

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора,
заместитель генерального директора по
научной работе ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е. И.
Насова" Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор, член-
корреспондент РАН



Ф.Н. Палеев

«27» февраля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Козик Валентины Александровны на тему «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 исследования

В начале 2020 года весь мир охватила пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ). Огромная заболеваемость, сформированные осложнения после перенесённого COVID-19, формирование постковидного синдрома (ПКС) и особое течение острого коронарного синдрома (ОКС), поставили перед учеными задачу определения новых вариантов диагностики и прогнозирования ОКС у пациентов в сочетании с ПКС. При этом появилась уникальная возможность в оценке пятилетних последствий пандемии. Особое внимание научных исследований уделяется сердечно-сосудистым заболеваниям, занимающим первое место в структуре смертности населения.

Острый коронарный синдром, и инфаркт миокарда в частности по-прежнему занимает первое место среди причин госпитализаций и смертности пациентов с ИБС [Бойцов С.А., Певзнер Д.В. 2024]. Известно, что патогенез острого коронарного синдрома многогранен. На сегодняшний день достаточно

хорошо изучены «традиционные» факторы риска развития ОКС. Тем не менее, после перенесённой новой коронарвирусной инфекции становится актуальным изучение новых особенностей клинических, диагностических, клеточно-молекулярных, что определяет необходимость выделения генофенотипа острого коронарного синдрома в условиях коморбидности.

Для кардиологической практики особую тревогу вызывает кумулятивное влияние ПКС на течение и исходы острого коронарного синдрома (ОКС), который остается ведущей причиной смертности в структуре болезней системы кровообращения. Представляют большой интерес исследования, изучающие частоту и структуру острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом, их клинико-функциональные и биохимические особенности [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. 2023].

Перспективным представляется изучение таких молекулярных маркеров, как с-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), АТ к эндотелию, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и их связь с развитием у пациентов ОКС в сочетании с ПКС [Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф. 2023]. Эти молекулярные маркеры имеют большое значение и не до конца изучена их связь с развитием ОКС в сочетании с ПКС. Продукты этих маркеров участвуют во многих патологических процессах, приводящих к воспалительным процессам, эндотелиальной дисфункции. Научных публикаций о связи ОКС и ПКС и молекулярных маркеров крайне мало, они немногочисленны и противоречивы.

Связь вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом и их влияние на исходы (ACE2 rs2285666; ACE rs1799752; TMPRSS2 rs12329760) также имеет большое значение, так как экспрессия этих генов происходит в кишечнике, сосудах, легких, сердце, почках, надпочечниках, щитовидной железе, мышцах, они участвуют во многих патологических процессах, приводящих к острому коронарному синдрому [Лифшиц Г.И. 2022]. Научные публикации не до конца раскрывают их связь с развитием у пациентов ОКС в сочетании с ПКС.

Актуальность работы Козик В.А. обусловлена необходимостью глубокого понимания того, как перенесенная НКИ модифицирует классический патогенез ишемической болезни сердца. Несмотря на наличие стандартизированных протоколов лечения ОКС, у пациентов с сопутствующим ПКС наблюдаются атипичные клинические проявления, повышенная частота реперфузионных осложнений и неблагоприятный прогноз, который невозможно в полной мере предсказать с помощью традиционных шкал (GRACE, TIMI). Исследование пятилетних последствий пандемии позволяет автору выделить уникальный эндотип заболевания, что является критически важным для персонализации вторичной профилактики.

В силу вышесказанного, тема диссертационной работы Козик Валентины Александровны является актуальной.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Количество наблюдений (118 человек – исследуемая группа и 121 человек – группа сравнения) является достаточным для получения статистически значимых результатов. Для оценки генетических факторов было включено 100 пациентов ОКС с ПКС, была взята контрольная группа людей ОКС без НКИ, состоящая из 200 пациентов. Цель исследования убедительно обоснована и ее формулировка возражений не вызывает, задачи логично вытекают из поставленной цели исследования. Автор использовал современные методы диагностики (определение маркеров системного воспаления, генетический анализ, определение маркеров эндотелиальной дисфункции - уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител), тесты на определение ПКС у пациентов, инструментальные методы обследования и высокотехнологичную медицинскую помощь (операция ЧТКА со стентированием, оценка реперфузионного синдрома). Статистическая обработка

полученных результатов проводилась с использованием стандартизированных, воспроизводимых, и высокоинформативных методов статистического анализа, в том числе построения многофакторного регрессионного анализа и кластерного анализа.

