

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Гаврилова Евгения Константиновича
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

Диссертационная работа Агапова Андрея Борисовича посвящена изучению влияния вируса SARS-CoV-2 на систему апоптоза, гемостаза и воспаления, а также факторов риска и частоту развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Развитие тромбоза связано с тем, что после заражения вирусом организм реагирует экстремальным иммунным ответом и «цитокиновым штормом», приводящим к выделению «веществ-медиаторов», которые вызывают тромботические осложнения. Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован эндотелиальной дисфункцией, активацией макрофагов и лимфоцитов, усилением выработки активированных тромбоцитов. Апоптоз тромбоцитов способствует устойчивому воспалению и повышению тромбоэмболического риска у пациентов COVID-19, а изучение данных показателей может представлять терапевтическую цель.

При профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) на фоне коронавирусной инфекции применяются антикоагулянты. Антикоагулянтная терапия (АКТ) имеет широкий диапазон применения в реальной клинической практике, который захватывает практически любой раздел медицины. 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 частоты ВТЭО при данном заболевании. 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.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа Агапова А.Б. обладает научной новизной. В различные сроки наблюдения произведена оценка динамики таких показателей системы гемостаза, воспаления и хемокинов пациентов с новой коронавирусной инфекцией, как 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 новой коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии. Доказана эффективность компрессионного трикотажа в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, которым невозможно применить антикоагулянтную терапию. Разработана модель прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов указанной когорты (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 новой коронавирусной инфекцией (патент № 2802422 «Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»)

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость диссертационного исследования для сердечно-сосудистой хирургии несомненна. Изучение параметров системы апоптоза, гемостаза и

воспаления позволяет улучшить результаты лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Предложенные прогностические модели развития тромботических и геморрагических осложнений, летального исхода отличаются простотой и доступностью и могут быть внедрены в повседневную хирургическую практику.

По материалам диссертационного исследования Агапова А.Б. 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.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации характеризуются высокой степенью обоснованности, обусловленной четко сформулированной целью и задачами исследования, а также использованием адекватных и современных методов анализа на каждом этапе работы.

Обоснованность результатов обеспечена достаточным объемом исследований, корректным применением статистических методов обработки данных и тщательным анализом современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. 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 36 рисунками, 45 таблицами, 8 клиническими примерами. Список литературы содержит 43 источника отечественных и 213 зарубежных авторов.

В «Введении», на основании изложения актуальности проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

В «Обзоре литературы» приведен анализ патогенетических механизмов

гиперкоагуляции при COVID-19; лабораторных показателей коагуляции, воспаления и гемостаза; данные мировых рандомизированных исследований различных способов профилактики ВТЭО у больных COVID-19.

Во второй главе описаны применявшиеся в работе лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования, являющиеся адекватными для решения поставленных задач. 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.

В третьей главе представлены результаты и обсуждение полученных данных. Уделено особое внимание факторам риска развития ВТЭО как общим, так и специфическим у пациентов с коронавируной инфекцией. Отдельное внимание уделено ожирению, которое является фактором риска развития ВТЭО с одной стороны, а с другой стороны фактору способствующего ухудшить состояние пациента из-за вирусного поражения легких, гипоксии, иммобилизации и усиления работы дыхательной мускулатуры, что может приводить к переводу данных пациентов в реанимацию на аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ). ИВЛ, в свою очередь, по результатам работы автора, ухудшает прогноз на выздоровление, и сопровождается высокой летальностью. Автором достоверно изложены и статистически выявлены факторы риска развития ВТЭО: наличие ожирения повышает шансы развития ВТЭО в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие хронических заболеваний вен 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 нефракционированного гепарина (НФГ) вместо низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или пероральных антикоагулянтов (ПОАК) повышает шансы развития ВТЭО в 3,542 раза ($p=0,028$).

Агаповым А.Б. приведена частота развития ВТЭО и кровотечений при различных вариантах АКТ, что является показателем эффективности и безопасности лечения. ТЭЛА без источника в нижних конечностях наблюдалась

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 тромбозов глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей у больных, получавших НФГ составила 6,5% случаев, в отличие от других видов АКТ (1,6% случаев и 1,8% случаев соответственно, $p=0,031$). 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 ($p=0,025$).

