

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации.

доктор медицинских наук, профессор

Р.Е. Калинин

«26» сентября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19» выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации соискатель Агапов Андрей Борисович был прикреплен к кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации для выполнения диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

В 2012 году окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

по специальности «Лечебное дело».

В 2016 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей» по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия».

Работает в отделении сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» в должности врача сердечно-сосудистого хирурга.

Научный консультант – Сучков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) характеризуется широким спектром клинических синдромов, от легкой инфекции верхних дыхательных путей до опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений. Большое количество патологоанатомических вскрытий показало, что тромбоз является следствием заболевания COVID-19. Развитие тромбоза связано с тем, что после заражения вирусом организм реагирует экстремальным иммунным ответом и «цитокиновым штормом», приводящий к выделению «веществ-медиаторов», которые вызывают пневмонию. Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован эндотелиальной дисфункцией (эндотелиит), активацией макрофагов и лимфоцитов, усилением выработки активированных тромбоцитов. При критическом течении коронавирусной инфекции развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных,

«антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, фактор некроза опухоли α (ФНО α), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), индуцируемый интерфероном гамма-белок-10 (IP-10) а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин). В нескольких исследованиях сообщалось, что MCP-1 может быть использован в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования риска тромбоза глубоких вен у пациентов с глиомой. MCP-1 может участвовать в наборе моноцитов в артериальную стенку во время образования атеросклеротических бляшек. Повышенные уровни MCP-1 были обнаружены в крови пациентов с венозным тромбозом. Lupieri A. и соавторы (2020). сообщили, что улучшенное заживление эндотелия предотвращает тромбоз артерий, а IP-10 может препятствовать заживлению эндотелия. Поскольку ИЛ1, ИЛ6 регулярно тестируются в качестве индикаторов воспаления у пациентов с COVID-19, исследование уровня хемокинов IP-10, MCP-1 в сыворотке крови является актуальным у пациентов с коронавирусной инфекцией в качестве маркеров тромботических осложнений. Тромбоциты также являются «датчиками» инфекционных агентов.

Вирусные инфекции вызывают системную воспалительную реакцию, которая поражает тромбоциты, они, в свою очередь активируются при распознавании специфического антигена и взаимодействии с лейкоцитами. Точный механизм, индуцированного COVID-19, апоптоза тромбоцитов до сих пор не изучен. Предполагается, что нарушения свертывания, наблюдаемые у пациентов COVID-19 в отделении интенсивной терапии, сопровождаются апоптозом тромбоцитов с последующими изменениями системы свертывания. Апоптоз тромбоцитов может способствовать устойчивому воспалению и повышению тромбоэмболического риска у пациентов COVID-19 и изучение данных показателей может представлять терапевтическую цель. Маркерами апоптоза тромбоцитов является фосфатидилсерин (PS) и цитозольный кальций или кальретикулин (CRT). Фосфатидилсерин – фосфолипид, производное

глицерола. Антитела, направленные против него, принадлежат к той же группе фосфолипидов, что и антитела, направленные против таких антигенов, как кардиолипид, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидиловая кислота и протромбин. Многие исследования показали наличие корреляции между этими антителами и повышенной встречаемостью тромбоза при тромбоцитопении. CRT является мультикомпаратментальным белком, который регулирует широкий спектр клеточных ответов в важных физиологических и патологических процессах, таких как заживление ран, иммунный ответ, гиперкоагуляция, фиброз и рак. Цитозольная локализация CRT определяется сигнальным белком, который при апоптотических стрессовых условиях его концентрация увеличивается. Коагулопатия, связанная с COVID-19, эндотелиит и иммунный тромбоз, являются типичными примерами того, что тромбоз и воспаление взаимно усиливают друг друга. При лечении коронавирусной инфекции применяется антикоагулянтная терапия (АКТ) и препараты из группы моноклональных антител (ингибиторы ИЛ-6, блокаторы рецепторов ИЛ-6, ингибиторы интерлейкина 17А).

Неясным остаются механизмы совместного воздействия ингибиторов «цитокинового шторма» на воспаление и антикоагулянтной терапии, направленной на борьбу с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). В реальной клинической практике в ряде случаев бывает невозможным применение АКТ из-за высокого риска кровотечений при наличии ВТЭО. Поэтому актуальным направлением исследования механических способов профилактики тромботических осложнений в особенности у пациентов с коронавирусной инфекцией, так как они постоянно находятся на постельном режиме для инсуффляции кислорода. Изучение динамики состояния системы гемостаза, показателей апоптоза тромбоцитов, специфических маркеров воспаления позволит лучше оценить последствия лечения больных с COVID-19, обнаружить взаимосвязи с возникающими гипо- и гиперкоагуляционными осложнениями и разработать их эффективные методы профилактики, диагностики и лечения.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, планирование исследования, формирование цели и задач, разработка дизайна и методологии всех этапов работы, сбор первичного материала (клиническое обследование больных, анализ историй болезни), организация проведения всех лабораторных и инструментальных методов исследования. В обследование были включены 370 пациентов с COVID-19.

