«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГБУН ЦТП ФХФ РАН
д.физ.-мат.н., чл.-корр. РАН

_____ М.А. Пантелеев

06.06. 2023 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
д.м.н., профессор

_____ Г.А. Новичкова

06 июня 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук и федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «Сравнительная эффективность лабораторного контроля гемостаза при коагулопатии, вызванной COVID-19»

Диссертационное исследование Бовт Елизаветы Андреевны «Сравнительная эффективность лабораторного контроля гемостаза при коагулопатии, вызванной COVID-19» выполнено в лаборатории физиологии и биофизики клетки федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук и лаборатории биофизики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бовт Елизавета Андреевна в 2017 году с отличием окончила магистратуру Донецкого национального университета по специальности «Химия».

Соискатель Бовт Е.А. в настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва.

В период подготовки диссертации Бовт Е.А. обучалась в аспирантуре при федеральном государственном бюджетном учреждении науки Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №4-23 выдана федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации 17.04.2023.

Научный руководитель – Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Известно, что коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к изменениям в системе свертывания крови, которые в итоге приводят к гиперкоагуляции и как следствие возникают серьезные осложнения в виде тромбозов, тромбоэмболий легочных артерий (ТЭЛА) и различных проявлений тромбогеморрагического синдрома. Вследствие высокой частоты тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 были выпущены международные и российские клинические рекомендации, которые подчеркивают важность применения антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения коагулопатий у этих пациентов. На данный момент патогенез развития гиперкоагуляции при COVID-19 изучен неполно, однако в ходе различных исследований было установлено, что стандартные коагулогические тесты недостаточно информативны для оценки гемостаза у больных COVID-19. Поэтому акту-

альным остается необходимость в изучении динамики функционирования системы гемостаза у пациентов с COVID-19 с помощью более чувствительных к гипер-, гипокоагуляции и эффекту антикоагулянтной терапии интегральных методов тромбодинамики и тромбоэластографии. Исследование динамики функционирования системы гемостаза позволит определить наиболее информативные методы диагностики и коррекции гемостаза, а также разработать более эффективные стратегии по коррекции антикоагулянтной терапии, что может снизить риск развития тромбозов и кровоизлияний.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимала непосредственное участие во всех этапах научно-исследовательского процесса: в формировании цели и задач, выполнении экспериментальных исследований состояния гемостаза у больных с COVID-19 методом тромбодинамики. Автор участвовала в сборе исходных дынных и формировании базы данных, изучении и анализе имеющейся научной литературе в данной области, статистической обработке и анализе данных пациентов и полученных результатов с помощью классических и интегральных тестов. написании статей и тезисов конференций по материалам диссертации осуществлялись лично автором и при его непосредственном участии. Автор опубликовала основные результаты исследования в рецензируемых научных изданиях (6), в том числе журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России (2).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных на их основании выводов обеспечены использованием общепринятых современных методов исследования (стандартные тесты коагулограммы, интегральные тесты гемостаза, статистическая обработка результатов). Использование проверенных и калиброванных инструментов измерения гарантирует

уровень точности полученных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается их согласованностью с ранее опубликованными в литературе результатами и внутренней самосогласованностью.

Новизна и практическая значимость исследования

В России впервые проведено многоцентровое исследование динамики гемостаза у пациентов с COVID-19 и выполнен анализ-сравнение информативности как стандартных, так и интегральных коагулогических лабораторных тестов. В данном исследовании впервые оценена чувствительность метода тромбодинамики к гиперкоагуляции, вызванной COVID-19, и эффективность применения этого метода для контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений, что может быть полезным для разработки оптимальной схемы лечения.

Установлено, что стандартные коагулогические тесты и показатели АЧТВ, ПВ и МНО не смогли выявить гиперкоагуляцию, вызванную COVID-19, и не показывали никаких изменений, связанных с началом проведения тромбопрофилактики. Также показано, что D-димер является надежным показателем гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, но изменения в его уровне происходят медленно и могут не отражать текущее состояние свертывания крови.

Тромбодинамика и тромбоэластография оказались самыми чувствительными к гиперкоагуляции методами. Анализ параметров этих методов показал, что состояние гиперкоагуляции плазмы является типичной характеристикой и наблюдается у 80% госпитализированных пациентов с COVID-19.

Измерения тромбодинамики и тромбоэластографии также регистрируют эффект от начала тромбопрофилактики. По данным тромбодинамики, уже на вторые-четвертые сутки госпитализации большинство пациентов (71,3%) не имели признаков гиперкоагуляции плазмы. По параметрам ТЭГ наблюдается аналогичный, но немного менее выраженный эффект для 60-70% паци-

ентов. По результатам ТЭГ и тромбодинамики выявлена группа пациентов, которая существенно не реагирует на антикоагулянтную терапию.

Ценность научной работы соискателя

Результаты исследования показали, что гиперкоагуляция плазмы является типичной характеристикой пациентов с COVID-19 и основным фактором тромбоза. Тромбопрофилактика быстро купирует гиперкоагуляцию плазмы, но нарушения коагуляции сохраняются у 73,2% пациентов с COVID-19. Большое количество пациентов с нарушениями свертываемости крови и наличие дозозависимых и независимых эффектов тромбопрофилактики на свертываемость крови подчеркивают важность персонифицированного лабораторного мониторинга свертывания во время лечения.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. В работах полностью отражены результаты проведенного исследования. Основные положения диссертации обсуждались на Всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях и симпозиумах.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Filterability of Erythrocytes in Patients with COVID-19 / D.S. Prudinnik, E.I. Sinauridze, S.S. Shakhidzhanov, E.A. Bovt, D.N. Protsenko, A.G. Rumyantsev, F.I. Ataullakhanov // Biomolecules. – 2022. – V. 12. – № 16. – P. 1–19.

2. Integral assays of hemostasis in hospitalized patients with COVID-19 on admission and during heparin thromboprophylaxis / A.Y. Bulanov, E.L. Bulanova, I.B. Simarova, E.A. Bovt, O.O. Eliseeva, S.S. Shakhidzhanov, M.A. Panteleev,

A.G. Roumiantsev, F.I. Ataullakhanov, S.S. Karamzin // PloS one. – 2023. – V. 18. – № 6. – e0282939.

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационное исследование соответствует Паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, а именно: п. 1. Основы теории клинической лабораторной диагностики. Определение качественных и количественных характеристик морфологических, химических и других параметров биологических материалов; п. 2. Оптимизация и разработка новых методов исследования химического и клеточного состава биоматериалов, определение требований и показаний к условиям их применения; установление референтных величин, предела колебаний каждого параметра биологических жидкостей и нормальных колебаний для отдельных контингентов (по возрасту, полу, роду занятий, среде обитания); определение диагностической информативности лабораторных тестов и их колебаний; п. 3. Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами; п. 4. Разработка методов оценки физиологических лабораторных параметров организма и состава биологических жидкостей.

Диссертация Бовт Елизаветы Андреевны «Сравнительная эффективность лабораторного контроля гемостаза при коагулопатии, вызванной COVID-19» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Заключение принято на совместном расширенном межучрежденческом заседании лаборатории физиологии и биофизики клетки федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; лаборатории биофизики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, он-

кологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 13 человек, в т. ч. докторов наук по рассматриваемой специальности 5 человек.

Результаты голосования: «за» 13 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 1 от «06» июня 2023 г.

Председатель заседания
заведующий лабораторией биофизики
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
доктор биологических наук

Елена Ивановна Синауридзе

Подпись Синауридзе Е.И. заверяю
Вед. спец. по кадрам Кедрова А.Б.

ОТДЕЛ КАДРОВ