

Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии наук Барбараш Ольги Леонидовны на диссертацию Козик Валентины Александровны «СОЧЕТАНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО И ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМОВ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность избранной темы. Острый коронарный синдром (ОКС) является ведущей причиной заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всём мире. И несмотря на весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, реформу здравоохранения в пользу лечения сердечно-сосудистых событий, летальность по-прежнему остается высокой. Новая коронавирусная инфекция (НКИ) только усугубила течение и прогноз острого коронарного синдрома, сформировав у ряда пациентов постковидный синдром (ПКС). Совокупность двух нозологий, в свою очередь, стала отмечаться новыми клиническими, молекулярно-генетическими характеристиками течения заболевания.

Автор ставит цель - 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. Названные аспекты глубоко и комплексно изучены автором и отражены в научной новизне, выводах и практических рекомендациях, что позволяет считать представленную диссертацию к защите актуальной.

Содержание и оформление диссертации. Диссертационная работа Козик В.А. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком уровне. В работе использованы современные диагностические методы и научная новизна не вызывает сомнений.

Полученные в исследовании результаты обработаны с использованием высокоточных статистических методов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами анализа научной литературы и собственных данных. Сформулированные автором выводы достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Работа написана в традиционном стиле, хорошим научным языком, 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.

Научные положения, выносимые на защиту, логично сформулированы и выражают суть работы, сопоставимы с полученными выводами.

Количество наблюдений является достаточным для получения статистически значимых результатов. Цель исследования убедительно обоснована и ее формулировка возражений не вызывает, задачи логично вытекают из поставленной цели исследования.

Обзор литературы в полном объеме отражает тему диссертационной работы. Обзор написан полно, тщательно выверен автором и представлен анализом литературных источников последних лет. Изложение материала последовательное и убедительное, что свидетельствует о глубоком знании автором литературы по изучаемой проблеме.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, автор подробно описывает дизайн исследования, общую характеристику пациентов. В основную группу вошли 118 пациентов. Выборка пациентов корректно отобрана согласно европейским и российским рекомендациям. Группа сравнения – 121 пациент с ОКС без НКИ. Для оценки генетических факторов было включено 100 пациентов ОКС с ПКС, была взята контрольная группа людей ОКС без НКИ, состоящая из 200 пациентов.

Автор подробно описывает критерии диагноза «постковидный синдром», что очень важно для результатов диссертационной работы.

В главе «материалы и методы» даны характеристики маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, генетический анализ (ВНП rs2285666 в гена ACE2, rs1799752 гена ACE, rs12329760 гена TMPRSS2). Способ определения молекулярно-генетических маркеров, генотипирование показан подробно.

В диссертации дана подробная характеристика пациентов основной выборки исследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 23 и Statistica 9.0, а также была построена многофакторная модель прогнозной вероятности развития комбинированной конечной точки, включающей суммарное количество кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов. Также был проведен кластерный анализ.

В третьей главе представлена клиничко-функциональная характеристика пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде, где сравнивались эхокардиографические параметры, оценен реперфузионный синдром. Автором

выявлено, что более частое и тяжелое течение реперфузионного синдрома наблюдается в группе ОКС и ПКС. Показано, что более выраженные эхокардиографические изменения имелись в данной группе.

Оценен отдаленный исход ОКС у пациентов с ПКС, где было определено, что у нескольких человек могло быть несколько комбинированных «конечных» точек за весь период наблюдения (повторный ОКС, прогрессирующая стенокардия, сердечно-сосудистая смерть, ОНМК).

Автором изучена динамика маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС при поступлении и через 6 месяцев наблюдения, автор оценивал роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и эндотелиального фактора (анти-эндотелиальные антитела) у пациентов с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом. Выявлено, что у пациентов с ОКС и ПКС, статистически значимо чаще определялось повышение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител.

Генетический анализ был представлен в исследуемой группе и группе сравнения, где было выявлено, что полиморфизм ID гена ACE у генотипа rs1799752 ассоциирован с риском развития острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

Автором была построена математическая модель прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъёмом и без подъёма сегмента ST в постковидный период, где с учетом критерия значимости (Wald) наиболее статистически значимыми предикторами были: значение зон гипокинеза сердца по данным эхокардиографии, а также сочетание ИМ и перенесённой новой коронавирусной инфекции, показатели уровня растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1, наличие полиморфизма гена ACE 2 TT/AA и наличие ХСН. А также проведен кластерный анализ, где оптимальная кластеризация наблюдается при $n = 3$ кластеров.

