

На правах рукописи

Козик Валентина Александровна

**СОЧЕТАНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО И ПОСТКОВИДНОГО  
СИНДРОМОВ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Шпагин Илья Семенович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

**Барбараш Ольга Леонидовна**

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», аппарат управления, директор, г. Кемерово)

Доктор медицинских наук, профессор

**Загидуллин Науфаль Шамильевич**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, доцента

**Лифшиц Галина Израилевна**

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория персонализированной медицины, заведующий лабораторией)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/5073>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

**В. П. Дробышева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность избранной темы.** В конце 2019 – начале 2020 года мир охватила пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Для диагностики, лечения и профилактики COVID-19 применялись беспрецедентные меры (Лакман И. А., Загидуллин Н. Ш. и соавторы, 2020, 2021). Самый высокий уровень летальности от COVID-19 не только во всем мире, но и в России, наблюдался среди пациентов категории сердечно-сосудистого риска (Загидуллин Н. Ш. и соавт. 2024; Барбараш О. Л. 2024, 2025). Среди основных механизмов патогенеза развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 рассматриваются поражение эндотелия мелких сосудов, активация гиперкоагуляции и образование микротромбов, тромбоэмболических осложнений. Предполагается, что эти механизмы могут иметь значение и в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, перенесших COVID-19 (Шпагин И. С. и соавт. 2024, 2025; Барбараш О. Л., Кашталап В. В. и соавт. 2024, 2025). С другой стороны, эндофенотип ОКС в сочетании с постковидным синдромом (ПКС) до сих пор недостаточно исследован, не определен прогноз осложнений и смертельных исходов.

Таким образом, необходимо рассмотреть клинико-функциональные, структурные, клеточно-молекулярные факторы, и на этой основе определить фенотипические особенности, которые могут быть применены для оптимизации диагностики, прогнозирования острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.

**Степень разработки темы исследования.** Острый коронарный и постковидный синдромы характеризуются универсальностью патогенетических механизмов воспаления, гемостаза, эндотелиальной дисфункции. Основные работы по данной проблеме отмечены у ряда отечественных и зарубежных ученых: Барбараш О. Л., Бойцова С. А., Дуплякова Д. В., Шляхто Е. В., Ложкиной Н. Г., Космачевой Е. Д., Драпкиной О. М., Рябова В., Шпагина И. С., Nohria R, Frantz S., Byrne R. A., Rossello X. Вместе с тем не исследованы особенности поражения коронарных сосудов, полиморфизм генов,

ассоциированных с ОКС и ПКС, не определено течение коморбидных форм, прогноз развития фатальных и нефатальных осложнений в динамике 6 месяцев наблюдений.

Особое внимание уделяется изучению психоэмоционального состояния пациентов ОКС с ПКС, что нашло отражение в работах Гафарова В. В., Васильева А. В., Чазова И. Е., Блинова Н. В., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Невзорова В. А., Савенкова М. П., Ощепкова Е. В., Остроумова О. Д., Scholkmann F., May C. A. Но вместе с тем требуется более детальное изучение этой проблемы на другой выборке пациентов с острыми коронарными событиями.

Активно изучаются генетические маркеры и маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с БСК. В работах Максимова В. Н., Воеводы М. И., Xu H., Wu Y., Wu J., Wang Y., Затеишикова Д. показано их влияние на тяжесть сердечно-сосудистых событий. Однако сочетание ОКС и ПКС недостаточно изучено, имеет неоднозначные результаты исследований, неоднозначную патогенетическую связь. Актуальность и недостаточная разработанность данной проблемы является основой планирования диссертационного исследования.

**Гипотеза исследования.** Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов формирует особый эндофенотип, который имеет ряд клинических, диагностических, клеточно-молекулярных, генетических особенностей, а выделение факторов риска неблагоприятного течения ОКС в сочетании с ПКС позволит оптимизировать диагностику и прогноз.

**Цель исследования.** Изучить клинико-функциональные, структурные, клеточно-молекулярные факторы, и на этой основе определить фенотипические особенности, оптимизировать диагностику и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-функциональные и биохимические особенности острого коронарного синдрома у пациентов с постковидным синдромом.

2. Оценить молекулярные маркеры: с-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), антитела к эндотелию, растворимую fms-подобную

тирозинкиназу-1 у пациентов с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом.

3. Определить варианты нуклеотидной последовательности (генетические маркеры) и их влияние на исходы (ACE2 rs2285666; ACE rs1799752; TMPRSS2 rs12329760) острого коронарного синдрома.

4. Изучить межсистемные взаимодействия клиники, диагностики, клеточно-молекулярных маркеров неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

5. Разработать математическую модель и дополнительные критерии диагностики наступления неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома.

**Научная новизна исследования.** Впервые показано, что сочетание острого коронарного и постковидного синдромов характеризуется малосимптомным острым периодом, высокой частотой жизнеугрожающих нарушений ритма и реперфузионного синдрома в условиях чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), преобладанием многососудистого поражения коронарных артерий (КА), большей частотой поражения правой коронарной артерии (ПКА).

Установлено, что наиболее значимыми параметрами клинической характеристики пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом являются повышение артериального давления выше 140 \ 90 мм рт. ст., тахикардия, кардиалгия, одышка, слабость (астенический синдром), бессоница.

Фенотип острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом в сравнении с ОКС без НКИ характеризуется такими эхокардиографическими показателями, как увеличение объема регургитации на митральном клапане, больший диаметр легочной артерии, увеличенное давление в легочной артерии. Показано, что фенотип острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом характеризуется такими эхокардиографическими кардиальными осложнениями, как более частые

гипокинезы и акинезы, аневризмы левого желудочка, тромбозы верхушки левого желудочка.

Изучена роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Изучена роль эндотелиального фактора (антиэндотелиальных антител) у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Выявлено, что повышенный уровень эндотелиального фактора у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом позволяет говорить об их роли в развитии более тяжелого течения ОКС у пациентов и их связи с прогнозом. Выявлено, что уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 выше 91 пг\мл у больных ОКС в сочетании с постковидным синдромом ассоциирован с развитием более тяжелого течения ОКС и их связи с прогнозом.

Проведено изучение различных вариантов нуклеотидной последовательности rs2285666 гена ACE2, rs1799752 гена ACE, rs12329760 гена TMPRSS2, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС и ПКС в рамках проспективного исследования случаев острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом. Определена протективная роль генотипа AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 у лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне ПКС. Носительство генотипа GA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 не ассоциировано с повышенным риском развития острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом у женщин. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE, ассоциированный с развитием острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом. При разделении по гендерному признаку имеется накопление варианта нуклеотидной последовательности rs1799752 гомозиготного генотипа DD гена ACE, что уменьшает риск развития ОКС в сочетании с постковидным синдромом. Вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена TMPRSS2 не ассоциирован с развитием острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с

постковидным синдромом.

Разработана многофакторная регрессионная модель, включающая наличие у пациентов хронической сердечной недостаточности, ОКС с перенесенным НКИ, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, зоны гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2, предсказывающая наличие неблагоприятного исхода ОКС.

