

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора медицинских наук, профессора Тавлуевой Евгении Валерьевны
диссертационной работе Мешковой Марии Анатольевны на тему
«Клинико-функциональные предикторы неблагоприятного течения
ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20.

Кардиология

Актуальность диссертационной работы

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти и инвалидизации населения во всём мире. В Российской Федерации, несмотря на реализацию федеральных программ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. Диссертационная работа Мешковой М.А. посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии – прогнозированию неблагоприятного течения ИБС после чрескожных коронарных вмешательств. Несмотря на впечатляющий прогресс в развитии технологий стентирования, число которых в России неуклонно растёт и превышает 150 тыс. операций в год, включая внедрение стентов с лекарственным покрытием нескольких поколений, частота рестеноза внутри стента сохраняется на уровне около 10%, а у отдельных категорий пациентов (с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, продолжительной ИБС) достигает значительно более высоких значений. Особую значимость приобретает поиск доступных и воспроизводимых клинико - функциональных предикторов, позволяющих своевременно корректировать тактику ведения пациентов на амбулаторном и стационарном этапах. Ключевым патогенетическим звеном рестеноза является неоинтимальная гиперплазия – сложный процесс, в котором участвуют воспаление, пролиферация гладкомышечных клеток, дисфункция эндотелия и неоангиогенез. Первые три месяца после имплантации стента представляют собой наиболее критическое «терапевтическое окно», когда активность этих

процессов максимальна и может быть модифицирована. В этот период решающее значение приобретают факторы, определяющие баланс между репарацией и патологической гиперплазией.

В последние годы активно изучаются новые биомаркеры, отражающие различные звенья атерогенеза. Липопротеин(а) (ЛП(а)) – генетически детерминированный, высокоатерогенный липопротеин, концентрация которого на 90% определяется наследственностью и практически не изменяется под влиянием статинов или образа жизни. Современные международные рекомендации (Брюссельская декларация, 2025) призывают к рутинному скринингу ЛП(а) у пациентов высокого риска, однако в российской клинической практике этот подход пока не нашёл широкого применения. В то же время ряд исследований указывает на важную роль трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в процессах фиброза, ангиогенеза и воспаления в сосудистой стенке. TGF- β проявляет двойственный эффект: в одних условиях он стабилизирует атеросклеротическую бляшку, в других – стимулирует избыточное отложение коллагена и пролиферацию гладкомышечных клеток. VEGF способствует неоваскуляризации, но также усиливает проницаемость и воспаление, что может ускорять развитие неоатеросклероза. Однако изолированное изучение этих биомаркеров давало противоречивые результаты, что свидетельствует о необходимости их комбинированной оценки.

Ключевым нерешённым вопросом остаётся прогностическая значимость одновременного сочетания клинических факторов (продолжительности ИБС, коморбидных состояний) и лабораторных маркеров (ЛП(а), TGF- β , VEGF) для раннего (в течение 3 месяцев) прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях после ЧКВ. Малоизученным является также вопрос о том, сохраняется ли прогностическая роль ЛП(а) у пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л – категории, которая в реальной практике составляет лишь небольшую долю больных, что подчёркивает необходимость персонализированной стратификации риска. Автором корректно обозначена

недостаточная разработанность темы: в литературе имеются противоречивые данные о роли TGF- β и VEGF как изолированных маркеров, а их комбинаторное взаимодействие с ЛП(а) для прогнозирования раннего рестеноза изучено недостаточно.

В практической кардиологии является недостаточный контроль качества вторичной профилактики на региональном уровне. Данные о достижении целевых липидных показателей, частоте диспансерного наблюдения и приверженности гиполипидемической терапии в большинстве российских регионов фрагментарны. Внедрение систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) и аналитических сервисов на основе электронных медицинских карт может стать эффективным инструментом аудита и улучшения качества помощи.

Таким образом, диссертационная работа Мешковой М.А., направленная на определение прогностической значимости клинических факторов и биомаркеров у пациентов с ИБС после ЧКВ, является несомненно актуальной и имеет важное научное и практическое значение для совершенствования подходов к вторичной профилактике.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Достоверность и обоснованность научных результатов, представленных в диссертационной работе Мешковой Марии Анатольевны, обеспечена корректной организацией исследования, достаточным объёмом клинического материала, применением современных методов статистического анализа. Автор продемонстрировал высокий уровень методологической проработки исследования: тщательно определены критерии включения и исключения, проведена статистическая оценка значимости различий и влияния различных факторов на прогноз. Результаты представлены последовательно, интерпретированы логично. Все выводы аргументированы и опираются на полученные данные, что свидетельствует о надёжности проведённого исследования.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании впервые в реальной клинической практике Липецкой области с помощью аналитического сервиса на базе СППВР проведён аудит качества вторичной профилактики у пациентов с острым коронарным синдромом. Автор показал, что в реальной клинической практике мониторинг ХС-ЛПНП за 12 месяцев после ОКС проводится лишь у 29,4% пациентов, под диспансерное наблюдение взято 45,5%, а целевого уровня ХС-ЛПНП достигают лишь 15,7%. Это важное организационное исследование, демонстрирующее масштаб проблемы и потенциал цифровых инструментов для её решения. Полученные данные имеют высокую практическую значимость для организаторов здравоохранения.

