

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации А.Б. Агапова «Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов с венозными тромбозмболическими осложнениями при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) характеризуется широким спектром клинических синдромов и связана с высокой частотой венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). 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 и системную гиперкоагуляцию. В основе патогенеза «COVID-19-ассоциированно тромбоза» лежат несколько патогенетических механизмов, к ним относятся эндотелиальная дисфункция, синдром активации макрофагов и лимфоцитов, усиление выработки активированных тромбоцитов.

Коагулопатия и иммунный тромбоз, являются примерами того, что тромбоз и воспаление протекают совместно и взаимно усиливают друг друга. При лечении новой коронавирусной инфекции применяется антикоагулянтная терапия (АКТ). 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 ВТЭО.

Агаповым А.Б. поставлены важные задачи оценить частоту и структуру тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на стационарном этапе лечения. Определить факторы риска ВТЭО и геморрагических осложнений и выявить взаимосвязь с вариантом АКТ. Оценить эффективность альтернативных методов профилактики ВТЭО, в частности, использование компрессионной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Изучить динамику показателей маркеров системы апоптоза, гемостаза и воспаления при проведении различных вариантов АКТ. Разработать алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики венозных тромбоэмболических, геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов.

В исследование включено 370 пациентов с COVID-19, среди которых было 135 мужчин и 235 женщин. Больные разделены на 3 группы в зависимости от варианта АКТ: 1 группа - получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ) - 190 человек; 2 группа - нефракционированный гепарин (НФГ) - 123 человека и 3 группа постоянно принимавшие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) по поводу сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий) - 57 человек. Среди пациентов было проведено исследование, которое включало 69 пациентов без эластической компрессии и 65 пациентов, которым применялся профилактический компрессионный трикотаж одной фирмы производителя. Всем пациентам проводилась лабораторная диагностика общих и специфических маркеров гемостаза, воспаления. С целью скрининга ВТЭО проводилось УЗДС вен нижних конечностей всем пациентам при поступлении, если был перевод в ОРИТ и в конце

стационарного лечения. Анализировалась частота развития ВТЭО, которые включали тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), геморрагические осложнения и факторы риска их возникновения. Авторами использовались однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии для оценки того, являются ли параметры коагуляции или воспаления, полученные в ходе первоначальной клинической оценки, предикторами кровотечений или ВТЭО, диагностированных во время госпитализации.

Многофакторный анализ продемонстрировал, что ХЗВ в анамнезе повышает риск развития ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией в 6,433 (2,167-19,093) раз ($p=0,001$). Высокий уровень Д-димера повышает риск развития ВТЭО в 2,024 (1,231-3,33) раз ($p=0,005$). Поэтому возникает необходимость в продленной антикоагулянтной профилактики в амбулаторном периоде. Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 (1,149-10,916) раз ($p=0,028$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$). У пациентов 2 группы, получавших НФГ отмечено наибольшее количество ВТЭО. ТЭЛА с верифицированным источником в нижних конечностях отмечена у пациентов, принимавших НФГ в 6,5% случаев, и была больше, чем у пациентов на НМГ и ПОАК ($p=0,003$)

Определена частота ВТЭО у пациентов без эластической компрессии, которая составила 10,14% случаев, у пациентов с применением эластической компрессии общая частота ВТЭО составила всего 1 (1,6%) случай, и был представлен ТЭЛА мелких ветвей, обнаруженной на аутопсии ($p=0,039$). ТГВ наблюдался в 5,8% случаев у больных без трикотажа и отсутствовал у пациентов с компрессионным

трикотажем ($p=0,05$). Общая частота ТЭЛА у пациентов без эластической компрессии встречалась в 4,3% случаев. Отмечено, что применение профилактического компрессионного трикотажа не влияет на общую летальность пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако в условиях высокой гиперкоагуляции, предупреждает развитие венозных тромбоэмболических осложнений, в отличие от отсутствия его использования (0% против 5,8% соответственно, $p=0,05$).

Исследование специфических маркеров воспаления и тромбоза показало, что значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л повышает риск развития ТЭЛА в 10,742 (1,135-101,647) раз ($p=0,038$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ по сравнению с использованием НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Наличие ожирения повышает риск развития ТЭЛА в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p=0,0495$).

Другая модель прогнозирования ТЭЛА основана на исходном уровне IP-10, наличии ТГВ у пациента, наличии ожирения у пациента с коронавирусной инфекцией. Повышение исходного уровня интерферона на 700 пг/мл повышает риск развития ТЭЛА в 7,936 (2,066-30,3) раз ($p=0,003$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Площадь под ROC-кривой составила $0,843 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,702-0,983. При пороге классификации 0,1142 чувствительность 62,5%, специфичность - 93,9% (Рисунок 8).

Представлено, что факторами риска геморрагических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией являются: наличие ожирения, хронические заболевания вен и венозные

тромбоэмболические осложнения в анамнезе. По лабораторным показателям снижение уровня фибриногена на 1 г/л (в 1,326 раз, $p=0,01$), повышение уровня ферритина на 1 мкг/л (в 1,002 раза, $p=0,028$).

Исследование специфических маркеров воспаления и тромбоза показало, что на фоне терапии НМГ отмечается уменьшение концентрации маркеров воспаления МСР-1 на 63,9% ($p < 0,001$) и IP-10 на 10,5%, ($p < 0,001$). При приеме НФГ уровень IP-10 снижается на 22,2% ($p < 0,001$), а уровень МСР-1 меняется не значимо ($p=0,387$). При терапии ПОАК снижение концентрации IP-10 на 17,2% ($p < 0,001$), но значения МСР-1 без отличий в начале и в конце лечения ($p=0,124$).

Представлено, что при лечении НМГ наблюдается увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p=0,012$). На фоне терапии НФГ и ПОАК достоверных отличий не выявлено. Повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл ассоциируется со снижением риска развития ВТЭО ($p=0,02$).

Полученные результаты позволили Агапову А.Б. достичь цели исследования и сделать обоснованные выводы, которые отражают результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертация Агапова А.Б. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по улучшению результатов лечения пациентов с коронавирусной инфекцией на основании оценки системы апоптоза, гемостаза и воспаления, прогнозирования риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, имеющей важное значение для развития сердечно-сосудистой хирургии. Диссертационная работа соответствует

требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Агапов Андрей Борисович, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Заведующий отделением сосудистой хирургии НКЦ 1

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Гавриленко Александр Васильевич

«11» декабря 2025 г.

Подпись академика РАН А.В. Гавриленко заверяю:

Ученый секретарь, начальник научно-образовательного центра

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,

д.м.н.

Михайлова Анна Андреевна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.
Петровского»

Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

телефон: +7 4992466369, факс: +7 4992468988, e-mail: nrscs@med.ru