Определены кластеры, включающие в себя традиционные и молекулярно-генетические факторы риска, а также растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1, наличие или отсутствие конечной точки (неблагоприятный исход), повышенный или неизмененный тропонин I, наличие или отсутствие артериальной гипертензии, возраст, наличие или отсутствие эндотелиального фактора (антиэндотелиальные антитела), ассоциированные с риском развития неблагоприятного исхода ОКС.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Впервые выявлены новые воспалительные и молекулярно-генетические маркеры неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома в постковидный период.

Разработана новая медицинская технология многофакторного прогнозирования отдаленных исходов фенотипа острого коронарного синдрома в постковидный период постгоспитального периода, что позволит детально и дифференцированно подойти к реабилитации и вторичной профилактике.

Разработана и клинически апробирована модель многофакторного прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Это позволяет повысить эффективность рискометрии отдаленного периода острого коронарного синдрома и оптимизировать реабилитацию и вторичную профилактику.

Доказанная в диссертационной работе впервые роль генетических маркеров rs2285666, rs1799752, rs12329760 через 6 месяцев от развития ОКС в сочетании с

постковидным синдромом как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска острого коронарного синдрома в постковидный период может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Диагностические исследования в виде коронароангиографии у пациентов с ОКС в сочетании с постковидным синдромом, детальное исследование коронарных артерий позволит разделить пациентов на клинические группы в зависимости от клинико-анамнестической картины заболевания. Для пациентов с постковидным синдромом с высокими цифрами артериального давления, жизнеугрожаемыми нарушениями ритма, дислипидемией, необходимо назначение персонализированной медикаментозной терапии вне стационара.

У пациентов с ОКС в сочетании с постковидным синдромом при проведении коронароангиографии в первые 2 часа выявлена более высокая степень повреждения сосудистого русла, кардиомиоцитов в сравнении ОКС без ПКС.

У фенотипа ОКС в сочетании с постковидным синдромом обнаружение генотипа AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2, варианта нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE, позволяет сделать вывод о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений, в отличие от ОКС без ПКС. Изучение генетического портрета каждого пациента позволит спрогнозировать вероятность неблагоприятных событий у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

Более подробное исследование таких параметров, как среднее давление в ЛА, диаметр ЛА, регургитация на митральном клапане (МК) по эхокардиографии позволит улучшить медикаментозную терапию и улучшить прогноз пациентов с ОКС и ПКС.

Для определения риска неблагоприятного исхода ОКС в сочетании с ПКС дополнительно необходимо исследовать уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и наличие антиэндотелиальных антител.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В основу методологии диссертационного исследования были положены научные труды отечественных и зарубежных авторов по этиопатогенезу, основным факторам



течения и прогнозирования исходов острого коронарного синдрома в постковидный период, влиянию современных технологий лечения. Влияние уделяется различным маркерам воспаления, маркерам некроза миокарда и молекулярно-генетическим маркерам ишемической болезни сердца.

На первом этапе аналитическим ретроспективным методом в Региональном сосудистом центре № 7 на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (РСЦ № 7 ГКБ № 2) были оценены 1 200 пациентов с ОКС, поступивших по скорой медицинской помощи. С помощью медицинской информационной системы и по данным лабораторной диагностики были получены сведения о перенесённой НКИ, и было рассчитано отношение шансов наличия/отсутствия заболевания в зависимости от условий анамнеза, жалоб.

Далее была проведена оценка клинических, лабораторных и инструментальных исследований согласно клиническим рекомендациям, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации. Через 12 недель после перенесенной НКИ у пациентов с ОКС дополнительно были проанализированы показатели коагулограммы, биохимические и молекулярные маркеры, данные медицинской информационной системы, а также проведено психологическое анкетирование с целью уточнения диагноза ПКС.

На основании полученных данных на третьем этапе с помощью математических и статистических методов были сформированы фенотипы с наиболее перспективными показателями и оптимальным размером выборки, рассчитаны статистические критерии – хи-квадрат Пирсона. На основании полученных статистических результатов построена модель многофакторной логистической регрессии, и рассчитан риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов формирует новый фенотип заболевания, характеризующийся высокой полиморбидностью, риском липидных нарушений, частотой безболевого формы ишемии миокарда, длительностью острого периода, депрессией, тревожностью,

нарушением сна, астенией.

2. Острый коронарный синдром в сочетании с постковидным синдромом характеризуется частым развитием реперфузионных осложнений в условиях чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, преобладанием многососудистого поражения и стенозов правой коронарной артерии, частотой регургитации на митральном клапане, повышением давления в легочной артерии и увеличением ее диаметра.

3. Вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 генотипа ID гена ACE у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом ассоциированы с развитием более тяжелого течения острого коронарного синдрома. У мужчин с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом носительство генотипа AA rs2285666 гена ACE2 ассоциировано со снижением вероятности развития тяжелого течения острого коронарного синдрома.

4. Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов характеризуются высокой степенью воспаления и эндотелиальной дисфункцией с увеличением уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, эндотелиального фактора, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1.

5. Межсистемные взаимосвязи позволили научно обосновать математическую модель неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома, маркерами которого являются наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции, хронической сердечной недостаточности, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, величина зон гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2.

**Степень достоверности.** Для изучения морфофункциональных характеристик, молекулярно-генетических маркеров в кардиологическом отделении Регионального сосудистого центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» в течение 2022–2023 гг. было обследовано на первом этапе 1 200 пациентов с ОКС, на втором этапе – 640 пациентов ОКС и

НКИ. На третьем этапе – 118 пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом, 121 человек – с острым коронарным синдромом без НКИ.

Статистические методы адекватны поставленным задачам, анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23 и Statistica 9.0.

Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и отношению рисков (ОР) 95 % доверительного интервала (ДИ).

Связь развития неблагоприятного ОКС, конечной точки и факторами риска оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа с построением многофакторной модели прогнозирования.

Для используемых первичных материалов были получены регистрационные свидетельства о регистрации базы данных (БД), программы ЭВМ, одобрены заявки о выдаче патента, достоверность результатов подтверждена экспертной оценкой и не получила критических замечаний.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

**Апробация материалов диссертации.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025); региональном конгрессе РКО «Российское кардиологическое общество – к реализации национальных целей и приоритетов» (Красноярск, 2025); юбилейном 10-м Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Кемерово, 2023); 11-м Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения» с международным участием (Краснодар, 2024); 12-м Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология: на стыке Европы и Азии» (Самара, 2025); школе врача-терапевта «Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми, респираторными и онкологическими заболеваниями в соответствии с клиническими

рекомендациями» (Новосибирск, 2024); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2024); всероссийской кардиологической конференции с международным участием «Традиции и инновации в кардиологии» (Красноярск, 2024); международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024); 4-м Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, посвященном 450-летию г. Уфы (Уфа, 2024), юбилейном 25-м национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность – 2024» (Москва, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Диссертационная работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России от 29.11.2023 г. (Протокол № 155).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные результаты используются в работе Регионального сосудистого центра № 7 на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России при обучении студентов, ординаторов, аспирантов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 программа ЭВМ, 2 патента на изобретение и 11 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах категории K1 и 8 статей в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 269 источниками, из которых 222 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 43 таблиц и 18 рисунков.