Проведён анализ факторов риска развития рестеноза стента в ранние сроки после ЧКВ (через 3 месяца). Установлено, что независимыми предикторами рестеноза являются длительное течение стабильной ИБС (ОШ = 3,28), наличие ХБП 3а стадии (ОШ = 3,68) и СД 2-го типа (ОШ = 5,0), причём эти факторы сохраняют значимость независимо от достижения целевого уровня ХС-ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л). Доказана независимая прогностическая значимость ЛП(а) – повышенный уровень ЛП(а) (≥ 30 мг/дл) ассоциирован с ранним прогрессированием атеросклероза коронарного русла не только в общей группе, но и у пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л (ОШ = 13,1; 95% ДИ 1,0–246,1). Этот результат имеет ключевое клиническое значение, поскольку подчёркивает независимость атерогенных механизмов ЛП(а) от классического липидного профиля и обосновывает необходимость рутинного скрининга ЛП(а) у пациентов перед ЧКВ.

Продемонстрировано, что одновременное нахождение в пределах нормативных значений TGF- β и ЛП(а), а также ЛП(а) и VEGF, статистически значимо снижает риск прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях (ОШ = 0,20 и 0,33 соответственно). Это принципиально важное наблюдение, которое выводит понимание патогенеза рестеноза на новый уровень – от поиска отдельных маркеров к мультибиомаркерному балансу, где нормальные уровни

регуляторных цитокинов выполняют протективную функцию только на фоне низкой атерогенной нагрузки (нормального ЛП(а)).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативностью сформированной выборки пациентов (674 пациента на ретроспективном этапе и 92 – на проспективном), достаточным объёмом собранного первичного материала, соблюдением регламента разработанного дизайна исследования. Использованы современные инструментальные методы (селективная коронарография, эхокардиография), лабораторные исследования (липидный профиль, ЛП(а), TGF- β , VEGF) и актуальные методы статистической обработки данных (критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, хи-квадрат, логистический регрессионный анализ с расчётом отношений шансов и 95% доверительных интервалов). Статистическая обработка выполнена в лицензионной среде R (v.3.6), что соответствует современным стандартам доказательной медицины.

Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации актуальны, базируются на полученных данных и могут применяться в клинической работе.

Оценка практической значимости

Практическая значимость диссертационного исследования определяется тем, что его результаты ориентированы на решение конкретных задач клинической и организационной кардиологии – от повышения эффективности вторичной профилактики до внедрения персонализированного подхода к ведению пациентов после чрескожных коронарных вмешательств. Полученные данные имеют прямое применение в работе кардиологов стационаров, врачей амбулаторно-поликлинического звена, рентгенэндоваскулярных хирургов, а также организаторов здравоохранения.

На ретроспективном этапе исследования впервые в Липецком регионе проведён масштабный аудит качества диспансерного наблюдения и гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших ОКС, с использованием аналитического сервиса на базе СППВР. Выявленные критические точки – низкий охват контролем ХС-ЛПНП (29,4% за 12 месяцев), недостижение целевого уровня у 84,3% обследованных, снижение интенсивности статинотерапии с 71,0% до 65,3% в течение 8 недель – служат объективной основой для принятия управленческих решений, направленных на усиление внутреннего контроля качества, пересмотр маршрутизации пациентов после выписки и организацию проактивного приглашения на диспансерные осмотры. Результаты ретроспективного анализа подчёркивают необходимость автоматизации рутинных процессов: выгрузка данных из ЭМК, детекция лабораторных показателей из неструктурированных полей (PDF, текстовые эпикризы) и формирование датасетов для статистического анализа позволяют снизить трудозатраты врачей и повысить достоверность отчётности без дополнительного документооборота.

