

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора биологических наук, профессора кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Ройтмана Евгения Витальевича на диссертацию Безнощенко Ольги Сергеевны по теме:**

**«Особенности состояния системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в период заболевания и реконвалесценции»,**

**представленную к защите в диссертационный совет 21.1.029.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Безнощенко Ольги Сергеевны посвящена лабораторной характеристике COVID-19-ассоциированной коагулопатии у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести в остром периоде заболевания и оценке состояния системы гемостаза у реконвалесцентов.

При COVID-19 нарушения коагуляции играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. Они нередко остаются нераспознанными, поскольку стандартные (скрининговые) лабораторные тесты (АЧТВ, ПВ и концентрация фибриногена), обозначенные во Временных методических рекомендациях МЗ РФ, ориентированы на выявление дефицита факторов свертывания, но не гиперкоагуляции, характерной для COVID-19.

В свою очередь, именно гиперкоагуляция на начальной стадии заболевания COVID-19 определяет дальнейшее развитие ковид-ассоциированной коагулопатии. Поэтому выявление лабораторных показателей системы гемостаза, которые позволят адекватно оценивать состояние системы гемокоагуляции у таких пациентов в остром периоде заболевания и в период реконвалесценции преследует цель оптимизации терапии и профилактики осложнений заболевания, повышение эффективности лабораторной диагностики, что в совокупности и определяет актуальность, научное и практическое значение диссертационной работы Безнощенко О.С.

**Научная новизна исследования и полученных результатов**

В представленном исследовании проведена оценка состояния системы свёртывания крови у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции с использованием комплекса стандартных и интегральных методов, что позволило выявить особенности коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, и зависимость динамики системы гемостаза и функции эндотелиаля от степени тяжести перенесённого инфекционного процесса.

Важным результатом стали полученные соискателем сведения о характерных свойствах сгустка крови (повышении его плотности и резистентности к действию фибринолитических агентов) и поведении системы фибринолиза в разные периоды течения COVID-19.

### **Практическая значимость исследования**

Проведена оценка влияния коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на систему гемостаза. Определены лабораторные параметры, наиболее точно характеризующие особенности коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 в разные периоды заболевания. Выявлено, что для тяжелой формы COVID-19 характерны изменения как плазменного, так и тромбоцитарного звена системы гемостаза, которые сохраняются и в периоде реконвалесценции, тем самым предрасполагая к гиперкоагуляции и риску ТЭО в период «лонг-COVID». Тромбоэластометрия (EXTEM и FIBTEM) может использоваться у пациентов с COVID-19 на фоне приема антикоагулянтов, поскольку ее параметры не зависят от длительности и дозировки применяемых антикоагулянтов, при этом метод является быстрым и точным для предикции ТЭО. Существенным представляется факт более интенсивной генерации тромбина у пациентов с COVID-19 лёгкой степени, что отражает пренебрежение к потребности обязательного назначения антикоагулянтной терапии больным с COVID-19.

### **Достоверность полученных результатов**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций на вызывает сомнений и основана на необходимом и достаточном объеме клинических данных: в когортное проспективное исследование был включён 141 пациент. По степени тяжести COVID-19 пациенты были стратифицированы согласно «Временным методическим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 - 26.10.2020 - Версия 9». Исследование проводилось на базе двух учреждений (ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева



ДЗМ»), поэтому пристальное внимание было уделено контролю за преаналитическим этапом исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, выносимых автором на защиту, сформулированы четко и представляют несомненный научный и практический интерес.

### **Реализация результатов исследования**

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровня. По теме диссертации опубликовано более 10 научных работ, 2 статьи в международных журналах (последняя в декабре 2023 года), получен патент на изобретение «Способ лабораторной диагностики тяжести COVID-19 по определению соотношения активности фактора Виллебранда и ADAMTS-13» №2774143 от 22 февраля 2022 года.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Безнощенко Ольги Сергеевны изложена на 122 страницах в традиционном стиле и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 210 источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 15 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» в полной мере отражает актуальность темы диссертации и современное состояние проблемы лабораторной диагностики гемостаза у пациентов с COVID-19 и после перенесенной инфекции. Автор продемонстрировал знание современной литературы по изучаемой теме и свое понимание проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана структура и дизайн исследования, критерии включения, исключения и невключения пациентов, лабораторные методы исследования и методы статистической обработки материала.

Результаты собственного исследования изложены последовательно, подробно, наглядно и в достаточной степени аргументированы. Результаты представлены четко, в удобной табличной и графической форме, статистический анализ выполнен и представлен корректно.

В главе «Обсуждение результатов», автором подробно проанализированы полученные данные, проведено сопоставление с результатами зарубежных и отечественных исследователей. Выводы и практические рекомендации грамотно сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть с успехом внедрены в клиническую практику.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, позволяет судить об основных результатах, полученных автором, и раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания**

1. При 4-х поставленных задачах исследования количество выводов (семь) видится несколько избыточным.
2. Среди 210 процитированных источников содержится только 22 ссылки на работы отечественных авторов или российские регламентирующие документы, что составляет 10,5% от всего списка литературы. При этом содержание диссертации О.С.Безнощенко не дает усомниться в эрудированности соискателя в вопросах по теме исследования, что особенно видно из раздела «Обсуждение результатов».

Тем не менее, приведенные замечания принципиального характера не имеют и не влияют на общую оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Безнощенко Ольги Сергеевны на тему «Особенности состояния системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в период заболевания и реконвалесценции», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, Иванец Татьяны Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной задачи – поиск лабораторных маркеров, позволяющих своевременно диагностировать COVID-19 – ассоциированную коагулопатию и выявлять нарушения системы гемостаза после перенесённого COVID-19.

С учетом актуальности, научной новизны, объема выполненных исследований, а также практической и теоретической значимости и методическому уровню работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от



12.08.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Безнощенко О.С., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент  
Профессор кафедры гематологии, онкологии  
и лучевой терапии педиатрического факультета  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
д.б.н.

Ройтман Евгений Витальевич

Подпись Ройтмана Евгения Витальевича заверяю.

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

16.01.2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), адрес: 117997, г. Москва, ул.Островитянова, дом 1, тел.: +7 (495) 434-22-66, [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), <https://rsmu.ru/>