#### **Личный вклад автора**

Весь материал диссертационного исследования собран, структурирован и оценен лично автором.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Шпагина Л. А.).

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование (Рисунок 1). Анкета для пациента, анкеты для психологического тестирования и форма информированного согласия прошли экспертизу, были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 155 от 29.11.2023,

г. Новосибирск), а также проведение диссертационного исследования было одобрено на заседании проблемной комиссии (Протокол № 1 «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» от 25.10.2023). Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения.

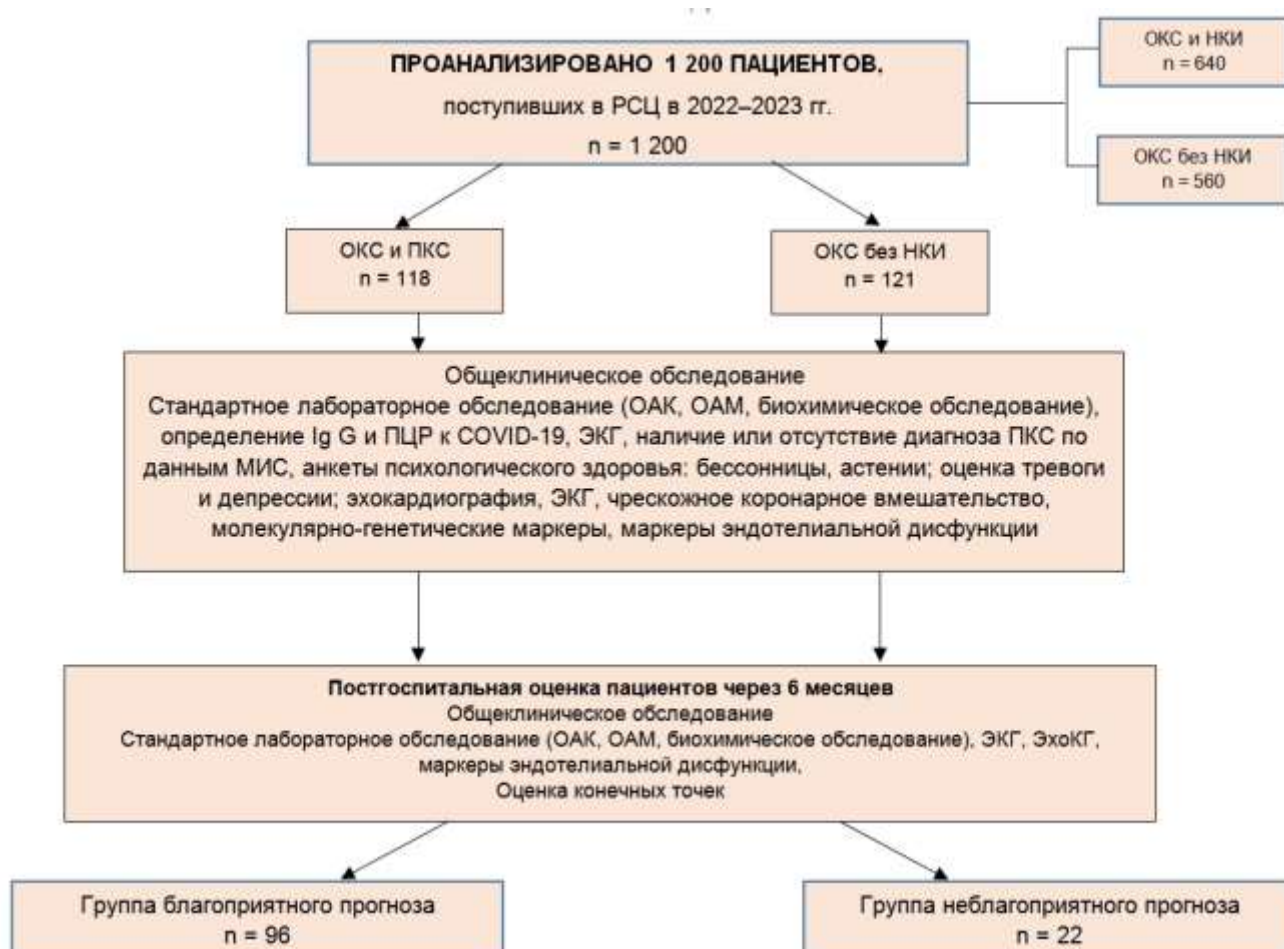


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В окончательное диссертационное исследование вошли 118 пациентов с ОКС и ПКС, из них 57 женщин и 61 мужчина, у которых были оценены «конечные точки»: жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, кардиогенный шок, диссекция сосуда, тромбоз сосуда, повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация,



госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте до 75 лет с документированным острым коронарным синдромом, подтвержденным типичной клиникой, ЭКГ, элевацией кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, тропонин I), коронароангиографией и длительностью периода «симптом–вмешательство» до 24–48 часов; подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты с отсутствием информированного добровольного согласия больного, терминальной почечной и печеночной недостаточностью, ЗНО, наркоманией, токсикоманией, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неспособностью понимать и выполнять требования протокола исследования, наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.

Дополнительным критерием включения в исследование являлось наличие перенесенной НКИ, соответствующей критериям диагноза «Постковидный синдром», указанным в методических рекомендациях «Особенности течения long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». В соответствии с внесенными дополнениями в Международный классификатор болезней (МКБ-10), постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 через 3 месяца после начала COVID-19. Также установление диагноза ПКС отслеживали при помощи медицинской информационной системы (МИС), где уже был задокументирован диагноз «постковидный синдром» согласно международной классификации болезней (МКБ-10) U09.9. Всем пациентам, с целью выявления диагноза ПКС, проводились психологические тесты на бессонницу, депрессию, тревожность, астению. У пациентов, включенных в исследование, диагноз перенесенного ранее COVID-19 устанавливался в соответствии с рекомендуемыми методами лабораторной диагностики,

указанными во временных клинических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 (26.10.2023), одобренных научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

*Методы исследования.* Все пациенты были опрошены и обследованы при поступлении и через 6 месяцев от начала первичного наблюдения. Проводилось общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и инструментальные обследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), молекулярно-генетическое исследование).

Первую запись ЭКГ пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент приезда к больному, вторую – при поступлении в Региональный сосудистый центр. По ЭКГ определяли динамику, локализацию и стадию острого коронарного синдрома: элевация либо депрессия сегмента ST, инверсия либо сглаженность зубца T, формирование зубца Q или изменение комплекса QRS.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967). Эхокардиография проводилась на 1-е сутки от поступления в стационар и через 6 месяцев.

У всех пациентов отслеживались «конечные точки» для исследования прогноза с диапазоном 1–6 месяцев: жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, кардиогенный шок, диссекция сосуда, тромбоз сосуда, повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации.