Результаты исследования расширяют знания о клинических особенностях и биомаркерах, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий. Показано, что комбинация ЛП(а) с TGF- β и VEGF позволяет уточнить прогноз и выделить пациентов с крайне высоким риском даже среди тех, у кого традиционные липидные показатели находятся в целевом диапазоне. Персонализированный подход у отдельных групп пациентов заключается в том, что при сочетании двух и более указанных факторов (например, СД + ХБП 3а + длительная ИБС) даже при пограничных значениях ЛП(а) (>30 мг/дл) рекомендуется проведение первого контрольного визита через 1 месяц после ЧКВ, а не через стандартные 3–6 месяцев, что позволяет своевременно выявить начальные признаки прогрессирования и скорректировать терапию.

Результаты исследования уже внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» и ГБУЗ

«Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» (г. Москва) и в учебный процесс кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий со студентами старших курсов, клиническими ординаторами и слушателями курсов повышения квалификации по специальностям «Кардиология» и «Терапия» в разделах, посвящённых современным методам стратификации риска при ИБС; интерпретации лабораторных биомаркеров (ЛП(а), TGF- β , VEGF) в клинической практике; организации диспансерного наблюдения после ЧКВ с применением цифровых технологий; алгоритмам персонализированного ведения коморбидных пациентов.

Содержание диссертации, её завершённость, публикации автора в научной печати

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. Список литературы содержит 53 отечественных и 117 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 19 рисунками.

Введение логично обосновывает актуальность, степень разработанности, формулирует цель и задачи. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и отражают основные результаты.

Обзор литературы (глава 1) написан хорошим научным языком, охватывает эпидемиологию, патофизиологию атеросклероза и рестеноза, современные подходы к диагностике ИБС и, что особенно важно, детально разбирает биологическую роль ЛП(а), TGF- β и VEGF. Особое внимание заслуживает раздел 1.9, посвящённый внедрению искусственного интеллекта и СППВР в кардиологию – этот раздел гармонично интегрирует организационные и молекулярно-биологические аспекты работы.

Глава 2 содержит подробное описание дизайна, критериев включения и исключения, методов обследования и статистической обработки. Дизайн исследования наглядно иллюстрирует последовательность этапов. Следует отметить использование современных статистических методов, включая поправку на множественные сравнения, что повышает надёжность результатов. Глава 3 представляет результаты исследования. В разделе 3.1 автор детально анализирует ключевые клинические показатели в Липецкой области, выявляя низкий охват контролем ХС-ЛПНП и недостижение целевых уровней терапии. В разделе 3.2 проведён сравнительный анализ групп с рестенозом и без него, убедительно продемонстрирована роль ЛП(а), а также комбинаторные эффекты с TGF- β и VEGF.

Глава 4 (обсуждение) написана содержательно, автор сопоставляет собственные данные с результатами крупных международных исследований (CANTOS, SCAAR, GENESIS-PRAXY, SANTORINI), что свидетельствует о глубоком анализе литературы. Особо следует выделить обсуждение двойственной роли TGF- β и интерпретацию комбинаторных эффектов.

Заключение и выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны и обоснованы. Раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы» демонстрирует видение автором направлений развития темы. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

По теме опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus, Web of Science и Chemical Abstracts. Результаты доложены на престижных российских и международных конференциях, включая 93-й Европейский конгресс по изучению атеросклероза (Глазго, 2025).

Вопросы и замечания дискуссионного характера

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. В рамках научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В проспективном исследовании рестеноз оценивался через 3 месяца после ЧКВ. Чем обусловлен выбор именно этого временного интервала? Учитывалось ли, что пик неинтимальной гиперплазии обычно приходится на более поздние сроки (6–12 месяцев), и не могло ли это повлиять на выявление некоторых предикторов (например, факторов, связанных с поздним рестенозом)?
2. Почему из проспективной выборки исключались пациенты с гепатитом В и С, а также с аутоиммунными заболеваниями? Каково обоснование этих критериев, и могли ли они повлиять на репрезентативность выборки?

Заключение

Диссертационная работа Мешковой Марии Анатольевны «Клинико-функциональные предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца» является законченным, самостоятельно выполненным научным исследованием, содержащим решение актуальной задачи – определение прогностической значимости клинических и лабораторных маркеров раннего рестеноза после ЧКВ. Работа выполнена на высоком методическом уровне, результаты статистически обоснованы, выводы логичны и аргументированы.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике кардиологических и рентгенэндоваскулярных отделений, а также в учебном процессе медицинских вузов. Личный вклад автора в выполнение работы является определяющим.

Указанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую положительную оценку диссертационной работы.

По своей актуальности, методам и объёму проведённых исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа Мешковой Марии Анатольевны соответствует всем

требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Мешкова Мария Анатольевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, заведующий региональным сосудистым центром врач-кардиолог Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»

 Е.В. Тавлуева
« 31 » 12 10 22 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, заведующего региональным сосудистым центром ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» Тавлуевой Е.В. заверяю:

« 31 » 07 2026 г.



