

ОТЗЫВ

официально оппонента, доктора медицинских наук, профессора Зулькарнаева Алексея Батыргараевича 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 COVID-19, объявленная ВОЗ в 2020 году, нанесла огромный ущерб здравоохранению и экономике всех стран мира. Опыт пандемии COVID-19 свидетельствуют об особой уязвимости пациентов, получающих заместительную почечную терапию методами диализа по частоте инфицирования SARS-CoV-2, что определила, как высокий уровень их заболеваемости - от 7 до 70%, так и летальность - от 20 до 41%, согласно международным источникам. У большинства пациентов на заместительной почечной терапии наблюдалось тяжелое течение COVID-19 (высокие показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии, потребность в искусственной вентиляции легких и летальность, которая многократно превышала таковую в общей популяции). Важным фактором повышенной заболеваемости COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом, явились необходимость регулярного посещения диализных центров и контакты с другими пациентами и медицинским персоналом. Подходы к лечению COVID-19 на раннем этапе были неоднозначными: не представлялось возможным использовать современные генно-инженерные биологические препараты, в последующем широко применявшиеся при тяжелой форме COVID-19. Трансформация клинической картины и прогноз

COVID-19 у больных на диализе, а также эффективность и безопасность, быстро менявшихся подходов к терапии в условиях циркуляции разных штаммов вируса SARS-CoV-2 представлены лишь небольшими анализируемыми группами. Предикторы тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 у диализных пациентов к настоящему времени продолжают изучаться. Оценка прогностического значения отдельных клинических и лабораторных показателей при COVID-19 у больных на заместительной почечной терапии в литературе ограничена.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа «COVID-19 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом: эволюция лечебной тактики» на соискание степени доктора медицинских наук несомненно является актуальной, отвечает запросам современной медицинской науки и представляет большой научно-практический интерес.

Научная новизна исследования

Новизна диссертационной работы обусловлена уникальностью клинического материала, целью, задачами и предметом исследования. Автором получены и проанализированы данные самой большой в России когорты пациентов на гемодиализе, пролеченных по поводу SARS-CoV-2-инфекции в одном профильном учреждении.

В рамках диссертационного исследования проведен систематический сравнительный анализ результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, особенностей течения COVID-19 у пациентов на гемодиализе в соответствии с циркулирующими штаммами SARS-COV-2 на территории Российской Федерации.

Автором представлена эффективность и безопасность различных схем терапии, применявшихся на разных этапах пандемии: впервые в Российской Федерации определены показания и условия применения иммуномодулирующей терапии для лечения COVID-19 у пациентов на

заместительной почечной терапии. Разработан алгоритм оказания медицинской помощи пациентам на гемодиализе в условиях эпидемии респираторных вирусных инфекций, в том числе COVID-19, которая обладает непрерывной мутационной изменчивостью и высокой контагиозностью.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Высокая научная и практическая значимость диссертационной работы несомненна. Особую важность для клинической практики является изучение характера трансформации клинических проявлений заболевания в условиях циркуляции различных штаммов SARS-CoV-2, выделение предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода, а также разработка эффективных и безопасных методов лечения, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов с различным механизмом действия.

Полученные в настоящем исследовании данные об установленных наиболее эффективных схемах лечения COVID-19 у пациентов на гемодиализе с учетом возраста, клинической картины болезни и коморбидного статуса. Автором разработаны показания и условия применения генно-инженерной биологической терапии, в частности, блокаторов рецепторов и/или циркулирующего интерлейкина-6. Разработанные и описанные в настоящем исследовании схемы терапии позволили значительно уменьшить летальность пациентов от COVID-19, частоту развития тяжелых форм, требующих лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии и потребность в ИВЛ, снизить показатели пребывания пациентов в стационаре, уменьшить частоту развития других серьезных осложнений COVID-19.

Таким образом, в результате вышеизложенного, а также вследствие описанного внедрения алгоритма оказания медицинской помощи пациентам

на диализе в условиях эпидемии респираторных инфекций был получен существенный социальный и экономический эффект для государства.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений и определяется грамотно разработанным дизайном исследования. Представленная работа выполнена с использованием достаточного клинического материала (1080 пациентов на заместительной почечной терапии методом гемодиализа). Автором изучены данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, описаны типовые клинические портреты пациентов с COVID-19, описаны данные о штаммах COVID-19, в зависимости от времени циркуляции SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации. Выполнен детальный анализ результатов с использованием методов параметрической и непараметрической статистической обработки данных. Обоснованность выводов не вызывает сомнений.

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

Диссертационная работа Фроловой Н.Ф. написана по классической схеме: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, обсуждения, заключения и списка литературы. Работа изложена на 243 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 20 рисунками и 3 формулами, список литературы включает 400 литературных источников, из которых 27 отечественных.

Во «Введении» сформулирована актуальность, новизна и практическая значимость диссертационного исследования. Цель, задачи и положения, выносимые на защиту сформулированы корректно.

