

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза, врача-гематолога, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зозули Надежды Ивановны на диссертационную работу Матвиенко Олеси Юрьевны «Протромботические изменения системы гемостаза и оценка эффективности антитромботической терапии у пациентов с COVID-19», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продемонстрировала всему миру не только респираторный тропизм вируса SARS-CoV-2, но и его выраженное воздействие на систему гемостаза. С первых месяцев пандемии стало очевидно, что тяжесть течения заболевания коррелирует с развитием гиперкоагуляционных нарушений, ведущих к тромботическим осложнениям, являвшихся основной причиной летальных исходов в остром периоде заболевания. За прошедшие с пандемии годы по проблемам нарушений гемостаза при COVID-19 опубликованы сотни научных работ и результатов исследований. Однако, если протромботические изменения в остром периоде заболевания изучены достаточно широко, то вопросы персистенции нарушений свертывающей системы крови в отдаленном периоде остаются открытыми. Изучение характера и степени этих изменений необходимо для понимания патогенеза не только постковидного синдрома, выделенного в настоящее время в отдельную нозологию, но прежде всего для разработки стратегий вторичной профилактики тромботических событий у пациентов, перенесших COVID-19, с определением четких показаний для проведения антитромботической терапии, в том числе режима и длительности приема прямых оральных антикоагулянтов, а также контроля за их эффективностью.

Несмотря на переход COVID-19 в разряд сезонных респираторных инфекций и снижение общей летальности благодаря сформировавшемуся популяционному иммунитету, проблема тромботических осложнений не утратила своей остроты. Тяжелые формы заболевания, требующие госпитализации, по-прежнему, ассоциированы с высокой частотой венозных и артериальных тромбозов, определяющих неблагоприятный прогноз. Это диктует необходимость поиска надежных маркеров протромботических изменений для ранней стратификации риска еще на этапе поступления пациента в стационар.

В настоящее время хорошо известно, что основным патогенетическим отличием COVID-19 от других ОРВИ является выраженная эндотелиопатия с активацией плазменного и клеточного звеньев гемостаза и повышением тромбогенного потенциала крови. При этом все больше данных свидетельствует о

том, что повреждение сосудистого эндотелия и нарушения плазменного гемостаза не заканчиваются с выздоровлением от острой инфекции. У пациентов, перенесших COVID-19, даже спустя месяцы регистрируются стойкие протромботические сдвиги, повышение D-димера и дисфункция эндотелия, что может служить основой для развития отсроченных сердечно-сосудистых катастроф. Проблема долгосрочного наблюдения пациентов с мониторингом параметров системы свертывания крови остается крайне актуальной. До настоящего времени нет единого мнения какие именно лабораторные тесты и с какой частотой следует контролировать в постковидном периоде с целью предотвращения тромботических событий.

Комплексная оценка системы гемостаза в динамике, включая острый и отдаленный постинфекционные периоды, являются ключом к снижению инвалидизации и смертности населения в постпандемическую эпоху. Выявление лабораторных предикторов хронизации процесса позволит не только улучшить тактику ведения пациентов, но и сформировать группы риска диспансерного наблюдения.

Таким образом, актуальность работы Матвиенко О.С. с комплексной динамической оценкой изменений системы гемостаза и контролем эффективности антитромботической терапии у пациентов с COVID-19 не вызывает сомнений.

Научная новизна

В работе впервые проведена комплексная оценка нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 в динамике заболевания с установлением корреляционных связей между лабораторными маркерами и клиническим течением инфекции. Доказано, что в остром периоде ключевую роль в развитии протромботических сдвигов помимо повышения фибриногена, фактора Виллебранда, фактора свертывания крови VIII играют микрочастицы тромбоцитарного происхождения, содержание которых отражает степень активации клеточного звена гемостаза. Впервые показано, что активация тромбоцитов с высвобождением микрочастиц напрямую коррелирует с тяжестью состояния пациентов. Отмечен рост коагуляционной активности микрочастиц плазмы крови, приводящей к развитию протромботических изменений и после перенесенного заболевания.

