

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения города Москвы

«Московский многопрофильный научно-
клинический центр имени С.П. Боткина»

Департамента здравоохранения Москвы

Академик РАН Шабунин Алексей Васильевич



2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский многопрофильный научно-клинический центр
имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы
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 темы выполненной работы

Пандемия COVID-19 нанесла серьезный урон здравоохранению и экономике многих стран. Особенно уязвимыми оказались пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек, получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ). Их заболеваемость COVID-19 была в 22 раза выше среднемирового уровня. Тяжелое течение COVID-19 проявлялось в высоких показателях госпитализации в отделения интенсивной терапии, необходимости искусственной вентиляции легких и высокой летальности. Основные причины высокой смертности среди пациентов на гемодиализе включали возраст, хроническое воспаление, связанное с уремией, сопутствующие заболевания и длительный стаж диализной терапии.

Постоянный контакт пациентов на гемодиализе с другими пациентами и медицинским персоналом во время процедур и транспортировки значительно увеличивал риск заражения. Это затрудняло соблюдение мер профилактики, включая социальную дистанцию.

Подходы к лечению COVID-19 постоянно менялись. На ранних этапах не существовало разработанных методов лечения и четких рекомендаций. Для пациентов на ЗПТ было невозможно использовать современные генно-инженерные биологические препараты, которые позже стали широко

применяться при тяжелой форме COVID-19. Это связано с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в этой группе пациентов, поскольку они редко включались в клинические испытания. В мировой литературе нет крупных клинических исследований по лечению COVID-19 у пациентов на диализе. Данные об эффективности и безопасности терапии ограничены из-за быстро меняющихся схем лечения и эволюционирующего вируса SARS-CoV-2.

Для клинической практики важно изучать, как трансформируются клинические проявления заболевания при циркуляции различных штаммов SARS-CoV-2. Необходимо выявлять предикторы тяжелого течения и неблагоприятных исходов, а также разрабатывать безопасные и оптимальные схемы лечения, включая использование моноклональных генно-инженерных препаратов.

Пандемия COVID-19 отличается высокой контагиозностью, постоянной мутационной изменчивостью вируса и его способностью уклоняться от иммунного контроля, включая вакцинацию или перенесенное заболевание. Тяжелое течение и высокая частота неблагоприятных исходов у пациентов на диализе в условиях отсутствия единых подходов к терапии делают изучение этой проблемы особенно актуальным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Фроловой Надии Фяатовны выполнена в соответствии с планом научных исследований приоритетного направления федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Персонализированные способы диагностики и лечения критических состояний до и после трансплантации солидных органов», утверждено распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 № 3684-р.

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертация представляет собой оригинальное исследование, которое вносит значительный вклад в развитие медицинской науки. В работе впервые разработана, научно обоснована и применена система оказания поэтапной помощи пациентам с COVID-19, находящимся на программном гемодиализе. Автором проведен анализ клинических особенностей течения болезни, исследованы факторы, ассоциированные с тяжёлым течением инфекции, а также причины неблагоприятных исходов у пациентов на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа в зависимости от

циркуляции различных штаммов SARS-CoV-2. Это позволило выделить угрожающие варианты течения болезни и оптимизировать медицинские мероприятия как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационарного лечения.

Проанализированы изменения в подходах к лечению и их влияние на результаты. Впервые доказана высокая эффективность и безопасность раннего применения нейтрализующих моноклональных антител (NmAb) в моно- и комбинированной терапии с блокаторами интерлейкина-6 и кортикостероидами у диализных пациентов. NmAb использовались как для профилактики, так и для лечения. Установлена эффективность и безопасность применения блокатора рецепторов интерлейкина-6 в первые три дня после госпитализации у пациентов с легким и умеренным поражением легких (КТ 1-2). Этот метод оказался более действенным, чем его применение на поздних стадиях заболевания или при тяжелом поражении легких. Впервые оценена эффективность и разработана схема лечения с использованием терапевтического плазмообмена при тяжелом и среднетяжелом течении COVID-19 у диализных больных.