Помимо общеклинических методов исследования проводилось определение маркеров эндотелиальной дисфункции, молекулярно-генетических маркеров.

Показатели активности воспалительного процесса были определены методом иммуноферментного анализа, а именно С-реактивный белок (СРБ), ЛДГ (лактатдегидрогиназа). Маркеры эндотелиальной дисфункции: исследование



растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 проводилось с помощью метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа, антиэндотелиальные антитела (АЭТА) определяли в сыворотке крови при помощи метода непрямой флюоресценции. Данные анализы проводились в лаборатории «Инвитро».

Генотипирование проводилось из ДНК-образцов венозной крови с помощью фенол-хлороформного метода. В исследование были взяты 3 ВНП (rs2285666 гена ACE2, rs1799752 гена ACE, rs12329760 гена TMPRSS2) с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Они были отобраны по результатам международных полногеномных исследований (GWAS), подтвердивших ассоциацию этих ВНП с ОКС и НКИ.

*Методы статистического анализа.* Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23 и Statistica 9.0.

*Проведение однофакторного регрессионного анализа.* Для описания качественных признаков были применены абсолютные и относительные показатели (n, %). Нормальность распределения количественных признаков оценена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q25; Q75]). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для двух независимых групп применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни.

Связь развития неблагоприятного ОКС, конечной точки и факторов риска оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа с построением многофакторной модели прогнозирования. Кодировка переменной в регрессионном анализе «пол»: 0 – женщины, 1 – мужчины. Фактор риска оценивался как независимая переменная и кодировался как 1, отсутствие фактора – 0. Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и отношению рисков (ОР) 95 % доверительного интервала (ДИ). Значения ОШ и ОР выше 1 интерпретировались как увеличение риска развития, меньше 1 – как уменьшения риска развития.

Для прогнозирования риска развития неблагоприятного ОКС, был использован логистический регрессионный анализ.

Для построения логистической регрессионной модели, было использовано уравнение 9. Стандартное уравнение регрессии представлено формулой 10.

Напомним, что для построения логистической регрессионной модели, было использовано уравнение 1:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}), \quad (1)$$

где  $P$  – вероятность развития индексного события;

$e$  – основание натуральных логарифмов (число Эйлера), равное 2,718;

$y$  – стандартное уравнение регрессии.

Стандартное уравнение регрессии было представлено следующей формулой 2

$$y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n, \quad (2)$$

где  $a$  – константа;

$b$  – коэффициенты регрессии;

$X$  – исходные переменные.

Значение  $X$  было представлено количественными или качественными переменными. Качественные переменные были приняты в виде бинарной переменной, где 1 – наличие фактора и 0 – отсутствие фактора.

Применяя логистическую регрессию методом пошагового включения статистически значимых факторов (переменных), была построена прогностическая модель. Статистическая значимость модели определялась критерием  $\chi^2$ . При  $p < 0,05$  нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. В качестве порога отсечения после формирования модели развития индексного события было принято значение 0,5.

Чувствительность и специфичность модели оценивались с помощью ROC-анализа. Интерпретация результата осуществлялась при помощи построения

ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой (AUC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клиническая характеристика острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.** Согласно представленным данным, при поступлении в группу ОКС и ПКС средний возраст составил ( $55,6 \pm 7,5$ ) года, догоспитальный тромболизис проведен 12 пациентам (10,2 %), предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3 регистрировалась у 27 человек (22,8 %), острый инфаркт миокарда в анамнезе имели 10 пациентов (8,47 %), предшествующая операция ЧТКА была у 13 пациентов (11,0 %), операцию АКШ в анамнезе имели 3 человека (2,5 %), однососудистое поражения по данным коронароангиографии имели 72 человека (61 %), многососудистое поражение имели 46 человек (39 %), страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа 104 и 27 пациентов соответственно (88,1 % и 22,9 %), курение и смерть родственников от заболеваний сердечно-сосудистой системы имели 44 и 27 человек соответственно (37,3 % и 22,9 %). Дислипидемия, жизнеугрожающие нарушения ритма и Killip  $\geq$  II наблюдались у 57, 26 и 22 пациентов соответственно (48,3 %, 22 % и 18,6 %). Рассмотрим группу сравнения ОКС без НКИ. Средний возраст составил ( $56,5 \pm 7,2$ ) года Тромболизис догоспитальный был проведен у 16 пациентов (13,2 %), предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3 и острый инфаркт миокарда в анамнезе регистрировались у 21 и 14 пациентов соответственно (17,3 % и 11,6 %). Операция ЧТКА в анамнезе и операция АКШ были у 10 и 5 пациентов соответственно (8,3 % и 4,1 %). Однососудистое и многососудистое поражения по данным КАГ регистрировались у 68 и 52 пациентов соответственно (56,2 % и 43 %), артериальная гипертензия и сахарный диабет регистрировались у 78 и 43 пациентов (64,5 % и 35,5 %), курили 77 поступивших в РСЦ (63,6 %), смерть родственников от ССЗ была у 24 человек (19,8 %); дислипидемия, жизнеугрожающие нарушения ритма и Killip  $\geq$  2 отмечались у 35, 15 и 24 пациентов соответственно (28,9 %, 12,4 % и 19,8 %). Таким образом, в группе ОКС и ПКС изначально при поступлении статистически значимо чаще встречались артериальная гипертензия, дислипидемия,

жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе сравнения – курение и подтвержденный сахарный диабет 2 типа.

Таблица 1 – Клиническая характеристика острого коронарного синдрома при поступлении

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС (n = 118)		Группа сравнения ОКС без НКИ (n = 121)		p	ОР (95 % ДИ)
	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7
Средний возраст, (M ± s)	55,6 ± 7,5	—	56,5 ± 7,2	—	—	—
Сроки поступления: до 2 ч./1 сут.	101/17	85,6/14,4	98/23	81/19	p = 0,341	ОР = 1,194, 95 % ДИ [0,812–1,756]
Тромболизис	12	10,2	16	13,2	p = 0,464	ОР = 0,853, 95 % ДИ [0,545–1,336]
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	27	22,8	21	17,3	p = 0,287	ОР = 1,181, 95 % ДИ [0,883–1,579]
ОИМ в анамнезе	10	8,47	14	11,6	p = 0,426	ОР = 0,829, 95 % ДИ [0,507–1,356]
ЧКВ в анамнезе	13	11,0	10	8,3	p = 0,471	ОР = 1,163, 95 % ДИ [0,792–1,707]
Операция АКШ в анамнезе	3	2,5	5	4,1	p = 0,495	ОР = 0,753, 95 % ДИ [0,305–1,860]
Однососудистое поражение по КАГ	72	61,0	68	56,2	p = 0,450	ОР = 1,107, 95 % ДИ [0,849–1,444]
Многососудистое поражение по КАГ	46	39,0	53	43,0	p = 0,531	ОР = 0,919, 95 % ДИ [0,705–1,199]
Артериальная гипертензия	104	88,1	78	64,5	p < 0,001	ОР = 2,327, 95 % ДИ [1,415–3,730]
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	27	22,9	43	35,5	p = 0,032	ОР = 0,716, 95 % ДИ [0,517–0,993]
Курение	44	37,3	77	63,6	p < 0,001	ОР = 0,580, 95 % ДИ [0,441–0,762]