Автор осуществил анализ и интерпретацию полученных результатов; подготовку публикаций в центральной, межрегиональной и местной печати; представил результаты исследования на научно-практических конференциях и симпозиумах. Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа Агапова А.Б. выполнена на современном научном уровне с использованием современных статистических методов исследования. В работе использованы современные лабораторные и инструментальные методики, адекватные цели и задачам исследования.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнения. Научные положения, полученные выводы и рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В работе использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Научная новизна исследования

В различные сроки наблюдения произведена оценка динамики таких показателей системы гемостаза, воспаления и хемокинов пациентов с коронавирусной инфекцией, как количество тромбоцитов, фибриногена, Д-димера, протромбинового времени, С-реактивный белок, ферритин, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), индуцируемый

интерфероном гамма-белок-10 (IP-10) и маркеров апоптоза тромбоцитов кальретикулин (CRT) и фосфатидилсерин (PS). Выявлены факторы риска, влияющие на состояние системы гемостаза пациентов с коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии. На фоне терапии низкомолекулярным гепарином отмечается достоверное уменьшение концентрации всех специфических маркеров воспаления IP-10 на 10,5%, ($p < 0,001$) и МСР-1 на 63,9% ($p < 0,001$). При лечении низкомолекулярным гепарином наблюдается статистически значимое увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p = 0,012$). На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами достоверных отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено. Доказана эффективность компрессионного трикотажа в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, которым невозможно применить антикоагулянтную терапию. Разработана прогностическая модель прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении антикоагулянтной терапии (патент № 2802386 «Способ прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»). Разработана прогностическая модель оценки риска летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией (патент № 2802422 «Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»).

Практическая значимость результатов исследования

Предложены и внедрены модели прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, на фоне антикоагулянтной терапии на основании специфических маркеров воспаления (МСР-1, IP-10), маркеров апоптоза (фосфатидилсерин и кальретикулин), а также уровня общих показателей коагуляции и воспаления (Д-димер, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок). Предложены модели прогнозирования геморрагических

осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, находящихся в реанимации на неинвазивной вентиляции легких, получающих антикоагулянты на основании лабораторных показателей коагуляции Д-димер, фибриноген и уровня ферритина. Разработаны модели, позволяющие облегчить выявление тромбоэмболии легочной артерии на основании лабораторных показателей МСР-1, IP-10 у пациентов с ожирением, которые получают профилактику венозных тромбоэмболических осложнений нефракционированным гепарином. Доказана эффективность применения профилактического компрессионного трикотажа у пациентов со значимыми геморрагическими осложнениями при невозможности проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией. Разработан алгоритм ведения пациентов с коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Ценность научных работ соискателя

Проведено комплексное изучение динамики лабораторных показателей воспаления и коагуляции, а также маркеров апоптоза в сыворотке крови, что позволило расширить представления о патогенезе развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19. Определена частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений, и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза и воспаления у пациентов при проведении различных вариантов и различного режима дозирования антикоагулянтной терапии. Результаты работы позволили выявить группы риска пациентов, у которых может наблюдаться прогрессирование коронавирусной инфекции, развитие летального исхода и тромбоэмболии легочной артерии, что явилось основой для поиска новых алгоритмов оптимальной терапии, направленной на профилактику и снижение количества случаев развития данных осложнений. Установлены частота и факторы риска геморрагических осложнений, и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза, воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с COVID-19, а также возможные пути решения

снижения данных осложнений.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена улучшению результатов профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией. Она соответствует паспорту специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 32 научные работы, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и относящихся к категориям К1-К2, 8 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получено 2 патента РФ на изобретение.

1. Эффективность компрессионной терапии в профилактике венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А.Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т.11, №3. – С. 436-443. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Максаев Д.А., Чобанян А.А.).

2. Венозные тромбозмболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики / Р.Е. Калинин, И.А.Сучков, В.Б. Филимонов [и др.]. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2022; Т.16, № 2. – С. 122-129. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Агапов А.Б., Головченко А.С.).

3. Анализ факторов риска венозных тромбозмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 243-254. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А.).

4. Анализ маркеров воспаления и маркеров апоптоза тромбоцитов при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 4. С. 45-52. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.).

5. Факторы риска развития геморрагических осложнений при профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19 / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный //Флебология. – 2024. – Т.18, №3. – С. 222-231. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.).

6. Уровень маркеров апоптоза тромбоцитов при антикоагулянтной терапии на фоне инфекции COVID-19 / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т.17, №2. – С. 194-203. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Сучков И.А.).

7. Оценка показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при проведении различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений на фоне COVID-19 / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2024. – Т.32. №3. – С. 413-424. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.).

8. Лабораторные предикторы развития кровотечений при антикоагулянтной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. – 2024. – Т. 30, №4. – С. 32-42. – (Соавт.: Поваров В.О., Сучков И.А.).

9. Антикоагулянтная профилактика у пациентов с коронавирусной

инфекцией / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т.12. №4. – С. 627-642. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Снегур С.В., Сучков И.А.).

10. Inflammatory markers MCP1 and IP 10 in patients with COVID-19 undergoing anticoagulant therapy Inflammatory markers MCP1 and IP 10 in patients with COVID-19 undergoing anticoagulant therapy / Kalinin R.E., Suchkov I.A., Agapov A.B. [et al] – Text: visual // Acta Phlebologica. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 10-8. – (Co-authors: Povarov V.O., Mzhavanadze N.D., Nikiforov A.A.).

11. Лабораторные показатели коагуляции и воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2025. – Т.20. №1. – С. 127-133. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А., Снегур С.В.).

12. Патент RU 2802422 С1. Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. // Заявка № 2023100064 от 09.01.2023, опубл. 28.08.2023, бюл. № 25.

13. Патент RU 2802386 С1. Способ прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. // Заявка № 2023100055 от 09.01.2023, опубл. 28.08.2023, бюл. № 25.

Диссертация Агапова Андрея Борисовича «Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая

хирургия.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы; факультетской хирургии с курсом детской хирургии; госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава 10 человек. Результаты голосования «за» – 10; «против» – нет; «воздержались» – нет (протокол № 1 от 16 сентября 2025 г.).

Председатель межкафедрального совещания,
заведующий кафедрой факультетской хирургии
с курсом детской хирургии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Натальский Александр Анатольевич

Подпись профессора Натальского А.А. заверяю:
ректор
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Калинин Роман Евгеньевич