Впервые изучены эффективность и безопасность различных вариантов терапии, применявшихся на разных этапах пандемии SARS-COV-2 инфекции, выполнен сравнительный анализ результатов и определены показания и условия применения иммуномодулирующей терапии в комплексной терапии COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Оптимизация структуры и системы оказания медицинской помощи пациентам на гемодиализе с COVID-19 позволяет не только сохранить необходимые лечебные процедуры, но и обеспечить своевременную госпитализацию и полноценное лечение в условиях терминальной хронической болезни почек (ХБП). Это подтверждает высокую эффективность программы поэтапной специализированной помощи и дистанционного ведения пациентов. Разработанная система может быть рекомендована для широкого применения среди пациентов группы высокого риска при эпидемиях высококонтагиозных вирусных инфекций.

Приоритетом для ранней госпитализации и быстрой иммуномодулирующей терапии являются пациенты на гемодиализе с высоким индексом коморбидности и риском прогрессирования поражения легких. Наиболее эффективным методом упреждающей терапии является назначение блокаторов рецептора интерлейкина-6 в первые трое суток после госпитализации на ранних стадиях поражения легких (КТ 1-2). Это позволяет своевременно купировать системный воспалительный ответ.

Применение терапевтического плазмообмена в комплексе с иммуномодулирующими препаратами значительно снижает частоту

неблагоприятных исходов при лечении среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов на гемодиализе. Использование вируснейтрализующих моноклональных антител улучшает течение заболевания и снижает риск тяжелых осложнений. Они блокируют взаимодействие вирусных частиц с клетками-мишенями и применяются в комбинации с иммуномодуляторами, включая случаи заражения агрессивным штаммом «Дельта».

Теоретическое и практическое значение имеет концепция факторов, влияющих на течение и исход COVID-19 у пациентов на гемодиализе. К ним относятся быстрое развитие синдрома системного воспалительного ответа, поражение легких и мультиорганное повреждение, сопутствующие заболевания, а также противопоказания к использованию некоторых лекарств из-за недостаточных данных о пациентах с тяжелым поражением почек. Практическое значение имеют подходы к купированию «цитокинового шторма» у пациентов на гемодиализе. Они включают применение препаратов, блокирующих рецепторы интерлейкина-6, и терапевтический плазмообмен для снижения активности воспалительного ответа и интоксикации.

Апробация применения комплексов моноклональных вируснейтрализующих антител у пациентов на гемодиализе также имеет практическое значение. Эти антитела блокируют взаимодействие вируса с клетками-мишенями и используются в комбинации с иммуномодуляторами.

Разработанный комплекс мероприятий по поэтапной медицинской помощи пациентам с COVID-19 на ЗПТ гемодиализом можно рекомендовать как модель организации работы диализных центров в условиях эпидемий тяжелых респираторных инфекций. В результате предложенных терапевтических подходов за счет уменьшения объемов прогрессирования поражения легких удалось значительно уменьшить частоту тяжелых форм заболевания, требующих госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, а также потребность в ИВЛ и длительность пребывания пациентов в стационаре.

Необходим дальнейший мониторинг состояния пациентов на гемодиализе после выздоровления от COVID-19. Это важно из-за риска постковидного синдрома, который требует дополнительных исследований.

Личный вклад автора

Личный вклад автора значим на всех этапах исследования: от разработки концепции и постановки целей до их реализации. Она самостоятельно анализировала литературу, создавала базу данных и принимала непосредственное участие в ведении пациентов с COVID-19. Также автор занималась статистической обработкой, анализом и интерпретацией результатов, формулировала выводы и практические рекомендации патогенетически обоснованного лечения больных. Кроме того,

она участвовала в разработке нормативных документов, технологических карт и приказов Департамента здравоохранения Москвы, связанных с организацией медицинской помощи в условиях пандемии. Также автор принимала участие в создании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы, полученные автором, могут быть использованы в отделениях нефрологии, терапии, реанимации и интенсивной терапии, центрах гемодиализа и инфекционных стационарах медицинских учреждений Российской Федерации.