В рамках текущего исследования автором выявлены лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией. Отмечена статистически значимая высокая концентрация фибриногена при поступлении в стационар у пациентов с неблагоприятным исходом в последующем. Выявлено, что Д-димер оказался прогностическим маркером тяжести заболевания. На неблагоприятный исход лечения заболевания, несомненно, сказывается наличие и тяжесть сопутствующей патологии, возраст пациента. Люди с отягощенным анамнезом и уже существующими сердечно-сосудистыми проблемами могут подвергаться большему риску летального исхода. Суммируя полученные результаты, автор разработал прогностическую модель для снижения риска летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Анализ общей частоты геморрагических осложнений показал, что наибольшее количество больших кровотечений наблюдалось у пациентов, получавших НФГ. Основными предикторами кровотечений среди сопутствующей патологии были ожирение ($p=0,013$), ХЗВ ($p=0,042$) и ВТЭО в анамнезе ($p=0,005$). Среди лабораторных показателей, при высоких концентрациях которых, возникали кровотечения 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 было использование

НФГ ($p=0,425$), а НМГ, наоборот, снижал риск геморрагических осложнений ($p=0,001$). В ОРИТ применение неинвазивной ИВЛ, по данным нашего исследования, также было ассоциировано с развитием кровотечений ($p=0,001$).

Важной задачей стало изучение применения профилактического компрессионного трикотажа у пациентов с коронавирусной инфекцией непосредственно в «красной зоне» «ковидных» госпиталей, что является оправданным, так как данные больные находятся на длительном постельном режиме на кислородотерапии, а, учитывая патогенез вирусной коагулопатии, данные больные вдвойне подвержены риску возникновения ВТЭО. Автором подтверждена значимость применения профилактического компрессионного трикотажа у данных пациентов. По результатам исследования частота ТГВ у пациентов без эластической компрессии составила 5,8% случаев, а у пациентов с применением трикотажа ТГВ не зарегистрированы вообще ($p=0,052$). Компрессионный трикотаж оказался эффективным у пациентов со значимыми кровотечениями, где пришлось отменить АКТ.

В четвертой главе представлены результаты исследования динамики специфических лабораторных показателей коагуляции, воспаления и апоптоза при различных вариантах АКТ. Проведенный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов, принимавших НМГ (1 группа) показал достоверное уменьшение концентрации специфических провоспалительных маркеров: IP-10 на 10,5% ($p<0,001$) и MCP-1 на 63,9% ($p<0,001$), а также снижение концентрации фибриногена ($p<0,001$) и Д-димера ($p=0,016$). Динамика специфических маркеров у пациентов, получавших НФГ (2 группа) наблюдается только по уровню IP-10 на 22,2% ($p<0,001$) и отсутствует по уровню MCP-1 ($p=0,387$). Среди показателей коагулограммы снижается только уровень фибриногена ($p<0,001$), тогда как уровень Д-димера статистически не снижается ($p=0,429$). У пациентов 3 группы, получавших ПОАК также имеет место снижение концентрации IP-10 на 17,2% ($p<0,001$), но значения MCP-1 оказываются без достоверных отличий в начале и в конце лечения ($p=0,124$). Уровень фибриногена без достоверных отличий в начале и в конце лечения ($p=0,075$), а значения Д-димера, наоборот, увеличились к концу

стационарного лечения ($p=0,008$). 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 $p=0,913$) выше только у пациентов, принимавших НМГ.

При исследовании специфических маркеров воспаления у пациентов с ожирением, автором отмечено, что снижение содержания IP-10 и MCP-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 существенно выше при использовании НМГ по сравнению с больными, получавшими НФГ. При этом, у пациентов, получавших НМГ, имеет место низкая частота развития ВТЭО и кровотечений, в сравнении с группой пациентов, получавших НФГ.

Предикторами развития геморрагических осложнений являются высокие значения маркеров острой фазы воспаления, а именно при уровне фибриногена менее 4,25 г/л ($p=0,01$) и значении ферритина более 569 мкг/л прогнозируется развитие кровотечения. Применение НМГ, в сравнении с другими видами АКТ, снижает риск развития кровотечений ($p=0,001$).

В ходе выполнения диссертационного исследования все поставленные диссертантом задачи для достижения цели были успешно решены. Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты выполненного исследования. Практические рекомендации доступны и адаптированы к практическому применению для сосудистых хирургов. Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации. Выводы отражают основные результаты выполненного исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Соответствует текущему ГОСТ.

Замечания по диссертационной работе

В работе присутствуют опечатки и мелкие неточности. Указанные недостатки не носят принципиального значения.

Заключение

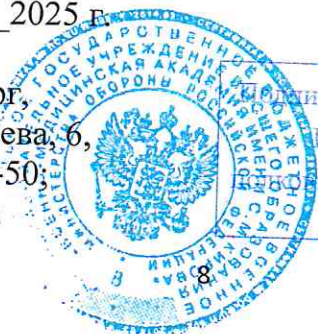
Диссертация Агапова Андрея Борисовича на тему «Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности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

Доцент 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук

« 5 » 12 2025 г. Евгений Константинович Гаврилов

194044, Санкт-Петербург,
улица Академика Лебедева, 6,
телефон: +7(812)575-08-50;
e-mail: vmeda-na@mil.ru



Подпись Е.К. Гаврилова заверяю
Начальник отдела (С.М. ПИПК)
Д. Обчинников
05.12.2025 202 г.