*Продолжение Таблицы 1*

1	2	3	4	5	6	
Смерть родственников от ССЗ	27	22,9	24	19,8	p = 0,566	ОР = 1,094, 95 % ДИ [0,812–1,473]
Дислипидемия	57	48,3	35	28,9	p = 0,003	ОР = 1,493, 95 % ДИ [1,163–1,917]
Жизнеугрожающие нарушения ритма	26	22,0	15	12,4	p = 0,049	ОР = 1,365, 95 % ДИ [1,035–1,799]
Killip > II	22	18,6	24	19,8	p = 0,816	ОР = 0,962, 95 % ДИ [0,689–1,342]

Всем пациентам была проведена оценка психоэмоционального статуса при помощи психологических тестов ISI, MSI-20, HADS. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Оценка психоэмоционального статуса пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС (n = 118)		Группа сравнения ОКС без НКИ (n = 121)		p	ОР (95 % ДИ)
	n	%	n	%		
Депрессия (HADS)	64	54,2 %	18	14,8 %	p < 0,001	ОШ = 3,646, 95 % ДИ [2,308–5,760]
Тревожность (HADS)	91	77,1 %	27	22,3 %	p < 0,001	ОШ = 3,456, 95 % ДИ [2,444–4,888]
Нарушение сна (ISI)	36	30,5 %	9	7,4 %	p < 0,001	ОШ = 4,102, 95 % ДИ [2,068–8,137])
Астения (MSI-20)	88	74,6 %	12	9,9 %	p < 0,001	ОШ = 7,520, 95 % ДИ [4,350–12,998]

При оценке психоэмоционального статуса с помощью стандартизированных шкал и опросников (HADS, ISI, MSI-20) у пациентов в основной группе статистически значимо чаще встречались депрессия

(ОШ = 3,646, 95 % ДИ [2,308–5,760]), тревожность (ОШ = 3,456, 95 % ДИ [2,444–4,888]), нарушение сна (ОШ = 4,102, 95 % ДИ [2,068–8,137]) и астения (ОШ = 7,520, 95 % ДИ [4,350–12,998]),  $p < 0,001$ , что говорит о проявлении постковидного синдрома.

При оценке клинико-функционального статуса, статистически значимые различия получены для ряда характеристик: повышение артериального давления (ОР = 2,327, 95 % ДИ [1,582–2,699],  $p < 0,001$ ), тахикардия (ОР = 2,067, 95 % ДИ [1,415–3,730],  $p < 0,001$ ), одышка (ОР = 2,022, 95 % ДИ [1,495–2,736],  $p < 0,001$ ), кардиалгия (ОР = 1,392, 95 % ДИ [1,061–1,825],  $p = 0,034$ ); слабость (ОР = 4,077, 95 % ДИ [2,946–5,643],  $p < 0,001$ ).

У всех пациентов с ОКС и ПКС были оценены «конечные точки» госпитального периода: тромбоз стента отмечался у 14 (11,8 %) больных (6 мужчин и 8 женщин), ранняя постинфарктная стенокардия выявлена у 12 (10,1 %) больных (7 мужчин и 5 женщин), у 32 (27,1 %) человек отмечались нарушения ритма (19 мужчин и 13 женщин), постинфарктный перикардит развился у 2 (1,7 %) больных (1 мужчина и 1 женщина), повторный инфаркт миокарда отмечался у 7 (5,9 %) пациентов (4 мужчины и 3 женщины). Диссекция сосуда отмечалась у 9 пациентов (7,6 %), из них 5 женщин и 4 мужчины. Повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в первые 14 дней отмечалась у 18 человек (15,3 %), из них 11 мужчин и 7 женщин. Госпитальная летальность зарегистрирована у 10 (8,5 %) человек, из них 6 мужчин и 4 женщины. Следует отметить, что в группе пациентов с ОКС и ПКС статистически значимо чаще отмечались нарушения ритма (ОР = 1,372, 95 % ДИ [1,005–1,784];  $p = 0,032$ ), повторная госпитализация в первые 14 дней по поводу ССЗ (ОР = 1,475, 95 % ДИ [1,100–1,977];  $p = 0,032$ ) и госпитальная летальность (ОР = 1,610, 95 % ДИ [1,160–2,233];  $p = 0,042$ ), чем в группе сравнения.

**Функциональная характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.** При сравнении эхокардиографических параметров, в группе пациентов с острым коронарным синдромом и ПКС,

отмечались статистически значимое увеличение среднего давления в легочной артерии (ЛА), расширение диаметра ЛА и регургитация на митральном клапане,  $p < 0,001$  (Таблица 3).

Таблица 3 – Данные эхокардиографии у пациентов с острым коронарным и постковидным синдромами и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС n = 118	Группа сравнения ОКС без НКИ n = 121	p
КДР ЛЖ, см	$5,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,1$	$p = 0,607$
ФВ ЛЖ, % (по Тейхольцу)	$69,5 \pm 2,8$	$71,2 \pm 2,7$	$p = 0,662$
ИММЛЖ, г	$88 \pm 6,7$	$97 \pm 8,2$	$p = 0,396$
МЖП, см	$1,1 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$	$p = 0,689$
КДО ЛЖ, мл	$74,0 \pm 11,4$	$81 \pm 10,2$	$p = 0,647$
ФВ ЛЖ % (по Biplan)	$31,2 \pm 3,4$	$32,0 \pm 3,9$	$p = 0,877$
Размер ПЖ, см	$2,66 \pm 0,9$	$2,44 \pm 1,2$	$p = 0,882$
Амплитуда раскрытия створок АК, см	$1,7 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$p = 0,579$
Регургитация на МК, %	$18,1 \pm 2,2$	$11,5 \pm 1,7$	$p = 0,018$
Регургитация на ТК, %	$14,1 \pm 2,6$	$15,7 \pm 1,9$	$p = 0,619$
TAPSE, мм	$17,1 \pm 1,3$	$19,7 \pm 0,3$	$p = 0,546$
Диаметр ЛА, мм	$27,5 \pm 0,9$	$23,9 \pm 0,8$	$p = 0,003$
Среднее давление в ЛА мм рт. ст.	$31,8 \pm 1,8$	$23,4 \pm 1,7$	$p = 0,001$

По результатам эхокардиографических кардиальных осложнений у пациентов с острым коронарным и постковидным синдромами и пациентов группы сравнения статистически значимо чаще наблюдались тромбозы верхушки ЛЖ (ОР = 1,785, 95 % ДИ [01,304–2,444],  $p = 0,020$ ), развитие аневризм левого желудочка (ОР = 1,736, 95 % ДИ [1,234–2,443],  $p = 0,036$ ) и снижение сократительной способности миокарда в виде гипокинезов и акинезов (ОР = 1,673, 95 % ДИ [1,275–2,196],  $p < 0,001$ ).

