

## Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук  
Максима Николаевича Кудыкина на диссертационную работу Агапова  
Андрея Борисовича «Эффективность различных вариантов  
антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен  
нижних конечностей», представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-  
сосудистая хирургия в объединённый диссертационный совет Д  
999.052.02 при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского**

### **Актуальность диссертационного исследования.**

Диссертационная работа Агапова Андрея Борисовича посвящена изучению актуального направления в сердечно-сосудистой хирургии – антикоагулянтной терапии (АКТ) при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.

Несмотря на огромное количество лекарственных препаратов, используемых для лечения данной когорты больных, «золотой стандарт» так и не найден. Долгое время основной схемой АКТ были, использование парентеральных гепаринов с переводом на антагонисты витамина К. Это сопровождалось длительным пребыванием пациента в стационаре из-за подбора дозы непрямого антикоагулянта, и сложностями контроля терапии в амбулаторном периоде.

В настоящее время с появлением прямых таблетированных антикоагулянтов изменилось представление в консервативном лечении венозного тромбоза. Они принимаются в фиксированной дозе, не требуют лабораторного контроля показателей свёртывания крови, и имеют доказанную эффективность и безопасность по данным рандомизированных клинических исследований.

Однако, в клинической практике эффективность АКТ также оценивается с позиции лизиса и реканализации тромба по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС), на основании которого зависит тактика ведения пациентов, сроки госпитализации, длительность приема антикоагулянтов. Другой критерий, который не оценивался в мировых

клинических исследованиях это уровень качества жизни. Изучение данного показателя является особенно необходимым и правильным в неинтервенционных исследованиях при сравнении различных схем АКТ.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования является актуальной для сердечно-сосудистой хирургии. В этой связи, логично определена цель исследования, заключающаяся в оценке результатов лечения различными вариантами АКТ у больных с ТГВ на основании объективных критериев и параметров качества жизни. Все поставленные диссертантом для достижения цели задачи были успешно решены в ходе выполнения работы.

**Научная новизна диссертационной работы** заключается в проведении оригинального клинического исследования различных схем АКТ с учетом динамики фиксации флотирующих тромбов в стационаре, степени реканализации тромба на амбулаторном периоде. Проанализированы осложнения различных антикоагулянтов и их влияние на показатели качества жизни. Также проведен анализ использования низкомолекулярного гепарина (НМГ) с последующим переводом на ривароксабан. Применение данной схемы АКТ не оценивалась в рандомизированных клинических исследованиях у больных ТГВ нижних конечностей.

**Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы** основана на достаточном объеме клинических наблюдений. Достоверность результатов – высокая. Она обеспечена аккуратным и корректным обращением с данными исследования, значительным по объему и характеру представленной патологии фактическим материалом, адекватным выбором методов исследования и современными способами обработки полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации базируются на полученных данных и не противоречат им.

**Содержание диссертации.** Диссертационная работа А.Б. Агапова состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и практических

рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 55 рисунками, 28 таблицами. Список литературы содержит 150 отечественных и 126 зарубежных авторов.

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

В главе «Обзор литературы» дана полная, четко изложенная информация о современном состоянии проблемы лечения пациентов с ТГВ нижних конечностей. Пристальное внимание уделено эффективности прямых пероральных антикоагулянтов с позиции мировых клинических испытаний и не интервенционных наблюдений. Также дается подробное описание опросников для изучения уровня качества жизни и их использовании в сердечно-сосудистой хирургии.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов проведенного клинического исследования. В исследование включено 170 пациентов с ТГВ, которые разделены на 3 группы. Первая группа пациентов принимали ривароксабан (48 человек). Вторая группа – принимала эноксапарин натрия в дозировке 1мг/кг 8-10 дней с последующим подбором дозы варфарина (73 человека). Третья группа – принимала эноксапарин натрия 8-10 дней с последующим приемом ривароксабана (49 человек). Выбор схемы антикоагуляции определялся лечащим врачом, что отличает данную работу от мировых исследований, где присутствуют строгие критерии включения. Дизайн работы включал периодическое УЗДС при поступлении, на 4-5, 8-10, 12-14 дни и через 1, 3 и 6 месяцев, лабораторный мониторинг, оценку осложнений. Оценка уровня качества жизни проведена с помощью опросника CIVIQ.