Выявлено, что тромбоцитопения в остром периоде заболевания является предиктором тяжелого течения и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

На основании анализа полученных данных научно обоснованы и выделены прогностические маркеры, позволяющие на ранних этапах стратифицировать риск неблагоприятного исхода у больных COVID-19, позволяющие оптимизировать тактику ведения пациентов.

Продемонстрирована высокая диагностическая значимость интегрального теста генерации тромбина (ТГТ), доказано его преимущество перед стандартной коагулограммой в оценке риска тромботических осложнений. Установлена

предиктивная способность показателей ТГТ в отношении исходов заболевания. Также автором впервые установлена диагностическая значимость расчетного параметра – индекса коагуляции, вычисляемого по параметрам ТГТ, для выявления гиперкоагуляции и оценки эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19. Обоснована целесообразность включения ТГТ в алгоритм обследования пациентов с COVID-19. Подтверждена возможность использования ТГТ для контроля антитромботической терапии.

Представлена целесообразность приема прямых оральных антикоагулянтов после перенесенного COVID-19, с целью нормализации дисбаланса в системе гемостаза и улучшения работы антикоагулянтной системы протеина С.

Практическая значимость результатов диссертации

Результаты проведенного исследования позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с COVID-19 на всех этапах оказания медицинской помощи. Разработанный комплексный подход к оценке параметров гемостаза с включением интегрального ТГТ и анализом клеточных факторов (тромбоцитов и микрочастиц) дает возможность своевременно выявлять пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

Выявленные корреляции между степенью изменений гемостаза и тяжестью клинического течения заболевания позволили разработать доступные практическому здравоохранению прогностические маркеры. Внедрение и использование данных маркеров в клинической практике позволит стратифицировать больных по степени риска уже в дебюте заболевания и индивидуализировать антитромботическую терапию, что в конечном итоге может способствовать снижению частоты неблагоприятных исходов.

Разработанные диагностические алгоритмы дают возможность своевременно корректировать дозы и режимы антикоагулянтной терапии в зависимости от выраженности нарушений гемостаза в динамике.

Предложено использование индекса коагуляции, рассчитанного по параметрам интегрального теста ТГТ, для персонифицированной оценки протромботического состояния системы гемостаза и контроля эффективности антитромботической терапии у пациентов с COVID-19.

Обоснована необходимость мониторинга показателей гемостаза в отдаленном периоде у пациентов, перенесших тяжелую и среднетяжелую формы COVID-19, для профилактики отсроченных сердечно-сосудистых событий. Полученные данные могут быть использованы при актуализации клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленном исследовании диссертантом проведена комплексная оценка системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Проанализированы

особенности, характеризующие изменения плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также выраженность дисфункции эндотелия, что позволило уточнить патогенез протромботического состояния при новой коронавирусной инфекции как в остром периоде, так и после перенесенного заболевания.

Диссертационное исследование Матвиенко О.Ю. является законченным научным трудом, в котором раскрыты особенности, характеризующие протромботическую направленность изменений всех звеньев системы гемостаза у пациентов с COVID-19, определены предикторы неблагоприятного исхода заболевания на основании показателей гемостаза, предложены наиболее информативные методы оценки как протромботических изменений, так и эффективности антитромботической терапии. Обоснованность и достоверность полученных в ходе выполнения диссертации выводов, практических рекомендаций, основных положений работы не вызывает сомнения и обусловлена репрезентативным клиническим материалом и адекватным статистическим анализом данных.

Поставленная диссертантом цель и задачи в полной мере раскрыты, выводы и выносимые на защиту положения являются обоснованными.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови. Получено два патента на изобретение.

Структура, содержание и оценка работы

Диссертационная работа Матвиенко О.Ю. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям. Материал изложен чётко и ясно в научном стиле. Диссертация включает 193 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы, библиографии и приложения. Рукопись проиллюстрирована 35 таблицами и 17 рисунками. Список литературы содержит 218 источников.