По результатам операции ЧТКА со стентированием у пациентов в группе ОКС и ПКС чаще встречалось поражение правой коронарной артерии (66 человек,

57,9 %) в отличие от группы ОКС без НКИ, где поражение ПКА встречалось у 37 человек (35,1 %). Поражение огибающей артерии в группе ОКС и ПКС имели 7 пациентов (6,2 %), ветви тупого края – 8 пациентов (7 %), а передней нисходящей артерии – 33 пациента (28,9 %) (Таблица 4).

Таблица 4 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Инфаркт-связанная коронарная артерия	Основная группа ОКС и ПКС n = 114/%	Группа сравнения ОКС без НКИ n = 111/%	p	ОР (95 % ДИ)
Передняя нисходящая коронарная артерия	33/28,9	59/51,7	p < 0,001	ОР = 0,589 95 % ДИ [0,434–0,799]
Огибающая артерия	7/6,2	6/5,3	p = 0,814	ОР = 1,067 95 % ДИ [0,634–1,796]
Ветвь тупого края	8/7	9/7,9	p = 0,757	ОР = 0,923 95 % ДИ [0,548–1,556]
Правая коронарная артерия	66/57,9	37/35,1	p < 0,001	ОР = 1,629 95 % ДИ [1,251–2,120]

У всех пациентов был оценен реперфузионный синдром. И было выявлено, что в группе ОКС и ПКС реперфузионный синдром имели 51 пациент (44,7 %), а в группе ОКС без НКИ – 11 пациентов (9,9 %). Такой перевес в сторону группы ОКС и ПКС можно объяснить тем, что у данной когорты пациентов изначально было эндотелиальное повреждение в связи с перенесенной НКИ. При более детальном определении вида реперфузионного синдрома отмечается, что в группе ОКС и ПКС кардиогенный шок имели 15 пациентов (13,2 %), АВ-блокаду – 7 пациентов (6,1 %), ЖЭС – 9 пациентов (7,9 %), брадикардию – 10 пациентов (8,8 %), фибрилляцию желудочков – 3 пациента (2,6 %), фибрилляцию предсердий – 7 пациентов (6,1 %). В группе сравнения виды реперфузионного синдрома расположились следующим образом: снижение артериального давления ниже 90 / 60 мм рт. ст. имели 5 пациентов (4,3 %), АВ-блокада наблюдалась у 1 пациента (0,9 %), ЖЭС была у 3 пациентов (2,7 %), брадикардия



зарегистрирована у 2 пациентов (1,8 %), фибрилляции желудочков ни у кого зарегистрировано не было, фибрилляция предсердий наблюдалась у 2 пациентов (1,8 %). Статистически значимые различия получились в группе кардиогенного шока (снижение артериального давления ниже 90 / 60 мм рт. ст.) –  $p = 0,023$ , OR = 1,553, 95 % ДИ [1,162–2,075]; АВ-блокад –  $p = 0,034$ , OR = 1,775, 95 % ДИ [1,322–2,383]; брадикардии –  $p = 0,021$ , OR = 1,707, 95 % ДИ [1,280–2,276]. То есть наличие ОКС и ПКС статистически значимо увеличивало риск развития реперфузионного синдрома, а именно появления кардиогенного шока на операционном столе, АВ-блокад и брадикардии.

Через 6 месяцев были оценены эхокардиографические кардиальные изменения у пациентов с ОКС и ПКС, и было выявлено, что статистически значимо уменьшилось среднее давление в ЛА, регургитация на МК и диаметр в ЛА в группе ОКС и ПКС.

**Клеточно-молекулярная характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.** Следующим этапом было определение динамики маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС при поступлении и через 6 месяцев наблюдения. В нашем диссертационном исследовании мы оценивали роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и эндотелиального фактора (анти-эндотелиальных антител) у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде. Пороговые значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 были определены с помощью ROC-анализа, где значимая ассоциация с ОКС и НКИ была выявлена при значении более 91 пг/мл включительно.

Вероятность обнаружить растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 в группе ОКС и ПКС была в 2,7 раза больше по сравнению с группой сравнения (OR = 2,768, 95 % ДИ [2,810–3,681];  $p < 0,001$ ). В группе ОКС и ПКС повышенный титр антител к эндотелию встречался чаще, чем в группе ОКС без НКИ (35 человек – 29,6 % против 16 человек – 13,5 %) (OR = 1,554, 95 % ДИ [1,216–1,987];  $p = 0,002$ ).

Через 6 месяцев после наблюдения у 72 (66,6 %) человек концентрация исследуемого маркера составляла более 91 мг\мл, у 36 (33,3 %) человек – менее 91 мг\мл. Повышенный титр антиэндотелиальных антител более 1 : 40 через 6 месяцев (референсные значения – менее 1 : 40) обнаружен у 31 (28,7 %) человека, титр антител менее 1 : 40 зарегистрирован у 77 (71,3 %) человек.

Данные результаты говорят о том, что маркеры эндотелиальной дисфункции не имеют тенденции к снижению у пациентов с ОКС и ПКС через 6 месяцев, что говорит о высоком прогностическом признаке неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

**Генетическая характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.** В работе проведено реплицирование по трем ВНП (rs2285666 гена ACE2, rs1799752 гена ACE, rs12329760 гена TMPRSS2), отобранных по результатам GWAS, подтвердивших ассоциацию этих ВНП с ОКС и НКИ.

Таблица 5 – Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения

Генотипы	Женщины n/%		Мужчины n/%	
	Группа сравнения	ОКС и ПКС	Группа сравнения	ОКС и ПКС
GG	47/55,3	32/64	78/67,8	42/84
GA	34/40,0	14/28	0/0	0/0
AA	4/4,7	4/8	37/32,2	8/16
p	0,131		0,028	

Из Таблицы 5 следует, что отношение шансов обнаружить носителя генотипа AA rs2285666 гена ACE2 в группе мужчин с ОКС и ПКС в анамнезе в 2,5 раза меньше по сравнению с группой мужчин с ОКС без перенесенной инфекции (ОШ = 0,391, 95 % ДИ [0,167–0,917]; p = 0,028). Полученные данные могут указывать на протективную роль генотипа AA rs2285666 гена ACE2 для

лиц мужского пола в контексте развития ОКС и ПКС.

