

ОТЗЫВ

официально оппонента, доктора медицинских наук, профессора Есаяна Ашота Мовсесовича на диссертацию Фроловой Надии Фяатовны на тему: «COVID-19 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом: эволюция лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), объявленная ВОЗ в марте 2020 г., нанесла огромный ущерб здравоохранению и экономике всех стран мира. Опыт пандемии COVID-19 свидетельствует об особой уязвимости пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) в отношении инфицирования вирусом SARS-CoV-2, получающих заместительную почечную терапию методами программного диализа: уровень заболеваемости достигал до 30%, а уровень летальности – до 41%. У значительной части пациентов, получающих заместительную почечную терапию методами диализа наблюдается тяжелое течение COVID-19, о чем свидетельствуют более высокие показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии, потребности в искусственной вентиляции легких, а также летальности, которая многократно превышает таковую в общей популяции. Чрезвычайно высокая частота летальных исходов определялась старшим возрастом, хроническим персистирующим воспалением, в том числе обусловленным уремией, коморбидностью, стажем диализной терапии. Подходы к лечению COVID-19 менялись на разных этапах пандемии. Данные по эффективности и безопасности терапии в связи с быстро трансформирующимися схемами лечения при условии эволюционирующего вируса SARS-CoV-2, представлены описанием ограниченных групп пациентов. Данные об оценке прогностического значения отдельных клинических и лабораторных показателей при COVID-19 у диализных больных в литературе ограничена.

В связи с этим, особую актуальность для клинической практики приобретает изучение характера трансформации клинических проявлений заболевания в условиях циркуляции различных штаммов SARS-COV-2, выделение предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода, а также определение безопасных и оптимальных схем лечения для пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа.

Научная новизна исследования

В рамках диссертационного исследования проведен анализ клинических проявлений, предикторов тяжелого течения и причин неблагоприятных исходов SARS-CoV-2-инфекции у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методами гемодиализа, в том числе в зависимости от периодов циркуляции различных штаммов COVID-19 на разных этапах пандемии. Впервые в России изучены эффективность различных вариантов лечения COVID-19 у больных на гемодиализе. Более того, доказана безопасность различных вариантов терапии, применявшихся на разных этапах пандемии SARS-CoV-2-инфекции.

Автор продемонстрировал эффективность назначения в качестве лечения и доконтактной профилактики нейтрализующих моноклональных антител (NmAb) с использованием блокаторов интерлейкина-6 и кортикостероидов в первые трое суток после госпитализации у больных с небольшим объемом поражения легких (КТ 1-2). Впервые в России продемонстрирована возможность эффективного применения терапевтического плазмообмена при тяжелом и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов на гемодиализе.

Таким образом, проведенный в диссертационном исследовании систематический сравнительный анализ особенностей клинического течения и исходов заболевания COVID-19 пациентов на программном гемодиализе в зависимости от периодов циркуляции различных штаммов SARS-CoV-2 на разных этапах пандемии, позволяет констатировать о высокой эффективности и безопасности применяемых схем лечения.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В диссертационной работе Фроловой Н.Ф. был разработан и научно обоснован комплекс мероприятий по оказанию поэтапной медицинской помощи пациентам с SARS-CoV-2-инфекцией, получавших лечение программным гемодиализом. Апробированный на практике комплекс мероприятий может стать прототипом организации работы диализных центров в Российской Федерации в условиях эпидемий, в связи с доказанным снижением распространения SARS-CoV-2-инфекции.

Детальное изучение подходов по купированию «цитокинового шторма» у пациентов на заместительной почечной терапии: использование блокаторов рецептора интерлейкина-6 и применение терапевтического плазмообмена позволили уменьшить прогрессирование воспалительного процесса у пациентов, а также снизить активность системного воспалительного ответа и выраженность интоксикационного синдрома, что

привело к снижению летальности при среднетяжелом и тяжелом течении болезни.

Таким образом, высокая актуальность изученной проблемы позволяет рекомендовать широкое распространение полученных результатов среди нефрологов на территории Российской Федерации, а также врачей других специальностей.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа выполнена с использованием достаточного клинического материала: в исследование включены 1080 пациентов на заместительной почечной терапии методом гемодиализа, изучены данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, описаны типовые клинические портреты пациентов с COVID-19, выявленные методом агломеративной кластеризации, выявлены, а также учтены данные о штаммах COVID-19 в зависимости от времени циркуляции SARS-CoV-2, соответствующих данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Полученные данные детально проанализированы с клинических позиций, подвергнуты математическому анализу с использованием современных методов статистической обработки и учетом правил медицинской статистики.

Задачи исследования сформулированы обоснованно и соответствуют поставленной цели, а их решение позволило Фроловой Н.Ф. полностью раскрыть тему диссертационной работы. При анализе результатов исследования автор сформулировал 8 выводов, которые позволили сделать 5 практических рекомендаций, направленных на курацию пациентов с COVID-19, получающих лечение гемодиализом, и улучшение их выживаемости.

Полученные результаты исследования не противоречат ранее проведенным исследованиям, а дополняют и отвечают на остающиеся в них вопросы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа имеет классическую структуру: изложена на 243 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 400 литературных источников (27

отечественных и 373 зарубежных). Работа наглядно иллюстрирована 50 таблицами, 20 рисунками и 3 формулами.

Введение точно определяет актуальность, новизну и практическую значимость диссертационного исследования. Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно. Замечаний нет.