В заключении диссертант подробно обсуждает полученные результаты, ссылаясь на данные литературы последнего десятилетия.

В разделе «Практические рекомендации» акцентируется внимание на целесообразности оценки повышенного риска развития острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом на основе использования многофакторной модели. Также автор дает рекомендации определения уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, антиэндотелиальных антител, СРБ, ЛДГ для

прогнозирования ОКС в сочетании с ПКС. А также автор дает рекомендации о том, что предпочтительнее определять генетические маркеры ACE2 rs2285666 и ACE rs1799752 для определения групп высокого риска неблагоприятного прогноза.

Диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования.

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

В диссертационной работе анализируются данные 118 пациентов исследуемой группы, 121 пациента группы сравнения, 100 пациентов с генетическим исследованием и 200 пациентов контрольной группы. Это достаточное количество пациентов для того, чтобы считать результаты диссертационного исследования убедительными. Проведена комплексная оценка клинико-ангиографической картины, морфологической структуры сердца, маркеров системного воспаления, молекулярно-генетических маркеров, оценка психо-эмоционального статуса пациентов. Выявлен особый фенотип, характеризующийся увеличением процента больных с безболевым формой ишемии миокарда, большей длительностью острого периода, депрессией, тревожностью, нарушением сна, астенией, высокой частотой нарушений ритма, развитием реперфузионного синдрома в условиях ЧТКА. Разработан персонифицированный алгоритм диагностики и прогноза пациентов с ОКС и ПКС, что получило подтверждение в работах, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

Диссертационная работа Козик В.А. выполнена на высоком методическом уровне и полученные в ней результаты имеют научную и практическую значимость.

Полученные данные диссертационного исследования показывают, что сформирован новый фенотип заболевания – ОКС в сочетании с ПКС, на основе клинико-функциональных и молекулярно-генетических факторов, а также обусловлено влиянием этиопатогенетических факторов, особенностями которого являются наличие артериальной гипертензии, подтвержденный сахарный диабет II типа, дислипидемия, жизнеугрожаемые нарушения ритма сердца, курение.

Автором впервые показано, что новый фенотип заболевания характеризуется большей частотой пациентов с безболевым формой ишемии миокарда, большей

длительностью острого периода, депрессией, тревожностью, нарушением сна, астенией, высокой частотой нарушений ритма, развитием реперфузионного синдрома в условиях ЧТКА, преобладанием многососудистого поражения и поражением правой коронарной артерии.

Впервые автором построена математическая модель прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъёмом и без подъёма сегмента ST в постковидный период, а также выявлены новые молекулярные маркеры у пациентов с ОКС и ПКС (эндотериальный фактор, растворимая fms-подобной тирозинкиназа-1), генетические маркеры (rs2285666 генотипа AA гена ACE2, rs1799752 генотипа ID гена ACE). На основании полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации.

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 из них 3 статей 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).

Полученные результаты диссертационного исследования Козик В.А. практические рекомендации внедрены в клиническую работу Регионального сосудистого центра № 7 на базе Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска, на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России при обучении студентов, ординаторов, аспирантов.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет. В ходе знакомства с диссертацией возник ряд вопросов уточняющего характера:

1. С учетом современного интереса к сочетанию острых респираторных заболеваний с сосудистыми событиями, насколько Вы считаете универсальными выводы исследования по отношению к другим респираторным инфекциям. Что можно трактовать как системные реакции, что характерно исключительно для новой коронавирусной инфекции?
2. Что Вы понимаете под большей длительности острого периода (фраза из вывода 1)?

Заключение

Диссертация Козик Валентины Александровны «Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов: клиника, диагностика, прогноз», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема по оптимизации диагностики и прогноза острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом на основе изучения клинико-функциональных, клеточно-молекулярных и генетических факторов, имеющая важное значение для развития медицинской науки, в частности, для кардиологии.

Диссертационная работа В. А. Козик соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ее автор заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт комплексных
проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
профессор, академик Российской академии наук



О.Л.Барбараш

Подпись д.м.н., проф., академика РАН О.Л.Барбараш — заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт комплексных
проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук



Я.В.Казачек

16.02.2026

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С.Барбараша, стр. 6, телефон: +7 (3842) 643308, email: reception@kemcardio.ru, сайт: www.kemcardio.ru