Из Таблицы 6 следует, что в исследуемой группе у мужчин частота генотипа II – 13 (26,5 %), генотипа ID – 23 (46,9 %), генотипа DD – 13 (26,5 %). В группе сравнения у мужчин частота генотипа II составила 24 (20,7 %), генотипа ID – 73 (62,9 %), генотипа DD – 19 (16,4 %). У женщин в исследуемой группе частота генотипа II – 15 (33,3 %), генотипа ID – 20 (44,4 %), генотипа DD – 10 (22,2 %). В группе сравнения у женщин частота генотипа II составила 21 (25,0 %), частота генотипа ID – 50 (59,5 %), частота генотипа DD – 13 (15,5 %). Таким образом, полиморфизм ID гена ACE ассоциирован с риском развития острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

Таблица 6 – Частоты генотипов rs1799752 гена ACE с острым коронарным синдромом у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения

Генотипы	Женщины n/%		Мужчины n/%	
	Группа сравнения	ОКС и ПКС	Группа сравнения	ОКС и ПКС
II	21/25,0	15/33,3	24/20,7	13/26,5
ID	50/59,5	20/44,4	73/62,9	23/46,9
DD	13/15,5	10/22,2	19/16,4	13/26,5
p	0,048		0,011	

Однофакторный регрессионный анализ показал, что повышенный уровень СРБ и ЛДГ (ОШ = 2,551, 95 % ДИ [1,476–4,411],  $p = 0,0007$  и ОШ = 1,972, 95 % ДИ [1,107–3,512],  $p = 0,020$  соответственно) связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС и ПКС.

**Многофакторный регрессионный анализ неблагоприятного отдаленного прогноза развития острого коронарного синдрома в постковидный период.** Для оценки вклада неблагоприятного прогноза ОКС был проведен многофакторный регрессионный анализ. С учетом критерия значимости (Wald) наиболее статистически значимыми предикторами были значение

гипокинеза сердца по данным эхокардиографии, а также сочетание ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекции (Таблица 7), уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA, наличие ХСН (значение натрийуретического пептида выше нормы).

Таблица 7 – Основные результаты анализа бинарной логистической регрессии прогноза развития неблагоприятного ОКС

Предиктор	B (коэффициент регрессии)	MSE (средне-квадратичная ошибка)	Wald (статистика Вальда, X2)	p (уровень значимости)	Exp (B)
Принадлежность к группе «ОКС и перенесенной НКИ» (X1)	–1,689	0,48	12,362	0,0004	0,185
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (X2), пг\мл	0,039	0,01	8,237	0,004	1,04
Наличие ХСН(X3), повышенный уровень натрийуретического пептида	0,870	0,39	4,894	0,027	2,388
Гипокинезия (X4), баллы пораженных сегментов сердечной мышцы	0,082	0,02	17,983	0,00002	1,085
Наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA (X5)	–1,286	0,51	6,419	0,011	0,276

Таким образом, прогностическая вероятность развития комбинированной конечной точки, включающая суммарное количество кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов была представлена в виде формулы:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(13,153 - 1,689 \times X1 + 0,039 \times X2 + 0,870 \times X3 + 0,082 \times X4 - 1,286 \times X5)}), \quad (3)$$

где X1 – принадлежность к группе «ОКС с перенесенной НКИ»,

X1 = 0 – пациент с ОКС без перенесенной НКИ,

$X1 = 1$  – пациент, имеющий ОКС и перенесенную НКИ,  
 $X2$  – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, пг\мл,  
 $X3$  – принадлежность к группе «Наличие ХСН»,  
 $X3 = 0$  – пациент без признаков ХСН,  
 $X3 = 1$  – пациент с признаками ХСН,  
 $X4$  – гипокинезия, указывается в баллах,  
 $X5$  – наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA,  
 $X5 = 0$  – пациент не имеет данного гена,  
 $X5 = 1$  – пациент имеет данный ген.

При получении итогового результата, для наглядности, полученное число умножается на 100 %.

## ВЫВОДЫ

1. Острый коронарный синдром в сочетании с постковидным синдромом представляет особый фенотип и характеризуется: увеличением процента больных с безболевым формой ишемии миокарда (28,8 %), большей длительностью острого периода, депрессией (ОШ = 3,646, 95 % ДИ [2,308–5,760]), тревожностью (ОШ = 3,456, 95 % ДИ [2,444–4,888]), нарушением сна (ОШ = 4,102, 95 % ДИ [2,068–8,137]), астенией (ОШ = 7,520, 95 % ДИ [4,350–12,998]) ( $p < 0,001$ ); высокой частотой нарушений ритма (ОР = 1,372, 95 % ДИ [1,005–1,784],  $p = 0,032$ ); развитием реперфузионного синдрома в условиях чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики – развитием кардиогенного шока ( $p = 0,023$ , ОР = 1,553, 95 % ДИ [1,162–2,075]); АВ-блокад ( $p = 0,034$ , ОР = 1,775, 95 % ДИ [1,322–2,383]); брадикардии ( $p = 0,021$ , ОР = 1,707, 95 % ДИ [1,280–2,276]); преобладанием многососудистого поражения (60,2 %) и поражением правой коронарной артерии ( $p < 0,001$ , ОР = 1,629, 95 % ДИ [1,251–2,120]).

2. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с острым коронарным и постковидными синдромами характеризуется увеличением среднего давления в легочной артерии ( $p = 0,001$ ), расширением диаметра легочной артерии ( $p = 0,003$ ) и регургитацией на митральном клапане ( $p < 0,001$ ); увеличением количества тромбов вершины левого желудочка (ОР = 1,785, 95 %

ДИ [01,304–2,444],  $p = 0,020$ ), развитием аневризм левого желудочка ( $OR = 1,736$ , 95 % ДИ [1,234–2,443],  $p = 0,036$ ) и снижением сократительной способности миокарда в виде гипокинезов и акинезов ( $OR = 1,673$ , 95 % ДИ [1,275–2,196],  $p < 0,001$ ).

3. У больных с острым коронарным и постковидным синдромами отмечается повышенное содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (в 2,7 раза больше, по сравнению с группой чем в группе сравнения ( $OR = 2,768$ , 95 % ДИ [2,810–3,681];  $p < 0,001$ ), повышенный титр антител к эндотелию ( $OR = 1,554$ , 95 % ДИ [1,216–1,987];  $p = 0,002$ ), что является предиктором более тяжелого течения острого коронарного синдрома и их связи с прогнозом.

4. Вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом является предиктором развития острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом ( $p = 0,048$ ), вариант нуклеотидной последовательности генотипа AA rs2285666 гена ACE2 имеет протективную роль в развитии острого коронарного синдрома в сочетании в сочетании с постковидным синдромом у лиц мужского пола ( $OR = 0,391$ , 95 % ДИ [0,167–0,917];  $p = 0,028$ ).

5. Межсистемный анализ прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома в постковидный период выявил значимые маркеры: наличие хронической сердечной недостаточности, сочетание острого коронарного синдрома и новой коронавирусной инфекции, уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, наличие зон гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2.

## **ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Верификация результатов исследования осуществлялась на ограниченной когортной выборке пациентов, что обусловлено специфическими критериями включения и исключения, а также географической локализацией исследования. Данный факт может ограничивать возможность генерализации

результатов на более широкий контингент пациентов с различными клиническими и демографическими характеристиками.

2. Использование генетического анализа, ограниченного набором полиморфизмов (rs2285666 ACE2, rs1799752 ACE, rs12329760 TMPRSS2), не охватывает весь спектр возможных генетических факторов, что может повлиять на полноту понимания генетической обусловленности изучаемых патологий.

3. Временные рамки исследования (2022–2025 гг.) не позволяют учесть динамику изменения клинических проявлений и патофизиологических механизмов, связанных с мутациями вируса SARS-CoV-2, а также вариациями в стандартах медицинской помощи, что требует дальнейшего долговременного наблюдения и анализа.