Глава 1 «COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа» (обзор литературы) раскрывает эпидемиологическую характеристику SARS-CoV-2-инфекции как в общей популяции пациентов, так и у пациентов на программном гемодиализе. Автором подробно, на основании современных литературных данных, рассмотрены стратегии профилактики и лекарственной терапии COVID-19 у пациентов на терапии программным гемодиализом, подробно представлены сведения о ключевых факторах риска, определяющих тяжесть заболевания и неблагоприятные исходы COVID-19. В обзоре литературы автором подтверждены недостаточная эффективность ведения пациентов с хронической болезнью почек и терминальной почечной недостаточностью в условиях пандемий.

Анализ литературных источников позволил автору глубоко изучить в диссертационной работе проблему подбора оптимальной схемы лечения COVID-19 у больных на гемодиализе, обосновать актуальность проводимого исследования, разработать его дизайн.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» автором подробно рассмотрена характеристика 1080 пациентов, включенных в данное исследование, а также методов их обследования. Также представлены принципы терапии COVID-19 и особенности проведения заместительной почечной терапии при заболевании COVID-19. Данные, изложенные в этой главе, позволили обосновать выбор методов статистического анализа, использованного в диссертационной работе. Скрупулезность в изложении методологии способствует не только точности ее воспроизведения другими исследователями, но и возможности использовать промежуточные результаты на вновь проводимых исследованиях.

Глава 3 «Организация поэтапной медицинской помощи пациентам, получавшим лечение гемодиализом, в условиях пандемии COVID-19» посвящена описанию введения особого санитарно-эпидемиологического режима в г. Москве в целях предотвращения заражения COVID-19, а также для оказания помощи инфицированным пациентам в перепрофилированных ковидных госпиталях. Пациентам на заместительной почечной терапии была организована поэтапная медицинская помощь, разработаны меры профилактики и диагностики заболевания. Анализ полученных данных свидетельствует, что введение и

оптимизация режимно-ограничительных мероприятий, перепрофилирование многопрофильных стационаров в ковидные госпитали на территории г. Москвы, а также обязательная госпитализация гемодиализных пациентов с COVID-19, использование дистанционного мониторинга способствовали снижению распространения заболевания COVID-19 среди исследуемой группы пациентов.

В главе 4 «COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом: клиническая картина, особенности течения, предикторы неблагоприятного исхода на разных этапах пандемии» автор провел исследование типовых клинических портретов пациентов с COVID-19, выявленных с помощью агломеративной кластеризации. Также проведен анализ особенностей клинического течения, выявлены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом, в различные периоды пандемии, с учетом циркулирующих штаммов COVID-19. Особую ценность представляет разработанная автором прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии (многофакторный анализ предикторов развития летального исхода) и прогностическая модель для определения вероятности летального исхода у пациентов в зависимости от лабораторных показателей, выявлены независимые факторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом.

Особое практическое значение имеют применение терапевтического плазмообмена в комплексной терапии иммуномодулирующими препаратами при лечении среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (сопровождалось снижением уровня летальности с 74,1% до 38,2%), использование вируснейтрализующих моноклональных антител, что позволяет существенно снизить риск инфицирования и предотвратить тяжелое течение COVID-19 у больных на гемодиализе (способствовало снижению частоты летальных исходов с 20,4% до 5,8%).

Глава 5 «трансформация подходов и сравнительный анализ терапии на разных этапах пандемии COVID-19 у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом» посвящена анализу терапевтической тактики у больных с COVID-19 на разных этапах пандемии. Доказана эффективность лечения COVID-19 (снижение летальности с 20,4% до 5,8%) относительно новой группой препаратов — нейтрализующие моноклональные антитела, применяемые в ранние сроки COVID-19 у пациентов с нетяжелым течением. В работе наглядно продемонстрирована эффективность применения терапевтического плазмообмена в комплексной терапии пациентов на программном гемодиализе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, а также

применение пролонгированных нейтрализующих моноклональных антител в качестве доконтактной профилактики.

В заключении автор корректно резюмировал данные, полученные в диссертационном исследовании о преимуществе безопасности и эффективности применения тех или иных протоколов лечения.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам исследования, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации вытекают из результатов проведенного исследования, сформулированы корректно и логично, могут быть использованы в клинических центрах, где проходят лечение пациенты с COVID-19.

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, из них 27 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России и индексируемых в международных наукометрических базах данных, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, два учебных пособия и свидетельство о регистрации базы данных. Фролова Н.Ф. участвовала в разработке и написании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Результаты исследования доложены на всероссийских и международных конференциях.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

Количество стилистических погрешностей минимально, принципиально не влияет на качество и ценность диссертационного исследования. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертация Фроловой Надии Фяатовны на тему «COVID-19 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом: эволюция лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение важной проблемы, а именно лечения пациентов с COVID-19, получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом, путем разработки подходов к купированию «цитокинового шторма». Работа имеет большое значение для трансплантологии и соответствует требованиям п.16

«Положения о порядке присуждения ученых степеней» в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утвержденным Приказом директора от 12.02.2021 г. №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук и соответствует специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, а сам автор Фролова Надия Фяатовна, достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой нефрологии и диализа факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист нефролог Северо-Западного федерального округа, доктор медицинских наук, профессор



А.М. Есаян

Подпись д.м.н. Есаяна А.М. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова
Минздрава России,
заведующий кафедрой акушерства,
гинекологии и неонатологии,
заведующий кафедрой акушерства,
гинекологии и репродуктологии,
д.м.н., профессор



В.Ф. Беженарь
М.П.

«29» июля 2025

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Телефон: +7 812 346 6920, e-mail: essaian.ashot@gmail.com