведения пациентов с ОКС в регионе, включая частоту мониторинга ХС ЛНП, достижение целевых уровней, динамику ГЛТ и охват диспансерным наблюдением.

На втором (проспективном) этапе проведено сравнительное исследование 92 пациентов в возрасте от 57 до 69 лет, перенесших ОКС. Критерии включения и

исключения чётко сформулированы. Формирование групп осуществлялось на основании данных визуализации ранее поставленного стента в инфаркт-связанной артерии: измерение диаметра сосуда при выявленном стенозе; определение в плазме крови содержания ЛП (а), VEGF и TGF- β , а также оценку эффективности достижения целевых значений ХС ЛНП на фоне проводимой гиполипидемической терапии через 3 месяца: основная группа – 49 пациентов с рестенозом стента (сужение КА $\geq 50\%$ по данным коронарографии), группа сравнения – 43 пациента без рестеноза. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам (за исключением изучаемых предикторов). Все пациенты стратифицированы в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска согласно клиническим рекомендациям. Приверженность лечению оценивалась (высокий уровень, нарушений не отмечено). Учитывались такие конечные точки, как: наличие рестеноза стента в КА (сужение КА $\geq 50\%$), динамика клинических симптомов, показатели липидного профиля и биомаркеров. Общее число проанализированных пациентов (674 на ретроспективном этапе) и размер выборки проспективного этапа (92 пациента) рассчитаны адекватно поставленным задачам. Автором приведены расчёты (или ссылка на них) достаточности выборки для выявления статистически значимых различий.

Методы исследования. Для всесторонней характеристики предикторов неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ применён комплекс актуальных диагностических методов: инструментальных - селективная коронарография («золотой стандарт») с количественной оценкой диаметра сосуда и процента стеноза, электрокардиография, эхокардиография; лабораторных - определение липидного спектра (общий холестерин – ОХ, триглицериды – ТГ, ХС ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС ЛВП) ферментативным колориметрическим методом; определение ЛП(а) – ферментативным колориметрическим методом; определение VEGF и TGF- β – методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем; установление референсных значений биомаркеров проведено на выборке из 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов, соответствующих поставленным задачам: количественные показатели проверены на

нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка), при отсутствии нормального распределения использованы непараметрические критерии (Манна–Уитни для двух групп, Краскела–Уоллиса для более чем двух групп с *post hoc* критерием Данна). Для качественных признаков применялись критерий χ^2 Пирсона (с поправкой Беньямини–Хохберга при множественных сравнениях) и точный критерий Фишера. Для оценки предикторной значимости проведён логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Такой объём и качество статистической обработки позволяют квалифицировать полученные результаты как достоверные, обоснованные и воспроизводимые. Таким образом, методологический уровень работы, объём материала и корректность статистического анализа подтверждают обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертационное исследование Мешковой М.А. содержит ряд положений, характеризующихся научной новизной. Внедрение аналитического сервиса с СППВР в клинический процесс для анализа данных электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов с ОКС. Впервые на региональном уровне (Липецкая область) проведена объективная оценка качества диспансерного наблюдения и эффективности вторичной профилактики с использованием цифрового инструмента. Установлено, что мониторинг ХС ЛНП в течение 12 месяцев после выписки проведён лишь у 29,4% пациентов; под диспансерное наблюдение взято только 45,5% пациентов; целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л достигли лишь 15,7% пациентов; недостижение целевого уровня на фоне высокоинтенсивной статинотерапии зафиксировано у 63,0% пациентов на сроке более 8 недель. Эти данные впервые в регионе продемонстрировали системные проблемы вторичной профилактики и потенциал СППВР для их решения.

Высокой научной новизной характеризуется выявление клинических предикторов раннего рестеноза стента, сохраняющих прогностическую значимость независимо от достижения целевого уровня ХС ЛНП: продолжительное течение

стабильной ИБС (медиана 6,0 против 2,0 месяца, $p < 0,001$; ОШ = 3,28 [95% ДИ 1,26–8,52]); ХБП 3а стадии (32,7% против 11,6%, $p = 0,02$; ОШ = 3,68 [95% ДИ 1,22–11,15]); СД 2-го типа (79,6% против 44,2%, $p < 0,001$; ОШ = 5,0 [95% ДИ 2,0–12,5]). Ранее в отечественной литературе не было комплексных работ, оценивающих именно раннее прогрессирование атеросклероза КА с учётом достижения целевого ХС ЛНП и коморбидности после ЧКВ.