Третья глава диссертационного исследования посвящена изложению результатов исследования. Исследование показало, что по динамике фиксации и лизиса флотирующего тромба монотерапия ривароксабаном не уступает НМГ в остром периоде заболевания и приводит к достоверному уменьшению размеров тромба уже на 4–5 сутки. На фоне варфаринотерапии

достоверное уменьшение размеров флотирующих тромбов происходит только на 8–10 день. Также при приеме ривароксабана у 16% пациентов наблюдалось увеличение длины флотирующего тромба, а при использовании НМГ и варфарина - у 12,2% пациентов. Однако в первом случае это потребовало перевода пациента на лечебную дозу НМГ и фиксация тромба отмечена на 12 день, тогда как пациентам, получавшим варфарин, выполнена имплантация кава-фильтра из-за отсутствия динамики лизиса флотирующей части более 2 недель.

В амбулаторном периоде применение низкомолекулярного гепарина и ривароксабана предпочтительнее варфаринотерапии, что подтверждается лучшими значениями полной реканализации тромба. В работе показано, что использование ривароксабана ассоциируется с меньшей частотой значимых и отсутствием больших кровотечений в сравнении с варфарином. При оценке уровня качества жизни автор отмечает снижение у всех пациентов с ТГВ, но лучшие значения наблюдаются у больных с давностью заболевания более 15 дней. Восстановление показателей качества жизни наблюдалось наиболее активно у пациентов принимавших ривароксабан и при использовании НМГ и ривароксабана.

Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования. Научные положения, вытекающие из содержания диссертации, обоснованы приведенным фактическим материалом.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, лечебный процесс отделений сосудистой хирургии государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер».

Результаты диссертационной работы Агапова А.Б. опубликованы в 23 научных статьях, из которых 4 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные результаты диссертационного исследования были доложены на научно-практических конференциях посвященным вопросам ангиологии, флебологии и сосудистой хирургии.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

**Принципиальных замечаний диссертационная работа не содержит.**

В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. В тексте диссертации содержатся указания на то, что у части пациентов проводилась смена лечебных назначений, изменения лечебной тактики в ходе лечения, страница 54 диссертации. Указаний на то к какой группе эти больные относились или были исключены из исследования, в тексте работы не представлено, что требует пояснений.
2. В работе нет данных о проведении тромбэктомии флотирующей части тромботических масс. Хотя частота выявления таких тромбозов достаточно высока. Не вполне ясно сформулирована позиция автора в отношении этого метода лечения, чем обусловлен и каким образом обоснован отказ от активной хирургической тактики у таких больных.
3. Во всех ли случаях наступал лизис или фиксация флотирующей части тромботических масс, каким образом строилась дальнейшая тактика в отношении этих больных? Наблюдались ли случаи тромбоза кава-фильтра?

Представленные замечания носят дискуссионный характер и не влияют существенным образом на общую положительную оценку работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационное исследование Андрея Борисовича Агапова - «Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии у



пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, выполнено на высоком профессиональном уровне. По актуальности избранной темы, новизне полученных результатов, методическому обеспечению, обоснованности выводов, их практическому и теоретическому значению – диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Андрей Борисович Агапов достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент

Руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения

Федерального государственного бюджетного учреждения «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

М.Н. Кудыкин

Максим Николаевич Кудыкин

603155 Россия, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18

(831) 436-01-60 Факс: (831) 436-05-91, 8 902-304-75-75 моб.

flebolog@live.com

Подпись д.м.н. М.Н. Кудыкина заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России,

доктор медицинских наук



И.А. Клеменова

«17» мая 2016 г.