4. Методологические ограничения связаны с отсутствием учета некоторых потенциально существенных социокультурных, экологических и поведенческих факторов, способных оказывать влияние на исходы заболевания, что обуславливает необходимость проведения дополнительных проспективных и междисциплинарных исследований.

5. Несмотря на применение современных статистических методов анализа, ограниченность выборки и особенности дизайна исследования могут привести к снижению мощности статистических выводов и требуют осторожности при интерпретации полученных результатов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для практического использования в системе здравоохранения предлагается использование математической модели прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST в постковидный период:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(13,153 - 1,689 \times X1 + 0,039 \times X2 + 0,870 \times X3 + 0,082 \times X4 - 1,286 \times X5)}),$$

где  $X1$  – принадлежность к группе «Острый коронарный синдром с перенесенной новой коронавирусной инфекцией»,

$X1 = 0$  – пациент с острым коронарным синдромом без перенесенной новой коронавирусной инфекцией,

$X1 = 1$  – пациент, имеющий острый коронарный синдром и перенесенную новую коронавирусную инфекцию,

$X2$  – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 ( $X2$ ), пг/мл,

$X3$  – принадлежность к группе «Наличие хронической сердечной недостаточности»,

$X3 = 0$  – пациент без признаков хронической сердечной недостаточности,

$X3 = 1$  – пациент с признаками хронической сердечной недостаточности,

$X4$  – гипокинезия, указывается в ед. измерения,

$X5$  – наличие полиморфизма гена ACE 2 TT/AA,

$X5 = 0$  – пациент не имеет данного гена,

$X5 = 1$  – пациент имеет данный ген.

Предлагаемый способ прост в использовании и обеспечивает точное прогнозирование неблагоприятного острого коронарного синдрома.

2. Уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиального фактора в сыворотке крови необходимо определять всем пациентам с острым коронарным синдромом при поступлении в стационар, так как этот маркер связан с риском развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом.

3. Генетические маркеры ACE2 rs2285666 и ACE rs1799752 являются самостоятельными и независимыми маркерами и могут быть использованы для определения групп высокого риска неблагоприятного прогноза у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом.

4. Определение С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы при поступлении у всех пациентов с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом можно использовать как дополнительный маркер риска возникновения конечной точки у пациентов на начальном госпитальном этапе, что очень важно, так как на начальном этапе решается выбор тактики лечения каждого конкретного пациента.



## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: современное состояние проблемы / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, Е. М. Локтин // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 4. – С. 135.
2. Диагностика первичного гиперальдостеронизма на фоне сочетания ишемической болезни сердца и неконтролируемой артериальной гипертензии / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 5. – С. 110.
3. Молекулярно-генетические маркеры кардиоваскулярной патологии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Е. В. Золотухина [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 3. – С. 98.
4. Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Л. А. Шпагина, **В. А. Козик**, В. Н. Максимов [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 15–19.
5. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена TMPRSS2 с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин [и др.] // **Атеросклероз**. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 35–41.
6. Оценка растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, Е. М. Локтин // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 414–419.
7. Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, № 10. – С. 7–12.

8. Многофакторное прогнозирование неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин // **Наука и инновации в медицине**. – 2025. – Т. 10, № 2. – С. 107–111.

9. Особенности реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 167–172.

10. Особенности параметров эхокардиографии при остром коронарном синдроме в сочетании с постковидным синдромом / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, Е. М. Локтин // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 43–49.

11. Поиск новых генетических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести, перенесённой новой коронавирусной инфекции / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2025. – Т. 30, № 10. – С. 64–68.

12. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2023621219 Российская Федерация.** Характеристика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с перенесённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (г. Новосибирск) : № 2023620892 : заявл. 03.04.2023 : опубл. 17.04.2023 / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

13. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2024621581 Российская Федерация.** Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом с перенесённой новой коронавирусной инфекцией и группы контроля (г. Новосибирск) : № 2024621030 : заявл. 22.03.2024 : опубл. 10.04.2024 / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**14. Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2025620995 Российская Федерация.** Характеристика растворимой FMS-подобной тироксинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде и группы сравнения (г. Новосибирск) : заявл. 17.02.2025 : опубл. 04.03.2025 / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2025683400 Российская Федерация.** Программа для прогнозирования неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом (г. Новосибирск) : заявл. 06.08.2025 № 2025680242 : опубл. 03.09.2025 / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**16. Патент 2851662 Российская Федерация,** МПК G01N 33/49, G01N 33/573. Способ прогнозирования на госпитальном этапе наступления неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом (окс) в сочетании с постковидным синдромом : № 2025108952 : заявл. 07.04.2025 : опубл. 26.11.2025 / **Козик В. А.**, Шпагина Л. А., Шпагин И. С. ; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 7 с.

**17. Патент 2851671 Российская Федерация,** МПК G01N 33/50, C12Q 1/6827, C12Q 1/6883. Способ прогнозирования неблагоприятного исхода острого

коронарного синдрома у пациентов с постковидным синдромом : № 2025108958 : заявл. 07.04.2025 : опубл. 26.11.2025 / **Козик В. А.**, Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Максимов В. Н., Минних С. В. ; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 9 с.

18. Клиническая и функциональная характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S7. – С. 13–14.

19. Острый коронарный синдром в постковидный период с позиции молекулярно-генетической диагностики / **В. А. Козик**, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 348.

20. Особенности маркеров системного воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, Е. М. Локтин // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S5. – С. 21.

21. Особенности ремоделирования камер сердца у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в постковидный период / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, Е. М. Локтин // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S5. – С. 19.

22. Features of echocardiographic in patients with acute coronary syndrome in combination with post-covid syndrome / **V. A. Kozik**, L. A. Shpagina, I. S. Shpagin, E. M. Loktin // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 7S. – С. 26.

23. Особенности диагностики острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, Е. М. Локтин // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 7S. – С. 24.

24. Эхокардиографические особенности у пациентов с острым

коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, Е. М. Локтин // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 8S. – С. 91–92.

25. Клинико-anamнестические особенности пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом / **В. А. Козик**, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина, Е. М. Локтин // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 8S. – С. 209.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертония
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
БСК	– болезни системы кровообращения
ВНП	– вариант нуклеотидной последовательности
ИМ	– инфаркт миокарда
КДР	– конечный диастолический размер
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛЖ	– левый желудочек
НКИ	– новая коронавирусная инфекция
ОКС	– острый коронарный синдром
ОР	– отношение рисков
ОШ	– отношение шансов
ПЖ	– правый желудочек
ПКА	– правая коронарная артерия
ПКС	– постковидный синдром
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

ACE	– ген ангиотензинпревращающего фермента
ACE2	– ангиотензинпревращающий фермент 2
GWAS	– полиморфизмы всего генома
ROC	– receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
TMPRSS2	– (transmembrane protease serine 2) клеточная серинпротеаза
TAPSE	– tricuspid annular plane systolic excursion