Несомненной новизной характеризуется доказательство независимой прогностической значимости ЛП(а) в отношении раннего рестеноза стента после ЧКВ. Установлено, что повышенный уровень ЛП(а) (≥ 30 мг/дл) ассоциирован с риском рестеноза стента (ОШ = 1,30 [95% ДИ 1,04–1,52] при увеличении на каждые 10 мг/дл). В группе с рестенозом медиана ЛП(а) составила 19,2 мг/дл против 5,1 мг/дл в группе пациентов без рестеноза ($p < 0,001$).

Наиболее важным фактом является то, что повышенный ЛП(а) сохраняет прогностическую значимость даже у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП ($< 1,4$ ммоль/л): у 14,3% пациентов с рестенозом, достигших целевого ХС ЛНП, ОШ = 13,1 [95% ДИ 1,0–246,1] при ЛП(а) > 30 мг/дл в этой подгруппе. Впервые в отечественной практике проведён мультибиомаркерный анализ комбинаций ЛП(а), TGF- β и VEGF. Показана протективная роль одновременного нахождения в пределах нормативных значений TGF- β и ЛП(а) (ОШ = 0,20 [95% ДИ 0,07–0,56]); протективная роль сочетания нормальных уровней ЛП(а) и VEGF (ОШ = 0,33 [95% ДИ 0,14–0,82]). Эти данные не только подтверждают сложное взаимодействие биомаркеров, но и открывают возможности для мультимаркерного прогнозирования прогрессирования атеросклероза КА.

Оценка практической значимости

Практическая значимость диссертационного исследования определяется возможностью непосредственного применения полученных результатов в клинической работе врачей-кардиологов, интервенционных кардиологов и терапевтов.

Внедрение аналитического сервиса на базе СППВР рекомендовано для

регионального аудита качества диспансерного наблюдения пациентов с ИБС. Система позволяет выявлять пациентов с низкой приверженностью лечению, недостижением целевых уровней ХС ЛНП, недостаточным охватом диспансерным наблюдением, что служит основой для управленческих решений и повышения качества медицинской помощи. Выделение группы пациентов высокого риска раннего рестеноза стента на основании клинических факторов: длительный анамнез стабильной ИБС (>6 месяцев), наличие СД 2-го типа, наличие ХБП 3а стадии (скорость клубочковой фильтрации 45–59 мл/мин/1,73 м²). Этим пациентам рекомендовано проведение контрольной коронарографии уже через 1–3 месяца после планового ЧКВ независимо от достижения целевого уровня ХС ЛНП. Такой подход позволит своевременно выявить прогрессирование атеросклероза КА, провести повторную реваскуляризацию и предотвратить развитие ИМ или тяжёлой стенокардии.

Определение уровня ЛП(а) рекомендуется всем пациентам с ИБС перед ЧКВ. При выявлении уровня ЛП(а) ≥ 30 мг/дл пациент относится к группе высокого риска раннего прогрессирования атеросклероза КА. Это может служить основанием для более агрессивной ГЛТ (включая ингибиторы PCSK9, обладающие ЛП(а)-снижающим эффектом, в перспективе – назначение Лп(а)-таргетной терапии), а также для раннего ангиографического контроля. Поскольку уровень ЛП(а) генетически детерминирован и практически не изменяется под влиянием образа жизни, однократное определение перед ЧКВ является достаточным.

Дополнительное определение TGF- β и VEGF рекомендуется у пациентов с пограничными значениями ЛП(а) ≥ 30 мг/дл или при наличии факторов риска, но нормальном ЛП(а). Выявление дисбаланса этих биомаркеров (повышение TGF- β или VEGF) позволяет уточнить прогноз и отнести пациента к ещё более высокой категории риска. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» и ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» (г. Москва), а также в учебный процесс кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Содержание диссертации, её завершённость, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа Мешковой Марии Анатольевны построена по традиционному плану и состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Список цитируемой литературы включает 170 источников, в том числе 53 отечественных и 117 зарубежных. Объём диссертации, составляющий 124 страницы машинописного текста, достаточный. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 19 рисунками, которые наглядно отражают полученные данные.

