

Отзыв

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

Актуальность темы диссертации. Антикоагулянтная терапия (АКТ) имеет широкий диапазон применения в реальной клинической практике, который захватывает практически любой раздел медицины. Кроме лечебной цели, она также выполняет задачу профилактики венозных тромботических осложнений (ВТЭО) при различных факторах риска в травматологии и ортопедии, акушерстве и гинекологии и т.д. Но иногда, в нашем организме возникают совсем нестандартные явления, связанные с развитием тромбоза, которые могут быть вызваны выраженным воспалительным процессом. Пандемия COVID-19 преподнесла научному сообществу возможность изучения новых представлений о развитии тромбозов и возможности применения известных вариантов АКТ у больных коронавирусной инфекцией.

Представляемая работа Агапова А.Б. как раз отражает постулат, что COVID-19 является протромботическим инфекционным заболеванием, что является актуальным вопросом в любое время и после пандемии, так как понимание патогенеза и его осложнений указывает на новое направление в понимании тромбоза и разработке новых лечебных и профилактических мер для снижения данного заболевания.

Цель и задачи исследования обосновано аргументированы и в полной мере позволили автору получить адекватные результаты.

Научная новизна диссертационной работы заключается в оценке изменений показателей системы гемостаза, воспаления и хемокинов пациентов с коронавирусной инфекцией на стационарном этапе лечения; выявлении факторов риска, влияющие на состояние системы гемостаза пациентов с коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии; в определении различия в действиях низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина и прямыми оральными антикоагулянтами на показатели воспаления и гемостаза; разработана прогностическая модель прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении антикоагулянтной терапии (Патент № 2802386); разработана прогностическая модель оценки риска летального исхода у

пациентов с коронавирусной инфекцией (Патент № 2802422).

Основной материал основан на исследовании 370 пациентов с COVID-19 в двух ковидных госпиталях г. Рязань в ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Рязань и ГБУ РО «Областная клиническая больница». Дано подробное описание методологии. Фактический материал хорошо иллюстрирован.

Уделено особое внимание факторам риска развития ВТЭО как общих, так и специфическим у пациентов с коронавируной инфекцией. Основными факторами риска развития ВТЭО, по данным нашего исследования, являются: ожирение, ХЗВ, перевод пациента на ИВЛ, высокий уровень Д-Димера. Наличие ожирения повышает риск развития ВТЭО в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие ХЗВ повышает риск развития ВТЭО в 6,433 раз ($p=0,001$); применение ИВЛ повышает риск развития ВТЭО в 5,925 раз ($p=0,001$); применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 раза ($p=0,028$). Анализ различных вариантов АКТ у пациентов показал, преимущество по эффективности и безопасности использование НМГ в сравнении с НФГ и ПОАК в отношении низкой частоты тромботических и геморрагических осложнений. Анализ частоты развития ВТЭО показал, что у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) имеет место высокая частота ТЭЛА de novo без источника в нижних конечностях - 11,4% случаев против 1,1% случаев у пациентов принимавших НМГ (1 группа) и отсутствие данного осложнения у пациентов получавших ПОАК ($p<0,05$). При анализе геморрагических осложнений наблюдается высокая частота развития больших кровотечений у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) по сравнению с пациентами 1 и 3 групп: 4,9% случаев против 0,5% и 0% случаев соответственно, $p<0,05$. Частота больших кровотечений при использовании НФГ составила 4,9% случаев, против 0,5% случаев у пациентов, принимавших НМГ и 0% у пациентов, получавших ПОАК ($p=0,004$). Частота малых кровотечений у пациентов, принимавших НФГ - 17,9% случаев против 7,4% случаев на НМГ и 5,3% случаев на ПОАК соответственно ($p=0,025$). Общие лабораторные показатели гемостаза и воспаления показывают эффективность НМГ как с позиции противовоспалительного эффекта (снижение уровня СРБ, ферритина), так и состояния коагуляции (снижение фибриногена).

Пациенты с ожирением выделяются из общей когорты больных тем, что у них имеет место исходное повышение маркеров острой фазы воспаления (СРБ) по сравнению с пациентами без ожирения (66.3 (31.65-143.4) мг/л против 56.2 (25.3-98.3) мг/л соответственно,

$p=0,008$). В тоже время, у пациентов с ожирением, получавших НФГ частота ТЭЛА без источника составила 13,6% случаев, а у пациентов, получавших НМГ только 2,6% случаев, $p=0,004$. ТЭЛА с источником в нижних конечностях отмечена в 9,1% случаях больных принимавших НФГ, а в подгруппе пациентов, получавших НМГ данных случаев, не зарегистрировано, $p=0,004$. При анализе геморрагических осложнений, отмечено что частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем на НМГ (16,7% случаев против 5,3% случаев соответственно, $p<0,001$).