Во **введении** автором приведено обоснование актуальности темы исследования и степени её разработанности, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая и теоретическая значимость, методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов, объём и структура диссертации, личный вклад автора. Цель работы вытекает из темы

диссертации и согласуется с поставленными задачами. Объем исследований достаточен для того, чтобы сделать объективные выводы.

В главе «Обзор литературы» представлен всесторонний анализ современной литературы по теме диссертации, на основе которого автор делает вывод, что результаты работ, касающиеся изменений параметров системы гемостаза при новой коронавирусной инфекции, неоднозначны, что требует дальнейшего изучения и разработки критериев комплексной оценки её состояния для выявления нарушений, способствующих развитию тромботических осложнений, и оценки эффективности применения антикоагулянтных препаратов.

Безусловным достоинством обзора литературы является глубина литературного поиска, четкий стиль изложения материала.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика групп пациентов, вошедших в исследование. В диссертационную работу включено 279 пациентов. Параметры гемостаза оценивались в образцах периферической крови. 163 человека были обследованы в остром периоде и 116 после перенесенного заболевания. Данная глава содержит подробное и доступное для понимания описание использованных лабораторных методик исследования и методы статистической обработки данных.

В следующих главах подробным и последовательным изложением представлены собственные результаты исследования. В ходе работы проведён анализ особенностей плазменного звена гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и состояния эндотелия, определены характеристики микрочастиц плазмы крови и их коагуляционная активность у пациентов как в остром периоде, так и после перенесенного заболевания. На основании полученных данных с помощью статистических методов определены маркеры неблагоприятного течения и исхода заболевания, проведен анализ использования лабораторных методов для оценки эффективности антиромботической терапии, предложен алгоритм ее оптимизации.

В соответствии с полученными данными состояние плазменного звена гемостаза у больных COVID-19 характеризовалось наличием протромботических изменений, таких как повышение концентрации фибриногена, активности фактора VIII и фактора Виллебранда, повышением содержания D-димера, а также снижением эффективности естественных антикоагулянтов системы протеина С, приводящих к нарушению гемостатического баланса. Наиболее выраженные гемостатические изменения наблюдались во время острого периода заболевания, однако протромботическая направленность системы гемостаза сохранялась до 6-ти месяцев после выздоровления. Диссертантом проанализирована связь изменений полученных параметров, характеризующих систему гемостаза и неблагоприятного течения, с исходом заболевания. Автором обнаружены корреляции нарушений системы гемостаза, развивающихся на фоне COVID-19, как с тяжелым течением, так и с неблагоприятным исходом заболевания. Проведенный статистический анализ позволил определить пороговые значения показателей, связанных с

летальным исходом заболевания. Так, повышение D-димера выше 800 нг/мл и снижение протромбинового теста по Квику ниже 70% указывают на высокую вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Также маркерами неблагоприятного исхода могут являться снижение активности антитромбина III и повышение активности фактора Виллебранда. Автором установлено, что повышение содержания фактора Виллебранда и D-димера ассоциировано с более тяжелым течением заболевания. Автором выявлены признаки эндотелиальной дисфункции как в остром периоде, так и после перенесенного заболевания, характеризующиеся повышением фактора Виллебранда и гомоцистеина, а также снижением чувствительности к тромбомодулину. При оценке клеточного звена, была выявлена его активация, выражающаяся в увеличении числа тромбоцитарных микрочастиц, а также в повышении их коагуляционной активности и агрегации тромбоцитов в периоде реконвалесценции. Полученные данные могут быть важны для решения вопроса об использовании антиагрегантных препаратов в периоде реконвалесценции COVID-19. Диссертантом были проанализированы данные, полученные при комплексном исследовании системы гемостаза, и предложен алгоритм оптимизации антитромботической терапии на основании результатов лабораторных исследований, что представляет большое клиническое значение.

Результаты собственных исследований изложены последовательно и логично. Каждая таблица и рисунок находят соответствующее текстовое воплощение, дающее конкретное представление о фактическом материале.

