

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной и
международной деятельности ФГБОУ ВО
«Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор



_____ М.Ф. Кабирова

_____ 20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

на основании решения кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Давтян Паруйр Артакович, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.20. Кардиология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №228 от 20.05. 2024 г. выдана в ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2021 года по настоящее время Давтян Паруйр Артакович работает ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Загидуллин Науфаль Шамилевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Давтяна Паруйра Артаковича на тему «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является завершённой научно-квалификационной работой.

Проведена оценка влияния антитромботической терапии ПОАК и дипиридамола на развитие отдалённых сердечно-сосудистых событий у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Тщательный анализ данных позволил получить аргументированные ответы на задачи, сформулированные в диссертационной работе. Положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, являются обоснованными, имеющими внутреннюю связь и соответствуют поставленным цели и задачам.

Актуальность темы диссертационного исследования

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) связана с высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире. Повышенная частота тромботических событий, включая венозную тромбоземболию (ВТЭ), тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальную тромбоземболию (АТЭ), а также инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), были описаны в группе тяжелобольных госпитализированных пациентов [Klok F. et al., 2020; Hanif M. et al., 2020; Spyropoulos A. et al., 2020]. Патологоанатомические исследования показывают, что у 60-100% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, на вскрытии обнаруживаются ВТЭ или ТЭЛА [Lax S. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020]. Имеется незначительное число данных о частоте тромбоземболических осложнений и смертности в период после выписки пациентов COVID-19, при этом предыдущие исследования ограничивались небольшими размерами выборки, ретроспективным дизайном и нестандартизированным наблюдением [Roberts L. et al., 2021; Patel U. et al., 2022]. Рекомендации по расширенной профилактике тромбозов после выписки пациентов COVID-19 также противоречивы, предполагая либо отсутствие рутинной профилактики, либо индивидуальный подход с учётом факторов риска тромбообразования и кровотечения [Spyropoulos A. et al., 2020; Moores L. et al. 2022].

Ранее предпринимались попытки оценить предикторы тромбоза или смерти в постгоспитальном периоде у пациентов перенесших COVID-19 с сопутствующими соматическими заболеваниями. Результаты

рандомизированных исследований указывали на повышенную частоту серьезных и фатальных тромбоэмболических осложнений, однако при использовании расширенной тромбопрофилактики наблюдалось снижение риска на 28–38% [Gibson C. et al 2017; Spyropoulos A. et al., 2020]. Таким образом, недостаточное количество данных о частоте развития смертности и сердечно-сосудистых событий в постгоспитальном отдалённом периоде наблюдения у пациентов перенёсших COVID-19 нуждается в уточнении и дальнейшем изучении.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования: разработке дизайна исследования, постановке целей и задач исследования. Автору принадлежит ведущая роль в планировании работы, анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, наборе участников согласно критериям включения и невключения, проведении клинического обследования и динамического наблюдения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, составлении базы данных, статистической обработке с использованием необходимых методов, анализе полученных результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Основные положения диссертационной работы опубликованы в научных журналах и были лично доложены автором на отечественных и международных конференциях.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Автором выполнен анализ 2294 историй болезни пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонией. На постгоспитальном этапе через 1 год после выписки из стационара проведена оценка частоты возникновения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий - ИМ, ТЭЛА и инсульта. Наблюдение за пациентами после выписки из стационара проводилось путем отслеживания через медицинскую информационную систему. Анализ проводился

ретроспективно и так как для групп исследования не были соблюдены требования рандомизации, то для доказательства эффективности лечения была проведена процедура псевдорандомизации по методу Propensity Score Matching. Обоснованный объем первичного материала в работе, выполненной с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, наличие полной первичной документации, достаточная статистическая обработка результатов исследований позволяют заключить, что полученные Давтяном П.А. данные являются достоверными. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора, для обработки исходной информации использовалась среда статистического моделирования с открытым кодом R Studio. Полнота и глубина собранного материала, использование современных методов исследования в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Научная новизна результатов проведенных исследований

На значительном числе госпитализированных пациентов COVID-19-ассоциированной пневмонией через 1 год после госпитализации показана динамика развития общей смертности и сердечно-сосудистых событий в зависимости от применяемой антитромботической терапии.

Доказано влияние ПОАК и дипиридамола в снижении развития общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов COVID-19-ассоциированной пневмонией в течение первого года по сравнению с контрольной группой.

Показано влияние ПОАК и дипиридамола на риск развития сердечно-сосудистых событий через 1 год у пациентов COVID-19-ассоциированной пневмонией по сравнению с контрольной группой.

