

ОТЗЫВ

официально оппонента, доктора медицинских наук, профессора Фомина Виктора Викторовича на диссертацию Фроловой Нании 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

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), достигшая уровня пандемии к началу 2020 г., стала серьезным испытанием для систем здравоохранения практически всех стран мира, независимо от уровня их социально-экономического развития. В группах повышенного риска, включая пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, SARS-CoV-2-инфекция отличалась не только высокой заболеваемостью, но и тяжелым течением, нередко с фатальными исходами. Эти риски были обусловлены как спецификой проведения процедур гемодиализа, не позволяющих минимизировать контакты больных и медперсонала, так и преобладанием в этой популяции пациентов зрелого и преклонного возраста с повышенной коморбидностью. У многих больных хроническая болезнь почек сочеталась с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми и церебро-васкулярными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и ожирением, которые относят к факторам риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения заболевания как у населения в целом, так и у больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. В Европе и Америке частота выявления инфекции SARS-CoV-2 у больных на гемодиализе достигала 36-49%, а

летальность в странах Евросоюза, составляла в среднем 21,1% (6,5-38,7%) против 2,1% (0,8%-4,3%) в общей популяции.

В условиях отсутствия клинического опыта и частой мутации вируса подходы к лечению COVID-19 формировались и корректировались в ходе пандемии по мере накопления практических и научных знаний. Вместе с тем, у диализных больных исследования в этой области ограничивались публикациями с малым числом наблюдений.

В связи с вышесказанным определение прогностически значимых факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов на гемодиализе и выделение наиболее эффективных режимов терапии с применением иммунобиологических препаратов, представляется весьма актуальным для специальности «трансплантология и искусственные органы», особенно в аспекте возможности экстраполяции полученных данных на ситуации, связанные с угрозой распространения других опасных вирусных инфекций.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые в диализной популяции на большом клиническом материале выполнен сравнительный анализ клинического течения и исходов COVID-19 в зависимости от доминировавших в разные периоды пандемии штаммов SARS-CoV-2, а также выделены независимые предикторы неблагоприятного исхода заболевания. Получены новые данные об эффективности раннего применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с небольшим объемом поражения легких (КТ 1-2) по сравнению с использованием его в более поздние сроки болезни.

Впервые у диализных больных проведен анализ эффективности различных вариантов терапии COVID-19 с включением иммунобиологических препаратов, применявшихся в разные периоды

пандемии; установлены преимущества протоколов лечения с использованием терапевтического плазмообмена при средне-тяжелом и тяжелом течении заболевания.

Впервые в отечественной практике продемонстрировано безопасное и эффективное применение нейтрализующих моноклональных антител в ранние сроки инфицирования SARS-CoV-2, а также их использование в качестве доконтактной профилактики COVID-19 у диализных больных.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Разработанная в условиях пандемии и оперативно внедренная в практику Московского здравоохранения система мероприятий по оказанию поэтапной медицинской помощи пациентам с COVID-19, получающим лечение гемодиализом, имеет принципиально важное значение в аспекте возможности применения подобных подходов к организации работы диализных центров при угрозе возникновения других серьезных вирусных инфекций.

Разработка и применение у диализных больных протоколов лечения COVID-19 с использованием блокаторов рецепторов интерлейкина-6 в ранние сроки госпитализации при небольшом объеме легочного поражения, а также их комбинированное применение с кортикостероидами и терапевтическим плазмообменом при средне-тяжелом и тяжелом течении, позволили достоверно снизить частоту прогрессирования заболевания и минимизировать летальность в этой когорте пациентов.

Важным этапом работы явилось внедрение в клиническую практику моноклональных вируснейтрализующих антител, применявшихся в первые дни инфицирования SARS-CoV-2, которые препятствовали развитию болезни или эффективно тормозили его прогрессирование при сочетании с иммуномодулирующими препаратами. Весьма обнадеживающими оказались результаты использования вируснейтрализующих антител

продолженного действия для доконтактной профилактики COVID-19 у диализных больных.

Таким образом, разработанный комплекс мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам, получающим лечение гемодиализом, в условиях опасной эпидобстановки, а также терапевтические подходы к лечению новой коронавирусной инфекции, апробированные в клинической практике, могут быть рекомендованы нефрологам и врачам общей практики для ознакомления и возможного применения в случаях возникновения подобных ситуаций.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа выполнена на материале наблюдений 1080 пациентов, получавших заместительной почечную терапию гемодиализом. Детально проанализированы данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования диализных пациентов с учетом сроков инфицирования SARS-CoV-2 и доминировавшего в этот период штамма вируса в соответствии с данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Данные исследования были обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Цель работы сформулирована четко и достигнута в результате последовательного решения поставленных задач. На основании полученных результатов исследования автором сформулировано 8 выводов, соответствующих поставленным задачам, и 5 практических рекомендаций.

Диссертационная работа Фроловой Н.Ф. не противоречит результатам предыдущих исследований, являвшихся фрагментами данной научной работы.

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

Диссертационная работа изложена на 243 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав с описанием результатов исследования и их обсуждения и заключения. Список литературы включает 400 источников (27 отечественных авторов и 373 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 20 рисунками, содержит 50 таблиц и 3 формулы.

Во введении отражены актуальность исследуемой проблемы, а также цель и задачи исследования. Четко и лаконично сформулирована научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость, представлен дизайн и описаны методология и методы исследования. Помимо этого хорошо сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, внедрения результатов работы в практику. Представлена информация о личном вкладе автора работы и количество публикаций, опубликованных по теме диссертации.