Диссертационную работу завершает **заключение**, в котором обобщены результаты выполненных исследований. Обсуждение собственных результатов проведено в сопоставлении с данными литературы, что позволило Матвиенко О.Ю. сделать научные выводы, оформить практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и отражают важнейшие положения проведенного исследования, логически вытекают из представленного фактического материала и его научного анализа, полностью соответствуют поставленным задачам и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Основные научные положения, вынесенные на защиту, обоснованы и подтверждаются результатами собственных исследований.

Работа является последовательной, логичной и завершенной.

Критических замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Автореферат диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ, соответствует диссертационной работе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Для оценки протромботической направленности системы гемостаза и определения маркеров неблагоприятного течения и исхода у больных COVID-19

автор рекомендует комплексное исследование системы гемостаза, включающее отдельные параметры и интегральный ТГТ. По результатам ТГТ рекомендуется рассчитывать индекс коагуляции. Значение данного индекса ниже 1,3 является признаком гипокоагуляции, выше 2,5 – гиперкоагуляции. В качестве маркеров неблагоприятного исхода автор рекомендует использовать следующие параметры: содержание D-димера выше 800 нг/мл, снижение протромбинового теста по Квику ниже 70%, повышение количества тромбоцитарных микрочастиц свыше 3,22%.

Вопросы и замечания

Наряду с несомненной научной и практической ценностью работы и положительной оценкой проведенного исследования имеются аспекты, требующие обсуждения. В порядке научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Вы проводили сравнение с группой здоровых лиц. Учитывали ли Вы при формировании контрольной группы возможное бессимптомное носительство или перенесенную ранее инфекцию COVID-19, которые могли повлиять на исходные параметры гемостаза у здоровых?
2. Принимали ли Вы во внимание коморбидность пациентов с COVID-19 при оценке параметров гемостаза?
3. В работе оценивается динамика показателей от острого периода к отдаленному. Проводилась ли коррекция полученных данных в зависимости от терапии, которую пациенты получали в остром периоде (различные дозы и режимы НМГ, возможно терапия НФГ у тяжелых пациентов, глюкокортикостероиды), и может ли проводимая терапия являться кофактором изучаемых факторов?
4. Ваши данные показывают, что в отдаленном периоде сохраняются протромботические изменения. С чем Вы это связываете: с персистенцией вируса, аутоиммунными реакциями, или с сохраняющимся повреждением эндотелия? Есть ли корреляции этих нарушений с клиническими проявлениями постковидного синдрома (астения, когнитивный дефицит и др.)?
5. COVID-19 в настоящее время стал сезонной инфекцией. Меняется ли, на Ваш взгляд, тромбогенный потенциал у новых штаммов, таких как Омикрон и его субварианты или Стратус (XFG) по сравнению с «первой волной» при пандемии, и экстраполируемы ли Ваши выводы на текущую эпидемиологическую ситуацию? Насколько разработанная Вами концепция оценки гемостаза может быть применима к другим тяжелым вирусным инфекциям?

Заключение

Диссертационная работа Матвиенко Олеси Юрьевны «Протромботические изменения системы гемостаза и оценка эффективности антипротромботической терапии

у пациентов с COVID-19», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови, является законченной научно квалификационной работой. В диссертационной работе решена актуальная научная проблема прогнозирования и предотвращения тромботических осложнений при новой коронавирусной инфекции путем разработки и внедрения патогенетически обоснованной стратегии динамического контроля клеточного и плазменного звеньев гемостаза с использованием маркеров эндотелиальной дисфункции и интегрального теста генерации тромбина, ведущей к улучшению исходов заболевания.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции от 01.01.2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук, а ее автор Матвиенко Олеся Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гематолог, ведущий научный сотрудник Зозуля Надежда Ивановна

Подпись доктора медицинских наук Зозули Надежды Ивановны заверяю, Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук Джулакян Унан Левонович

«_19_» _февраля_ 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4
+7(495)612-29-12
zozulya.n@blood.ru