В результате исследования автором впервые определен новый эндотип заболевания, как сочетание острого коронарного и постковидного синдромов, который имеет ряд клинических, диагностических, клеточно-молекулярных, генетических особенностей, что позволит оптимизировать диагностику и прогноз.

Новизна представленной диссертационной работы заключается в особенностях течения острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом. Доказано, что постковидный синдром у пациентов с острым коронарным синдромом характеризуется малосимптомным острым периодом, высокой частотой жизнеугрожаемых нарушений ритма и реперфузионного синдрома в условиях ЧТКА, преобладанием многососудистого поражения КА, большей частотой поражения ПКА.

Автором показано, 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), бессонница.

Установлено, что фенотип острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом характеризуется такими эхокардиографическими показателями как: увеличенного объема регургитации на митральном клапане, более большим диаметром легочной артерии, увеличенным давлением в легочной артерии. Показано, что фенотип острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом характеризуется такими эхокардиографическими кардиальными осложнениями, как более частыми гипокинезами и акинезами, аневризмами левого желудочка, тромбозом верхушки левого желудочка.

Автор изучил роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Проведено изучение роли эндотелиального фактора (анти-эндотелиальные антитела) у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Выявлено, что более высокий уровень эндотелиального фактора у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом позволяет говорить о протективной роли в развитии более тяжелого течения ОКС у пациентов и их связи с прогнозом. Выявлено, что более высокий уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у больных ОКС в сочетании с постковидным синдромом ассоциирован с развитием более тяжелого течения ОКС и их связи с прогнозом.

Автором также выявлен вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE, ассоциированный с развитием острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

Соискателем разработана многофакторная регрессионная модель, включающая суммарное количество кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов, а также наличие хронической сердечной недостаточности, пациентов ОКС в сочетании с постковидным синдромом, наличие растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, зоны гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2, предсказывающая наличие неблагоприятного ОКС.

Автором определены кластеры, включающие в себя традиционные и молекулярно-генетические факторы риска, а также наличие растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, наличие или отсутствие конечной точки (неблагоприятный исход), повышенный или неизмененный тропонин I, наличие или отсутствие артериальной гипертензии, возраст, наличие или отсутствие эндотелиального фактора (анти-эндотелиальные антитела), ассоциированные с риском развития неблагоприятного ОКС.

Обоснованность научных положений и выводов

Автор корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Обоснованность результатов диссертационной работы базируется на использовании комплексного методологического подхода, корректном дизайне проспективного когортного исследования и достаточном объеме клинического материала. На различных этапах работы автором был проведен анализ состояния более 1 200 пациентов с ОКС. Для обеспечения репрезентативности групп минимальный объем выборки был предварительно рассчитан по специализированной формуле, подтвердившей статистическую значимость итоговых групп (118 пациентов с сочетанием ОКС и постковидного синдрома (ПКС) и 121 человек в группе сравнения).

Теоретический фундамент исследования опирается на критический анализ 269 литературных источников, из которых 222 — публикации в зарубежных изданиях, что позволило сформировать объективное представление о состоянии проблемы коморбидности ОКС и ПКС в мировой практике. Обоснованность выводов также подтверждается успешной апробацией материалов на 11 национальных и международных конгрессах, получением 2 патентов на изобретения, регистрацией 3 баз данных и программы ЭВМ. Работа выполнена в рамках государственного задания и одобрена локальным этическим комитетом.

При сборе, обработке и анализе материала были применены современные математико-статистические методы обработки и анализа данных. Выводы, научные положения, сделанные автором, аргументированы и корректны.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология, а именно пункту 3 – «Заболевания коронарных артерий сердца», пункту 6 – «Атеросклероз», пункту 11 – «Генетика (генодиагностика и

генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний» и пункту 13 – «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Диссертационная работа Козик В.А. выполнена на высоком научном 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, подтверждённый 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.

Теоретическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнений. Впервые выявлены новые воспалительные и молекулярно-генетические маркеры неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома в постковидный период.