ГЛАВА 1 «COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методами диализа» (Обзор литературы). Глава построена логически, достаточно полно отражает динамику развития представленной проблемы в историческом аспекте и дает полное представление о современном состоянии проблемы. В обзоре литературы представлены эпидемиологическая характеристика COVID-19 и факторы риска инфицирования SARS-CoV-2 в общей популяции и у пациентов, получающих заместительную терапию методами диализа. На основании данных литературы автором проанализированы предикторы тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 в диализной популяции и отражены поэтапные изменения в подходах к лечению и профилактике

COVID-19 у данной категории пациентов. Основные тезисы, озвученные в главе, подтверждены результатами современных научных исследований (систематических обзоров, мета-анализов, рандомизированных клинических и оригинальных исследований). Глава написана доступным языком, легко читается. Обзор заканчивается заключением, в котором автор обосновывает необходимость и логику проведенного исследования.

В ГЛАВЕ 2 «Материалы и методы исследования» представлен протокол и дизайн исследования, определены критерии включения и исключения пациентов из исследования, продолжительность, содержание и этапы наблюдения, конечные точки исследования. Подробно представлена характеристика включенных в исследование 1080 пациентов с выделением групп сравнения в зависимости от сроков инфицирования SARS-CoV-2 и доминировавшего в этот период штамма вируса, а также от выбора терапевтических схем лечения. Подробно описаны особенности проведения диализной терапии при COVID-19. Методы статистической обработки данных, выбранные автором, являются современными, логически обоснованными и достаточными.

ГЛАВА 3 «Организация поэтапной медицинской помощи пациентам, получавшим лечение гемодиализом, в условиях пандемии COVID-19». В главе 3 описаны комплексные санитарно-эпидемиологические мероприятия, проводившиеся в Московском регионе для снижения инфицирования SARS-CoV-2, а также для оказания помощи пациентам с COVID-19 в перепрофилированных для этих целей городских стационарах. Для диализных пациентов, была организована поэтапная медицинская помощь. Автором подчеркивается, что введение режимно-ограничительных мероприятий, перепрофилирование многопрофильных стационаров в ковидные госпитали, обязательная госпитализация диализных пациентов с COVID-19, а также организация дистанционного мониторинга

способствовали снижению распространения вирусной инфекции среди исследуемой группы пациентов. Это свидетельствует о высокой эффективности описанной автором программы оказания поэтапной специализированной помощи и информационных технологий дистанционного ведения пациентов, что позволяет рекомендовать ее для широкого применения у пациентов группы высокого риска при эпидемиях высоко контагиозных вирусных инфекций.

В ГЛАВЕ 4 «COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом: клиническая картина, особенности течения, предикторы неблагоприятного исхода на разных этапах пандемии». В главе 4 проведен анализ особенностей течения COVID-19 у анализируемых больных в целом и в группах пациентов, инфицированных в разные периоды пандемии в соответствии с доминированием тех или иных штаммов вируса. Выделены факторы риска и независимые предикторы неблагоприятного исхода заболевания (с использованием многофакторной модели), а также типовые клинические портреты пациентов, сформированные с помощью агломеративной кластеризации. Описание клинических портретов пациентов с COVID-19, получающих лечение программным гемодиализом, является уникальным для отечественной медицины и представляют огромный научный и практический интерес.

ГЛАВА 5. «Трансформация подходов и сравнительный анализ терапии на разных этапах пандемии COVID-19 у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом». В главе 5 проведен сравнительный анализ результатов лечения COVID-19 на разных этапах пандемии, отличавшихся терапевтическими подходами к лечению. Установлена высокая эффективность моноклональных вируснейтрализующих антител, применение которых снизило летальность с 20,4% до 5,8% в группе диализных пациентов, даже инфицированных

штаммом Дельта, считавшимся наиболее тяжелым. Автором убедительно продемонстрированы преимущества использования терапевтического плазмообмена в комплексной терапии COVID-19 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением. Что также позволило снизить летальность в группе пациентов, нуждавшихся в интенсивной терапии. Также эффективным оказалось применение пролонгированных нейтрализующих моноклональных антител в качестве доконтактной профилактики заболевания, что продемонстрировало уникальный опыт автора.

В заключении автор резюмировал результаты исследования с акцентом на наиболее эффективные варианты лечения COVID-19.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам исследования, подтверждены полученными результатами, достоверность которых не вызывает сомнений.

Практические рекомендации основаны на результатах проведенного исследования и могут быть использованы в клинических центрах, где проходят лечение диализные пациенты с COVID-19.

По теме диссертации опубликовано 40 научных трудов, из которых 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; издано два учебных пособия и получено 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.

Диссертационная работа представляет собой обстоятельное представление о развитии подходов к лечению SARS-CoV-2-инфекции на разных этапах пандемии COVID-19 у пациентов на заместительной почечной терапии методом гемодиализа. Диссертация оформлена грамотно и аккуратно, написана хорошим литературным языком, выполнена по актуальной теме. Мелкие замечания, выявленные по ходу изучения работы, не являются принципиальными и не умоляют бесспорных достоинств работы и заслуг диссертанта.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

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 законченное научно-квалификационное исследование, в котором решена важная проблема, а именно лечение и маршрутизация пациентов с короновирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Это без сомнения можно квалифицировать как решение серьезной проблемы для трансплантологии и медицины в целом. Диссертационная работа 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, и 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:

Проректор по инновационной и клинической деятельности федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

В.В. Фомин

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Фомина В.В. заверяю

Ученый секретарь,
профессор, д.м.н.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



О.Н. Воскресенская

19.04.2025

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

119991, Москва, ГСП-1, ул.Трубецкая, д.8, стр.2, Телефон: +7 (916) 156 49 84, e-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru