

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

М.А. Шишов

« 12 »

2025 г.

ОТЗЫВ

ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Актуальность диссертационной работы

Пандемия COVID-19, унесшая жизни сотни тысяч заболевших, оказалась вызовом для Всемирной организации здравоохранения. Борьба за сохранение жизней больных требовала экстренного пересмотра тактики лечения и были достигнуты положительные результаты. Однако, «белых» пятен и неясностей в тактике лечения и изучения проблем патогенеза гемостаза и иммунной защиты от вируса осталось достаточно много.

Представляемая работа Агапова А.Б. посвящена актуальной проблеме, отраженной в поставленной цели исследования: улучшение результатов профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, путем создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей системы гемостаза, апоптоза и воспаления. Автор ввел 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 ВТЭО и разработке новых лечебных и профилактических мер для снижения данного заболевания.

В представленной работе предложен способ улучшения результатов профилактики развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), кровотечений и летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Представлены данные о частоте встречаемости и факторах риска данных осложнений, которые связаны не только с сопутствующей патологией, но и обусловлены COVID-19 и ее лечением.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций достигнуто автором за счет детального анализа мировой и отечественной литературы, наличием достаточного количества пациентов, вовлечённых в исследование (370 человек), что позволило провести глубокий анализ полученных данных.

Использованы как базовые методы исследования, который включает сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение стандартных инструментальных методов исследования (компьютерная томография легких, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей), так и современные лабораторные методы исследования специфических маркеров воспаления и апоптоза. Полученные данные прошли корректную статистическую обработку в соответствии с принципами доказательной медицины.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют прямое влияние на практическую деятельность. Разработанный алгоритм коррекции антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией расширяет и дополняет профилактику ВТЭО. Основные результаты диссертационного исследования изложены изложена на 228 страницах печатного текста, иллюстрирована 45 таблицами, 36 рисунками, 8 клиническими примерами. Список литературы

содержит 213 зарубежных и 43 отечественных источника. Материалы диссертации апробированы 16 сентября 2025г, доложены на конференциях различного уровня.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практическую деятельность отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» и отделения анестезиологии и реанимации ГБУ РО «Областного клинического кардиологического диспансера».

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа написана в традиционном стиле 228 страниц печатного текста, иллюстрирована 45 таблицами, 36 рисунками, 8 клиническими примерами. Список литературы содержит 213 зарубежных и 43 отечественных источника.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы, указаны цель, задачи, научная новизна, научно-практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

В первой главе представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, включающий актуальные данные по патогенезу и методах лабораторной диагностики коагулопатии, которая развивается у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Вторая глава отражает материалы и методы, дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов, отражены методы статистической обработки материала. Используемые в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы.

В третьей главе представлены результаты и обсуждение полученных данных. Выявлены достоверные отличия в развитии ВТЭО между пациентами с ожирением и фибрилляцией предсердий. Ожирение рассматривается как фактор риска развития ВТЭО, но также влияет на течение и исход лечения пациентов с

коронавирусной инфекцией. Например, перевод пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) у пациентов с ожирением ухудшал прогноз на выздоровление, и сопровождалось высокой летальностью.

Анализ общих показателей гемостаза и воспаления показал, что в конце стационарного лечения отмечено снижение концентрации СРБ и ферритина у всех пациентов. Частота развития ВТЭО во 2 группе (группа НФГ) наблюдалась 11,40% случаев, а в группе на ИВЛ в 21% случаев. Отмечены факторы риска развития ВТЭО. Наличие ХЗВ у пациента повышает шансы развития ВТЭО в 6,433 раз. Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает шансы развития ВТЭО в 3,542 раза. Применение ИВЛ у пациента повышает шансы развития ВТЭО в 5,925 раз. В рамках текущего исследования Д-димер оказался прогностическим маркером тяжести заболевания. Его уровень при поступлении был высоким у пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным исходом, а уровень тромбоцитов ниже.

На неблагоприятный исход лечения заболевания, несомненно, сказывается сопутствующая патология, возраст. Средний возраст пациентов с летальным исходом составил $65,2 \pm 11,9$ лет, и был больше, чем у выздоровевших больных $59,4 \pm 12$, лет. Люди с отягощенным анамнезом и уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями могут подвергаться большему риску летального исхода.

Факторами развития 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 геморрагические осложнения были высокий уровень 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 кровотечений ($p=0,001$). В ОРИТ применение НИВЛ, по данным нашего исследования, было ассоциировано с развитием кровотечений ($p=0,001$).

Интересной задачей стало изучение применения профилактического

компрессионного трикотажа у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в стационаре, что является оправданным, так как данные больные находятся на длительном постельном режиме на кислородотерапии, а учитывая патогенез вирусной коагулопатии и сопутствующие заболевания данные больные вдвойне подвержены риску ВТЭО. По результатам исследования частота ТГВ у пациентов без эластической компрессии составила 5,8% случаев, а у пациентов с применением трикотажа ТГВ не зарегистрирован вообще ($p=0,052$). Компрессионный трикотаж оказался эффективным у пациентов со значимыми кровотечениями, где пришлось отменить АКТ.

В четвертой главе представлены результаты диссертационной работы посвящена исследованию лабораторных показателей коагуляции, воспаления и апоптоза при различных вариантах АКТ. У пациентов, принимавших НМГ (1 группа) выявлены статистически значимые различия в начале и в конце лечения общих и специфических провоспалительных маркеров: снижение уровня СРБ, ферритина, лейкоцитов, СОЭ, прокальцитонина, IP 10 и МСР1. Концентрация фосфатидилсерина увеличивается в конце АКТ, а уровень кальретикулина без достоверных отличий. В коагулограмме наблюдается снижение уровня фибриногена и Д-димера.

В конце стационарного лечения отмечено снижение концентрации IP-10 у пациентов, принимавших НФГ (2 группа). По уровню МСР-1 в конце проведения АКТ достоверных отличий не получено.

При приеме ПОАК (3 группа) отмечено снижение концентрации IP-10, СОЭ, СРБ и нарастание концентрации ферритина, Д-димера. Уровень МСР-1, фосфатидилсерина и кальретикулина у данных пациентов без достоверных отличий от начала АКТ. В коагулограмме наблюдается только нарастание концентрации Д-димера к концу стационарного лечения.

Автором выявлена взаимосвязь между данными показателями, вариантами АКТ и риском возникновения ВТЭО. Увеличение МСР-1 больше 90 пг/л повышает шансы развития ТЭЛА в 10,742 раз. Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает шансы развития ТЭЛА в 9,741 раз. Концентрации маркеров

апоптоза тромбоцитов, факторов риска ВТЭО, приводит к повышению исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает шансы развития ВТЭО в 1,033 раз.

В заключении подводятся итог проведенной работы, анализируются полученные результаты. Заключение представляет собой констатацию установленных в работе фактов и основных тенденций.

Выводы составлены подробно и в полной мере отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации доступны и адаптированы к практическому применению для сосудистых хирургов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. Автору диссертации следует обратить внимание на опечатки и пунктуацию.

Заключение

Диссертационная работа Агапова Андрея Борисовича на тему «Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов с венозными тромбозами и 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, 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 тромбозов и тромбоэмболических и геморрагических осложнений, имеющей важное значение для развития сердечно-сосудистой хирургии.

По актуальности поднятой проблемы, по примененному комплексу методов, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов диссертационная работа соответствует всем 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, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, протокол № 4 от «11» ноября 2025 г.

Профессор кафедры хирургических болезней № 1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.17 – Хирургия), профессор

Игорь Иванович Кательницкий

Подпись д.м.н., профессора Кательницкого Игоря Ивановича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, зд 29
E-mail: okt@rostgmu.ru
Телефон: +7(863) 250-42-00