По результатам исследования компрессионный трикотаж оказался эффективным у пациентов со значимыми кровотечениями, где пришлось отменить АКТ: у больных без эластической компрессии (1 группа) наблюдались в 1,4% случаев значимых кровотечений, а у пациентов с применением компрессионного трикотажа (2 группа) у 4,8% случаев, при этом ВТЭО у пациентов с применением компрессионной терапии после отмены антикоагулянтов не наблюдалось.

Проведенный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов, принимавших НМГ показал достоверное уменьшение концентрации специфических провоспалительных маркеров: IP-10 на 10,5% (с 344,45 (163,17-648,23) пг/мл до 36,07 (9,03-101,88) пг/мл, $p<0,001$) и МСР-1 на 63,9% (с 95,9 (65,75-144,8) пг/мл до 61,3 (44,45-108,3) пг/мл, $p<0,001$), а также снижение концентрации фибриногена (с 6,2 (5,4-6,8) г/л до 3,37 (2,8-4,92), $p<0,001$) и Д-димера (с 0,68 (0,4-0,75) нг/мл до 0,42 (0,36-0,465) нг/мл, $p=0,016$). Динамика специфических маркеров у пациентов, получавших НФГ наблюдается только по уровню IP-10 на 22,2% (с 225,94 (86,93-490,45) пг/мл до 50,2 (22,99-112,28) пг/мл, $p<0,001$) и отсутствует по уровню МСР-1 (с 79,95 (50,7-125) пг/мл до 71,45 (47,2-112,9) пг/мл, $p=0,387$). Среди показателей коагулограммы снижается только уровень фибриногена (с 5,5 (3,28-5,55) г/л до 2,43 (1,9-3,52) г/л, $p<0,001$), тогда как уровень Д-димера статистически не снижается ($p=0,429$). У пациентов получавших ПОАК также имеет место снижение концентрации IP-10 на 17,2% (с 228,35 (80,8-534,16) пг/мл до 39,24 (10,73-87,9) пг/мл, $p<0,001$), но значения МСР-1 без достоверных отличий в начале и в конце лечения (76,15 (41-112,1) пг/мл против 58,25 (44,6-87,7) пг/мл соответственно, $p=0,124$). Уровень фибриногена без достоверных отличий в начале и в конце лечения ($p=0,075$), а значения Д-димера, наоборот, увеличились к концу стационарного лечения (с 0,54 (0,39-0,84) нг/мл до 0,7 (0,415-0,9) нг/мл, $p=0,008$).

В конце стационарного лечения среди различных видов АКТ появились различия при

анализе значений лабораторных показателей, а именно, концентрация кальретикулина (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p = 0,024$; НФГ-ПОАК $p = 0,764$) и фосфатидилсерина (НМГ-НФГ $p = 0,021$; НМГ-ПОАК $p = 0,005$; НФГ-ПОАК $p = 0,913$) выше только у пациентов, принимавших НМГ (1 группа). При сравнении специфических маркеров с показателями воспаления, то можно отметить, что концентрация СРБ снизилась во всех группах исследования ($p = 0,135$), но значения ферритина (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p = 0,283$; НФГ-ПОАК $p = 1$) и ПКТ (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p < 0,001$; НФГ-ПОАК $p = 1$) были меньше у пациентов, принимавших НМГ (1 группа). Среди показателей коагулограммы наблюдалась наименьшая концентрация фибриногена у пациентов, принимавших НМГ в отличие от больных получавших НФГ и ПОАК (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p = 0,002$; НФГ-ПОАК $p = 1$). Следовательно, НМГ обладают более выраженными провоспалительными и антикоагулянтными свойствами в сравнении с другими видами АКТ.

Таким образом, в диссертационном исследовании представлены и систематизированы современные аспекты проблемы ВТЭО и кровотечений на фоне проводимой АКТ. Представлены данные о роли системы гемостаза, коагуляции и апоптоза в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Выявлены и проанализированы ведущие факторы риска развития ВТЭО, кровотечений и летального исхода. Произведена оценка активности и уровней специфических, связанных с тромбозом, маркеров воспаления и апоптоза, динамика которых отражает эффективность и безопасность различных видов антикоагулянтов. Выявлены корреляционные связи между уровнем специфических маркеров и факторами риска ВТЭО в начале и конце антикоагулянтной профилактики тромбозов.

Заключение

Анализ материалов, представленных в автореферате, позволяет сделать вывод о том, что диссертация Агапова Андрея Борисовича на тему «Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Сучкова Игоря Александровича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы научные положения,

совокупность которых можно считать крупным научным достижением, имеющим важное медико-социальное значение.

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 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.

Профессор кафедры хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент
Варданян Аршак Варданович



Подпись д.м.н. Варданяна А.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор
Чеботарева Татьяна Александровна

23.12.2025



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1.

телефон: +7 (495) 680-05-99

e-mail: rmanpo@rmanpo.ru