В настоящее время результаты исследования уже внедрены и используются в различных медицинских подразделениях. В их числе нефрологические отделения №1, №2 и №4, дневной стационар гемодиализа, отделения реанимации и интенсивной терапии №2 и №9, а также терапевтическое отделение №6 ГKB № 52 Департамента здравоохранения Москвы. Также они применяются в хирургическом отделении №1 Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова Министерства здравоохранения РФ. Кроме того, результаты исследования востребованы в отделениях реанимации и интенсивной терапии инфекционных клинических больниц №1 и №2 Департамента здравоохранения Москвы, а также в отделении гемодиализа городской клинической больницы имени С. С. Юдина.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 40 научных работ, из них 27 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦТИО 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.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Текст диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТа. Диссертация построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, пяти глав с изложением результатов собственных исследований, описания клинического случая, обсуждения, восьми выводов, практических

рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 400 источников, из них 27 отечественных и 373 зарубежных. Работа изложена на 243 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 20 рисунками и 3 формулами.

Для решения задач, сформулированных в рамках актуальной проблемы, представленной во введении диссертации, автором четко обозначена цель работы, которая достигнута путем решения комплекса взаимосвязанных задач с использованием современных клинических, инструментальных и статистических методов исследования.

В обзоре литературы детально изучены эпидемиологические особенности SARS-CoV-2-инфекции среди населения и пациентов на заместительной почечной терапии диализом. На основе последних научных исследований автор анализирует стратегии профилактики и лечения COVID-19 в этой уязвимой группе, а также ключевые факторы риска, влияющие на тяжесть и исходы заболевания. Рассмотрены ключевые факторы риска, стратегии профилактики и лекарственная терапия COVID-19 у пациентов на диализе, а также преимущества и недостатки препаратов, используемых в экстренных случаях. Выявлены критические аспекты, требующие дальнейшего изучения и внедрения для улучшения исходов лечения. Обзор показывает недостаточную эффективность лечения пациентов с хронической болезнью почек и терминальной почечной недостаточностью. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Анализ научной литературы помог автору глубже понять проблему подбора оптимальной схемы лечения COVID-19 для пациентов на гемодиализе. Это обосновало актуальность исследования и выбор его методологии. Автор продемонстрировал глубокое знание зарубежной и отечественной литературы, а также умение анализировать и систематизировать материал.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика 1080 пациентов с коронавирусной инфекцией, получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом в период пандемии COVID-19 на протяжении 40 месяцев (с марта 2020 года по июль 2023 года). Для достижения целей и решения задач исследования был разработан протокол, включающий шесть этапов, дизайн и этапы исследования. Подробно описаны методы диагностики COVID-19, включающие клиническую характеристику, лабораторные и инструментальные методы. Представлены особенности проведения ЗПТ при заболевании COVID-19, распределение пациентов по группам и подгруппам в различные периоды циркуляции штаммов вируса SARS-CoV-2 и варианты патогенетической терапии COVID-19 с использованием комбинаций препаратов. Данные, изложенные в этой главе, позволили обосновать выбор методов статистического анализа, использованного в диссертационной работе.

В третьей главе изложена организация поэтапной медицинской помощи в условиях пандемии, маршрутизация пациентов с COVID-19, получавших лечение гемодиализом, с обязательной госпитализацией в перепрофилированные многопрофильные стационары в «ковидные госпитали» с функционирующими нефрологическими и диализными отделениями,

В четвертой главе рассмотрены клинико-лабораторные особенности COVID-19, представлены клинические портреты пациентов на программном гемодиализе и исходы заболевания в разные периоды пандемии. Установлено, что течение COVID-19 характеризуется высокой тяжестью и частотой неблагоприятных исходов (16,7%), связанных с возрастом старше 60 лет, длительностью диализной терапии и выраженностью системного воспалительного ответа. Было показано, что независимыми предикторами неблагоприятного исхода являются высокий индекс коморбидности (увеличение на 1 балл увеличивает шансы в 1,3 раза), лейкоцитоз (на $1 \cdot 10^9/\text{л}$ — в 1,2 раза) и прогрессирование поражения легких по данным КТ (в 5,8 раза). Летальность на раннем этапе пандемии составила 31,2%, снизилась до 14,9% и 20,4% на поздних этапах циркуляции уханьского штамма и штамма «Дельта», и до 5,8% и 4,9% при доминировании штамма «Омикрон».

