

О Т З Ы В

на автореферат диссертации А.Б. Агапова

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

В диссертации А.Б. Агапова исследуется вопрос непосредственных результатов лечения и профилактики венозных тромбозомболических осложнений на фоне новой коронавирусной инфекции. Актуальность темы определяется тем, что у всех пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдаются гиперкоагуляция, обусловленная выраженным иммунным ответом на поражение вируса организма человека. Данный постулат доказывают первые анатомические вскрытия пациентов, умерших от COVID-19.

В настоящее время несмотря на то, что формировался популяционный иммунитет в отношении COVID 19 и заболевание проходит в более легкой форме, в группах риска частота и тяжесть заболевания остаются высокими. Исследование показателей воспаления и коагуляции у пациентов с COVID-19 расширяет горизонты лабораторной диагностики и прогнозирования венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), кровотечений и неблагоприятных исходов. Поэтому сохраняется необходимость профилактики ВТЭО у пациентов с COVID 19 в настоящее время. Стоит отметить, что мировые исследования дают разные данные об эффективности применения антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и методах ее контроля, поэтому данная работа имеет актуальную и важную цель - улучшить результаты профилактики и лечения ВТЭО, путем создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей системы гемостаза, апоптоза и воспаления.

Исследование было выполнено с участием 370 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, которые разделены на 3 группы в зависимости от применяемого антикоагулянта: 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. Проводилась оценка частоты развития ВТЭО, которые включали тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), геморрагические осложнения и предикторы их возникновения.

Определена частота ТЭЛА, которая при использовании НМГ оказалась ниже в сравнении с НФГ, с источником в нижних конечностях (0,5% и 6,5% соответственно, $p=0,003$), ТЭЛА без источника в нижних конечностях (1,1% и 11,4% соответственно, $p=0,028$) и ТГВ нижних конечностей (1,6% и 6,5%, $p=0,031$). Частота больших кровотечений при использовании НФГ больше, чем у пациентов, принимавших НМГ (4,9% и 0,5% случаев соответственно, $p=0,004$). При использовании ПОАК случаев ТЭЛА и больших кровотечений не выявлено.

Отмечено, что значимыми факторами риска развития ВТЭО у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 являются: наличие ожирения повышает риск развития тромбоэмболических осложнений в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие хронических заболеваний вен повышает риск в 6,433 раз ($p=0,001$); применение искусственной вентиляции легких повышает риск в 5,925 раз ($p=0,001$); применение НФГ повышает риск развития тромбоэмболических осложнений в 3,542 раза ($p=0,028$). Применение лечебной дозы антикоагулянтов в сравнении с профилактической дозой не снижает частоту развития тромбоэмболии легочной артерии и риск развития летального исхода у пациентов с тяжелой степенью заболевания и увеличивает частоту геморрагических осложнений (9,3% против 2,04% соответственно, $p=0,032$).

Представлено, что факторами риска развития кровотечений у пациентов с COVID-19 являются: наличие ожирения (в 3,225 раза, $p=0,013$); хронические

заболевания вен (в 2,889 раза, $p=0,042$), венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения в анамнезе (в 5,694 раза, $p=0,005$); 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 IP-10 на 10,5%, ($p < 0,001$) и МСР-1 на 63,9% ($p < 0,001$). При приеме НФГ уровень IP-10 снижается на 22,2% ($p < 0,001$), а уровень МСР-1 меняется незначительно ($p=0,387$). 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 низкомолекулярным гепарином наблюдается увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p=0,012$). На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено. Повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл ассоциируется со снижением риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в 1,033 раз ($p=0,02$).

Основываясь на полученных результатах исследования, предложены алгоритмы по выбору антикоагулянтной профилактики ВТЭО на фоне новой коронавирусной инфекции, основанный на лабораторных анализах маркеров воспаления, апоптоза, сопутствующей патологии и тяжести состояния пациента.

В работе Агапова А.Б. представлены результаты исследования, которые были получены в ходе выполнения поставленных задач. Эти результаты позволили автору достичь цели исследования и сделать обоснованные выводы, которые отражают результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материалы, представленные в автореферате, позволяют заключить, что диссертация Агапова А.Б. представляет собой завершённую научную работу, которая имеет важное значение для развития медицины. В ней решена научная проблема изучения параметров системы апоптоза, гемостаза и воспаления, что

позволяет улучшить результаты лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

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 кафедрой хирургии
с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Заслуженный деятель науки РФ,
Доктор медицинских наук, профессор

Ю. М. Стойко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)
Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70
Телефон: +7 (499) 464-03-03, E-mail: info@pirogov-center.ru, <https://www.pirogov-center.ru>.

Подпись д.м.н., профессора Ю.М Стойко заверяю:
Ученый секретарь ректората Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
д.м.н., профессор



С. А. Матвеев

«22» декабря 2025 г.