

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Золотухина Игоря Анатольевича на диссертационную работу 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», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность диссертационной работы

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), изменила жизнь населения всего мира в медицине, экономике и социальной сфере. С первых патологоанатомических заключений стало понятно, что заболевание сопровождается коагулопатией и частыми тромботическими осложнениями. Возникновение артериальных и венозных тромбозов потребовало активного применения антикоагулянтной терапии (АКТ), которая занимает одно из первых мест в лечении COVID-19.

Представляемая работа Агапова А.Б. посвящена разработке проблемы COVID-19 как протромботического инфекционного заболевания, что является актуальным вопросом в любое время и после пандемии, так как понимание патогенеза тромбоза и воспаления указывает на новые направления в разработке лечебных и профилактических мер для снижения вероятности осложнений.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования актуальна, логично определена цель исследования, заключающаяся в улучшении результатов профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, путем создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей системы гемостаза, апоптоза и воспаления.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы заключается в оценке изменений показателей системы гемостаза, воспаления и апоптоза пациентов с новой коронавирусной инфекцией на стационарном этапе лечения; выявлении факторов риска, влияющих на состояние системы гемостаза пациентов с COVID-19 при проведении АКТ; в определении различия в действиях низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ) и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) на показатели апоптоза, воспаления и гемостаза; разработана прогностическая модель развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении антикоагулянтной терапии

(Патент № 2802386); разработана прогностическая модель оценки риска летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией (Патент № 2802422).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость работы для научного сообщества заключается в том, что расширяются представления и познания в области сердечно-сосудистой хирургии, в части патогенеза венозного тромбоза при различных инфекционных заболеваниях, когда фигурирует выраженный иммунный ответ на воздействие вируса с выбросом большого количества провоспалительных и прокоагуляционных молекул.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке и внедрении алгоритма ведения пациентов с коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования и диагностики неблагоприятного исхода, венозных тромбоэмболических осложнений и кровотечений на фоне проводимой АКТ.

По материалам диссертационного исследования Агапова А.Б. опубликовано 32 научные работы, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 8 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Представленные в работе положения, выводы и практические рекомендации характеризуются высокой степенью достоверности. Проанализированные зарубежные и отечественные литературные источники раскрывают потенциал актуальности и значимости работы по применению АКТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Обоснованность результатов доказана достаточным объемом проанализированной выборки пациентов, которая составила 370 человек. Это позволило выполнить тщательный анализ данных и качественно обработать их с использованием корректных статистических инструментов. Применение современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, глубокий статистический анализ способствуют укреплению обоснованности полученных выводов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 228 страницах печатного текста, иллюстрирована 45 таблицами, 36 рисунками, 8 клиническими примерами. Список литературы содержит 213 зарубежных авторов, включая 43 отечественных источника.

Структура диссертации построена по классическому образцу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Во «Введении» автором кратко изложена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

В «Обзоре литературы» проведен разбор известных данных о патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19, использовании лабораторных маркеров коагуляции, воспаления и гемостаза для оценки эффективности лечения и прогнозирования нежелательных явлений. Приведены данные международных рандомизированных исследований медикаментозных и механических способов профилактики ВТЭО у больных COVID-19.

В главе «Материал и методы» описаны применявшиеся в работе лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования, являющиеся адекватными для решения поставленных задач. Достаточный объем когорты позволил получить статистически корректно обработанные результаты. Дано подробное описание методологии статистических методов исследования.

В третьей главе представлены результаты и обсуждение общих и специфических факторов риска развития ВТЭО у пациентов с новой коронавируной инфекцией. Отдельно рассматривается ожирение, как фактор ухудшающий течение основного заболевания, что приводит к высокой частоте применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), так и фактор риска развития ВТЭО. ИВЛ, в свою очередь, по результатам работы автора, ухудшает прогноз выздоровления, и ассоциируется с высокой летальностью как у больных с ожирением, так и без него. Выявлены факторы риска развития ВТЭО: наличие ожирения повышает шансы развития ВТЭО в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие ХЗВ повышает шансы развития ВТЭО в 6,433 раз ($p=0,001$); применение ИВЛ повышает шансы развития ВТЭО в 5,925 раз ($p=0,001$); применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает шансы развития ВТЭО в 3,542 раза ($p=0,028$).

Автором отмечена эффективность применения НМГ, в сравнении с другими вариантами АКТ на основании низкой частоты развития ВТЭО. В частности, ТЭЛА без источника в венах нижних конечностей наблюдали чаще у пациентов, получавших НФГ чем НМГ и ПОАК (11,4% случаев против 1,1% случаев и 0% случаев соответственно, $p=0,028$), что указывает на возможную причину большого количества пациентов в данной группе на ИВЛ - 21% случаев ($p < 0,001$). Частота ТГВ нижних конечностей у больных, получавших НФГ, составила 6,5%, в отличие от других видов АКТ (1,6% случаев и 1,8% случаев соответственно, $p=0,031$). Безопасность применения различных видов антикоагулянтов, отражена в частоте развития геморрагических осложнений. Большие кровотечения наблюдали чаще при применении НФГ - 4,9% случаев, против 0,5% случаев у пациентов, получавших НМГ и 0% у пациентов, получавших ПОАК ($p=0,004$). Частота малых кровотечений у пациентов,

принимавших НФГ составила 17,9% случаев в сравнении с 7,4% случаев на НМГ и 5,3% случаев на ПОАК ($p=0,025$).