Практическая ценность диссертации заключается в создании готовых инструментов для врачей-кардиологов. Разработана математическая модель прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 6 месяцев (чувствительность 93,5%). Модель включает пять переменных: наличие перенесенной НКИ, ХСН, уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, зоны гипокинеза и генетические полиморфизмы (rs2285666 генотипа AA гена ACE2, rs1799752 генотипа ID гена ACE). Предложен алгоритм стратификации

рисков, основанный на определении антиэндотелиальных антител в титре более 1:40, что позволяет выделить группу «сверхвысокого риска» осложнений.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Совокупность полученных результатов диссертационного исследования Козик В.А. может явиться теоретической основой для дальнейшего изучения больных ОКС в сочетании с ПКС. Материалы диссертации 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.

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 из них 3 статьи в журналах категории К1 и 8 статей в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора является определяющим (95%) и включает в себя разработку дизайна проспективного исследования, личное обследование и лечение 692 пациентов на различных этапах исследования (включая этап скрининга), забор биоматериала для молекулярно-генетического анализа, проведение статистической обработки в пакетах SPSS 23 и Statistica 9.0, а также

написание всех глав диссертации и 25 научных работ.

Структура и содержание диссертационной 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 и 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.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В первой главе (обзор литературы) проведен углубленный анализ патогенеза, клиники и диагностики ОКС в постковидном периоде. Рассматриваются механизмы прямого вирусного повреждения тканей через рецептор ACE2, роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии долгосрочных кардиоваскулярных осложнений.

Во второй главе подробно описан дизайн проспективного когортного исследования, включавшего анализ 1200 пациентов. Представлена клиническая характеристика 118 пациентов с сочетанием ОКС и ПКС и 121 человека в группе сравнения. Описаны высокотехнологичные методы исследования: коронароангиография, эхокардиография, молекулярно-генетическое тестирование (rs2285666, rs1799752, rs12329760) и методы оценки психического здоровья (шкалы HADS, ISI, MFI-20).

В третьей главе представлена клиничко-функциональная характеристика нового эндотипа заболевания. Показано преобладание многососудистого поражения коронарного русла (60,2 %) и специфические эхокардиографические изменения: увеличение объема регургитации на митральном клапане, расширение диаметра и

повышение давления в легочной артерии.

В четвертой главе дана клеточно-молекулярная и генетическая характеристика пациентов. Доказана прогностическая роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1) и антиэндотелиальных антител. Выявлена протективная роль генотипа AA rs2285666 гена ACE2 у мужчин и ассоциация варианта rs1799752 генотипа ID гена ACE с риском развития ОКС на фоне ПКС.

В пятой главе проведено моделирование неблагоприятного прогноза с помощью бинарной логистической регрессии и кластерного анализа. Разработана математическая модель, учитывающая наличие ПКС, ХСН, уровень sFLT-1, зоны гипокинеза и генетический статус пациента.

В шестой главе проводится обсуждение полученных результатов, их сопоставление с данными мировых регистров и обоснование сформированного фенотипа ОКС в сочетании с ПКС.

В приложениях представлены карта обследования больных и валидизированные госпитальные шкалы, использованные в работе.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. На фоне общего положительного впечатления, при детальном знакомстве с работой возникли некоторые вопросы соискателю:

Вопросы:

1. В работе показано, что сочетание ОКС и постковидного синдрома имеет ряд клиничко-функциональных и молекулярных особенностей. Какие из выявленных признаков являются наиболее значимыми для практикующего кардиолога и могут быть использованы уже сегодня в рутинной практике?

2. Какие из выявленных взаимосвязей при межсистемном анализе с включением клинических, эхокардиографических и молекулярно-генетических маркеров оказались наиболее неожиданными и как они дополняют существующие представления о патогенезе ОКС в постковидный период?
3. Какие направления дальнейших исследований представляются наиболее перспективными для развития представленной концепции фенотипа ОКС в сочетании с постковидным синдромом?

Заключение

Диссертационная работа Козик Валентины Александровны «Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов: клиника, диагностика, прогноз», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы – 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, имеющей важное научное значение для медицины, в частности, для кардиологии. Диссертационная работа Козик В.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании научно-исследовательского отдела

неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 25.02.2026 г.).

Главный научный сотрудник,
руководитель отдела неотложной кардиологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Певзнер Дмитрий Вольфович

Ученый секретарь, д.м.н.

Скворцов Андрей Александрович



«25» февраля 2026 года

Адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15А;

Тел.: +7 (495) 150 44 19; e-mail: info@cardioweb.ru

*Подпись Певзнера Д.В. подтверждено
заместитель начальника отдела
по управлению персоналом*

24.02.2026