Пятая глава посвящена трансформация подходов и сравнительному изучению эффективности и безопасности отдельных методов лечения COVID-19: применение тоцилизумаба, терапевтического плазмообмена, ремдесивира, вируснейтрализующих моноклональных антител на разных этапах пандемии COVID-19 у пациентов, получавших лечение гемодиализом. Автором были получены данные об эффективности применения препаратов блокаторов рецептора ИЛ-6 в первые трое суток после госпитализации у пациентов с умеренным объемом поражения легких (КТ 1-2) достоверно снижало частоту неблагоприятных исходов по сравнению с назначением блокаторов рецептора ИЛ-6 в более поздние сроки, вне зависимости от распространенности легочного процесса.

Включение терапевтического плазмообмена в комплексную терапию пациентов на программном гемодиализе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 безопасно и сопровождалось снижением уровня летальности с 74,1% до 38,2% ($p < 0,001$). Раннее (в течение первых 7 суток от начала заболевания) назначение вируснейтрализующих моноклональных антител в составе комплексной терапии COVID-19 у больных, получавших лечение гемодиализом, оказалось безопасным и позволило снизить частоту летальных исходов с 20,4% до 5,8%.

В условиях применения вируснейтрализующих моноклональных антител пролонгированного действия в качестве доконтактной профилактики имела место минимальная частота инфицирования SARS-CoV-2. Монотерапия блокаторами рецептора ИЛ-6, а также их применение в комбинации с глюкокортикостероидами и/или терапевтическим плазмообменом позволило статистически значимо снизить уровень

летальности COVID-19 у пациентов на гемодиализе в поздний период циркуляции уханьского штамма и в ранний период циркуляции штамма «Дельта» по сравнению с начальным этапом пандемии.

Включение в состав комплексной терапии моноклональных нейтрализующих антител снизило частоту неблагоприятных исходов в поздний период циркуляции штамма «Дельта».

Изложенный материал, хорошо иллюстрированный, дает полную информацию о сути работы.

В заключении автор обобщает результаты собственного исследования, сопоставляя их с данными научной литературы.

Выводы и научные положения, полученные в ходе диссертационной работы, логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований. Следует отметить выдержанный научный стиль, минимальное количество грамматических и стилистических погрешностей. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фроловой Надии Фяатовны на тему: «COVID-19 у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом: эволюция лечебной тактики» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная научно-практическая проблема снижения распространения SARS-CoV-2-инфекции среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, повышения эффективности лечения COVID-19 и снижения летальности. Результаты исследования способствовали существенному социально-экономическому эффекту и могут быть использованы в качестве модели организации работы диализных центров в условиях возможных эпидемий тяжелых респираторных инфекций. Диссертационная работа полностью 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Фроловой Надии Фяатовны на тему: «COVID-19 у пациентов, получающих лечение

программным гемодиализом: эволюция лечебной тактики» обсужден и одобрен на заседании хирургического отделения трансплантации органов и (или) тканей № 20 протокол № 1 от «26» июня 2025 г.

Доктор медицинских наук, заместитель
директора по научной работе,
заведующий отделением трансплантации
органом и/или тканей человека ГБУЗ
ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ



Дроздов Павел Алексеевич

Подпись д.м.н. Дроздова П.А. «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ
Д.м.н., профессор



Давид Джонович Долидзе

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский
многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина
Департамента здравоохранения города Москвы.
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, тел. 8 (499) 490-03-03, e-mail:
glavbotkin@zdrav.mos.ru

Сайт: <https://botkinmoscow.ru/>