Практическая значимость проведенных исследований

У пациентов COVID-19-ассоциированной пневмонией было исследовано влияние антитромботической терапии ПОАК и дипиридамола на развитие смертности и сердечно-сосудистых событий в течение 1 года в сравнении с

контрольной группой, что позволяет определить раннюю тактику лечения пациентов группы высокого риска. Разработаны практические рекомендации антитромботической терапии ПОАК и дипиридамола в раннем постгоспитальном периоде пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

В научных работах диссертанта опубликованы современные представления о частоте возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий у пациентов COVID-19-ассоциированной в отдалённом периоде наблюдения. Предложенные соискателем практические рекомендации по заявленной тематике, такие как, антитромботическая терапия ПОАК и дипиридамола в раннем постгоспитальном периоде, позволяют определить раннюю тактику лечения пациентов группы высокого риска развития с целью снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, также снижения риска сердечно-сосудистых событий в течение 1 года в сравнении с контрольной группой. Разработаны практические рекомендации антитромботической терапии ПОАК и дипиридамола в раннем постгоспитальном периоде пациентов.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты диссертационной работы «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19» внедрены в лечебно-диагностическую практику Клиники БГМУ (г. Уфа) и образовательный процесс на кафедре Госпитальной терапии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19» (Исполнитель – Давтян П.А.). Выписка из протокола № 6 заседания Локального Комитета по этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.10.2022 года.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам паспорта кардиология – 4, 13, 15, 11.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; 2 – иные статьи; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1) Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors / L. J. Motloch, P.A. Davtyan, N. S. Zagidullin, M. Mirna [et al.] // **Frontiers in Cardiovascular Medicine** – 2022. – Vol. 9. – P. 916156.

2) Prophylactic rivaroxaban in the early post-discharge period reduces the rates of hospitalization for atrial fibrillation and incidence of sudden cardiac death during

long-term follow-up in hospitalized COVID-19 survivors / L. Fiedler, L. J. Motloch, P.A. Davtyan, N. S. Zagidullin [et al.] // **Frontiers in Pharmacology** – 2023. – Vol. 14. – P. 1093396.

3) Определение времени максимального риска летального исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после выписки у больных с COVID-19/ Лакман И.А., Давтян П.А, Тимирьянова В.М., Загидуллин Н.Ш. [и др.] // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2022. –; Т. 37. – С. 38-45.

4) Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение / И.А. Лакман, Д.Ф. Гареева П.А. Давтян, Загидуллин Н.Ш [и др.]// **Российский кардиологический журнал.** – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 68–74.

5) Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19 / Д. Ф. Гареева, И. А. Лакман, П.А. Давтян, Н.Ш. Загидуллин [и др.]// **Терапевтический архив.** – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 29-35.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19 ассоциированной пневмонией? / П. А. Давтян, Р. М. Гумеров, Ш. З. Загидуллин [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – Т. 26, № S4. – С. 53-58.

2) Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID–19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, П. А. Давтян [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 35–41.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:

1) Программа для оценки риска перевода пациента с COVID-19 на вентиляцию легких (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022669161, 17.10.2022 / Лакман И.А., Давтян П.А., Загидуллин Н.Ш., Гумеров Р.М., Галиуллина А.Р. – Заявка №2022668349 от 07.10.2022.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Сердечно-сосудистые и другие факторы смертности при COVID-19/ Гареева Д.Ф., Багманова З.А., Лакман И.А., Тюрин А.В., Гумеров Р.М., Еникеев Д.И., Давтян П.А., Мусин Т.И., Загидуллин Н.Ш.// Российский национальный конгресс кардиологов.-2021.-С.71

2) Сердечно-сосудистые факторы риска летальности при COVID-19/Мусин Т.И., Багманова З.А., Давтян П.А., Лакман И.А., Гумеров Р.М., Загидуллин Н.Ш.// Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Кардиологический вестник. 2021;16(2 2):5 187.

3) Влияние ривароксабана на частоту развития впервые выявленной фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти у госпитализированных пациентов перенесших COVID-19»/ Бадыкова Е.А., Давтян П.А., Гареева Д.Ф., Бадыков М.Р., Лакман И.А.,Зулкарнеев Р.Х., Гумеров Р.М., Загидуллин Н.Ш.//Вестник Башкирского государственного медицинского университета. Специальный выпуск №8, ноябрь -2022-. -С.377

4) Ривароксабан после госпитализации пациентов с COVID-19 уменьшает риск сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде/Бадыкова Е.А., Давтян П.А., Гареева Д.Ф., Бадыков М.Р., Лакман И.А., Зулкарнеев Р.Х., Гумеров Р.М., Загидуллин Н.Ш.// Российский национальный конгресс кардиологов.-2022.-С.77

5) Сердечно-сосудистое бремя различных штаммов коронавируса SARS-COV-2 в отделенном периоде после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии// Бадыкова Е.А., Гареева Д.Ф., Лакман И.А., Загидуллин Н.Ш.// Российский национальный конгресс кардиологов. -2023.-С.377

6) Периоды максимального риска смерти на госпитальном и постгоспитальном этапе у пациентов с COVID-19/// Бадыкова Е.А., Гареева Д.Ф.,

Лакман И.А., Загидуллин Н.Ш.// Российский национальный конгресс кардиологов. -2023.-С.373

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 2022г.);
- 2) III Евразийский (Российско-Китайский) конгресс по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2022 г.);
- 3) XIV Конгресс кардиологов Республики Казахстан (Алматы, Казахстан, 2022г.);
- 4) X Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2023г.);
- 5) Всероссийская научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2023г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Давтяна Паруйра Артаковича «Исследование влияния пероральных антикоагулянтов и дипиридамола на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №3 от 27. 05. 2024 г.

Председательствующий на заседании

Кандидат медицинских наук,

доцент кафедры госпитальной терапии №1

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный

медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)


А.Э. Пушкарева