Автор не только оценил частоту кровотечений, но и провел анализ сопутствующих заболеваний и лабораторных предикторов геморрагических осложнений. По результатам исследования факторами риска среди сопутствующей патологии были ожирение ($p=0,013$), хронические заболевания вен (ХЗВ) ($p=0,042$) и ВТЭО в анамнезе ($p=0,005$). Среди лабораторных показателей предикторами были высокий уровень лейкоцитов ($p=0,035$), ферритина ($p=0,001$), фибриногена ($p=0,01$) и Д-димера ($p=0,04$). Среди лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием кровотечений были использование НФГ ($p=0,425$), а НМГ наоборот снижал риск геморрагических осложнений ($p=0,001$).

С помощью прогностических моделей и ROC-анализа, автором установлены лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. На неблагоприятный исход лечения заболевания, несомненно, оказывает влияние сопутствующая патология, возраст. Люди с отягощенным анамнезом и уже существующими сердечно-сосудистыми проблемами могут подвергаться большему риску летального исхода. Высокая концентрация фибриногена при поступлении чаще была выявлена среди пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении благоприятным. Д-димер оказался прогностическим маркером тяжести заболевания. Суммируя полученные результаты, автор разработал прогностическую модель для снижения риска летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Актуальной задачей стало изучение применения профилактического компрессионного трикотажа у пациентов с коронавирусной инфекцией непосредственно в «красной зоне» больниц, что является оправданным, так как данные больные находятся на длительном постельном режиме, а учитывая патогенез COVID-ассоциированной коагулопатии больные вдвойне подвержены риску ВТЭО. Автором подтверждена значимость применения профилактического компрессионного трикотажа у данных пациентов. Компрессионный трикотаж оказался эффективным у пациентов со значимыми кровотечениями, когда приходилось отменять АКТ.

В четвертой главе представлены результаты исследования динамики специфических лабораторных показателей апоптоза, гемостаза и воспаления при использовании различных антикоагулянтов. Проведенный анализ показал значимое уменьшение у пациентов, принимавших НМГ концентрации IP-10 на 10,5% ($p<0,001$) и МСР-1 на 63,9% ($p<0,001$). Динамику специфических маркеров у пациентов, получавших НФГ (2 группа) наблюдали только по уровню IP-10 на 22,2% ($p<0,001$), в то время, как уровень МСР-1 менялся незначимо ($p=0,387$). У пациентов 3-й группы, получавших ПОАК, также имело место снижение концентрации IP-10 на 17,2% ($p<0,001$), но значения МСР-1 не отличались в начале и в конце лечения ($p=0,124$). Исследование маркеров апоптоза показало, что в конце стационарного лечения среди различных видов

АКТ появились различия, 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 $p = 0,913$) оказалась выше только у пациентов, принимавших НМГ.

При исследовании данных показателей у пациентов с ожирением показал, что снижение содержания IP-10 и МСР-1 наиболее выражено у пациентов, получавших НМГ, как с ожирением, так и без него при низкой частоте развития ВТЭО и кровотечений в отличие от пациентов, получавших НФГ. Концентрация кальретикулина ($p = 0,009$) и фосфатидилсерина ($p = 0,046$) у пациентов с ожирением оказалась существенно выше у при введении НМГ по сравнению с больными получавших НФГ. При этом, у пациентов, получавших НМГ, имела место низкая частота развития ВТЭО и кровотечений, в сравнении с группой пациентов, принимавших НФГ. Лабораторными предикторами развития кровотечений служили высокие значениях маркеров острой фазы воспаления: низкий уровень фибриногена менее 4,25 г/л ($p = 0,01$) и значение ферритина более 569 мкг/л. Применение НМГ, в сравнении с другими видами АКТ, снижало риск развития кровотечений ($p = 0,001$).

В ходе выполнения диссертационного исследования все поставленные диссертантом цели и задачи были достигнуты и решены.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты выполненного исследования.

Практические рекомендации и предложенные алгоритмы направлены на снижение риска развития ВТЭО, кровотечений и летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации. Выводы отражают основные результаты выполненного исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе

В работе присутствуют опечатки и мелкие неточности. Указанные недостатки не носят принципиального значения и могут быть устранены без ущерба для работы в целом.

Заключение

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 диссертантом исследований сформулированы научные положения, совокупность которых можно считать крупным научным достижением, имеющим 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 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.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры факультетской хирургии № 1,
заведующий отделом фундаментальных и прикладных исследований
в сердечно-сосудистой хирургии Института хирургии
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Золотухин Игорь Анатольевич

«15» 12 2025 г.

Подпись профессора И.А. Золотухина заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент
Михайловна



Демина Ольга

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: +7 (495) 536-92-48

e-mail: rsmu@rsmu.ru