Глава «Обзор литературы» полностью отражает историческую справку и эпидемиологическую характеристику COVID-19. Обзор литературы основан на современных литературных источниках, достаточно подробен и отражает современное состояние проблемы. Подробно представлены патогенез заболевания, современные методы диагностики заболевания, а также стратегии лекарственной терапии COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа. Представлены данные о факторах риска, определяющих неблагоприятные исходы COVID-19 у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа.

Анализ литературных источников позволил автору глубоко изучить проблему исследования, обосновать актуальность и разработать дизайн проводимого исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн проводимого исследования, определены критерии включения и исключения из исследования, продолжительность, содержание и этапы наблюдения, конечные точки исследования. Представлена детальная характеристика пациентов исследуемой когорты, распределение пациентов на группы представляется обоснованным, сравнительная характеристика пациентов каждой из групп. Методы исследования описаны подробно, выбранные автором методов статистического анализа являются логически обоснованными и достаточными.

Данные, изложены в этой главе, позволили обосновать выбор методов статистического анализа, использованного в диссертационной работе. Особую ценность представляет разработанная прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии (многофакторный анализ предикторов развития летального исхода), а также прогностическая модель для определения вероятности летального исхода у

пациентов в зависимости от лабораторных показателей, представленные формулами.

В главе 3 продемонстрированы результаты впервые внедренных изменений маршрутизации пациентов, получавших заместительную почечную терапию гемодиализом: перепрофилирование многопрофильных стационаров в ковидные госпитали с функционировавшими в них нефрологическими и диализными отделениями, что способствовало снижению распространения SARS-CoV-2-инфекции. Представленные данные об оптимизации структуры и последовательности оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, находящихся на заместительной почечной терапии методом гемодиализа, являются важными для трансплантологии и отечественной медицины.

В главе 4 Фролова Н.Ф. провела анализ клинических проявлений и исходов заболевания на разных этапах COVID-19, были выявлены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом. Были сделаны выводы, что независимыми факторами неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом оказались: повышенный уровень лейкоцитов, индекс коморбидности и прогрессирующее поражение легких по данным компьютерной томографии. Также автор представил результаты изучения типовых клинических портретов пациентов. Принимая во внимание разнообразие штаммов SARS-CoV-2 и изменения в методах лечения COVID-19 на различных стадиях пандемии, было проведено исследование пациентов для определения характерных клинических особенностей больных, получавших программный гемодиализ с COVID-19, по результатам чего было выделено три клинических портрета пациентов (клинический портрет №1, №2 и №3) в зависимости от исхода заболевания COVID-19. Автор выявил наиболее прогностически неблагоприятный клинический портрет - клинический портрет №1 (частота неблагоприятного

исхода - 39,7%), где подавляющее большинство больных представлено пациентами, инфицированными в период доминирования уханьского штамма вируса и раннего штамма «Дельта», у которых тяжесть течения COVID-19, частота прогрессирования легочного процесса сочетались с более пожилым возрастом и высоким индексом коморбидности.

В главе 5 обсуждены результаты наиболее эффективных методов лечения COVID-19, включавших применение генно-инженерных биологических препаратов с антицитокиновым действием, в комбинации с терапевтическим плазмообменом, а также вируснейтрализующие моноклональные антитела, применявшиеся как для лечения на ранней стадии заболевания, так и для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с высоким риском заражения и недостаточным иммунным ответом на вакцинацию.

В обсуждение результатов диссертации представлен анализ полученных данных и источников мировой литературы.

Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, логически вытекают из анализа полученных данных, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации сформулированы четко, логично и обоснованы полученными результатами и могут быть использованы в нефрологических центрах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации. Изложен на 48 страницах машинописного текста, иллюстрирован графическим материалом. В автореферате логично и четко изложены результаты диссертационной работы, которые в полной мере отражают достижение цели и поставленных задач исследования. Весомый

значительный личный вклад диссертанта в отечественную нефрологию отражено в автореферате списком публикаций по теме диссертации. Оформление автореферата отвечает всем необходимым требованиям к оформлению.

Работа важная и актуальная, написана хорошим литературным языком. Замечания, возникшие по ходу изучения работы, не являются принципиальными и не умоляют бесспорных достоинств работы и заслуг диссертанта. Диссертация оформлена грамотно и аккуратно, принципиальных замечания по существу работы и оформлению 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 разработка концепции оказания медицинской помощи и оптимизация подходов к терапии COVID-19 у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получавших лечение программным гемодиализом. Работа имеет большое значение для трансплантологии и клинической нефрологии 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:

ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, профессор



А.Б. Зулкарнаев

Подпись д.м.н., профессора Зулкарнаева А.Б. заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского,

д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

«30» 07 2025

М.П

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

129110, г.Москва, ул. Щепкина, д.61/2, корпус 1, Телефон: +7 (916) 705-98-99, e-mail: 7059899@gmail.com