Введение выдержано в строгом академическом стиле: автор последовательно раскрывает актуальность проблематики, формулирует цель и задачи, определяет основные положения, выносимые на защиту, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Приведены сведения об апробации работы и внедрении результатов. В первой главе, посвящённой обзору литературы, содержит детальный анализ современных данных по эпидемиологии ИБС, патофизиологии атеросклероза и рестеноза, роли коморбидной патологии, биомаркеров (ЛП(а), TGF- β , VEGF) и внедрению искусственного интеллекта (СППВР) в кардиологию. Автор демонстрирует высокий методический уровень интерпретации литературы, критически оценивает противоречивые данные и обосновывает необходимость собственного исследования. Обзор написан хорошим научным языком, охватывает 170 источников, включая ключевые зарубежные исследования (CANTOS, SCAAR, INTERHEART, SANTORINI и др.). Вторая глава содержит детальную характеристику материалов и методов. Используемые методы сбора, обработки и статистического анализа соответствуют современной научной методологии и полностью отвечают поставленным задачам. Основные главы, содержащие анализ собственных результатов, отличаются четкой структурой и доступностью восприятия. Текстовый материал изложен логично, а данные статистической обработки обобщены в

наглядных таблицах и рисунках, что существенно облегчает интерпретацию полученных данных. В разделе обсуждения автор демонстрирует способность к критическому анализу, сопоставляя полученные результаты с данными других исследователей, представленными в актуальной литературе. Выводы логически вытекают из поставленных задач, полностью им соответствуют и свидетельствуют о завершённости проведенной работы.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, его структура и объём соответствуют требованиям. Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, входящих в отечественные и международные цитатно-аналитические базы данных. Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

Вопросы и замечания дискуссионного характера

При изучении диссертационной работы М.А. Мешковой возникли следующие вопросы, требующие разъяснения в ходе публичной защиты:

Вопросы:

1. На ретроспективном этапе было 674 пациента с ОКС, а в проспективное исследование вошли лишь 92 пациента. Каковы были критерии отбора этих 92 пациентов из общей когорты? Были ли они репрезентативны всей выборке? Не возникло ли систематической ошибки отбора (например, за счёт того, что пациенты направлялись на этапную реваскуляризацию по клиническим показаниям, а не всем подряд)?
2. При оценке рестеноза стента через 3 месяца Вы фиксировали сужение $\geq 50\%$. Как Вы дифференцировали рестеноз от неполного раскрытия стента или резидуального стеноза, оставшегося после первичного вмешательства?
3. Вы показали, что повышенный ЛП(а) остаётся значимым предиктором даже при достижении ХС-ЛНП $< 1,4$ ммоль/л. Однако в Вашей выборке целевого уровня достигли лишь 15,7% пациентов (в ретроспективном этапе) и около 22% в проспективном. Не является ли этот вывод преждевременным из-за

малого числа пациентов с достигнутым целевым уровнем (особенно в группе с рестенозом – всего 13 человек)?

Вопросы носят дискуссионный характер и не снижают высокой оценки диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мешковой Марии Анатольевны «Клинико-функциональные предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной кардиологической задачи – определение прогностической значимости клинических (длительность ИБС, СД 2-го типа, ХБП 3а стадии) и лабораторных (ЛП(а), TGF- β , VEGF) маркеров неблагоприятного течения ИБС после чрескожных коронарных вмешательств. Автором разработаны и обоснованы практические рекомендации по персонализированному подходу к ведению пациентов после ЧКВ, включая раннюю контрольную селективную коронарографию у пациентов с высоким уровнем ЛП(а), СД 2-го типа, ХБП 3а стадии и длительным анамнезом ИБС. Предложен мультибиомаркерный подход с определением TGF- β и VEGF для уточнения риска. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, с использованием современных лабораторных и инструментальных методов, корректной статистической обработкой. Выводы и практические рекомендации обоснованы и могут быть использованы в практическом здравоохранении. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук. Автор диссертации, Мешкова Мария Анатольевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

д.м.н., профессор, профессор РАН
(Специальность 14.01.05 Кардиология)

Василий Васильевич Кашталап

« 26 » августа 2026г.



Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Кашталапа В.В. заверяю:

Начальник отдела кадров Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

« 26 » августа 2026г.



Ольга Анатольевна Терехова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, адрес: 65002, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, Бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6. Телефон: 8(3842)-64-33-08; E-mail: reception@kemcardio.ru

