

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Тихоокеанский
государственный медицинский
университет» Минздрава России, член-
корреспондент РАН, д.м.н., профессор



В.Б. Шуматов

«октябрь» 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Баранцевич Натальи Евгеньевны: «Тяжелые клебсиеллезные осложнения в клинике внутренних болезней: этиологическая диагностика и этиотропная терапия», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Проблема распространения антимикробной резистентности является по мнению ООН и ВОЗ, одной из центральных проблем XXI века. По прогнозам ВОЗ к 2050 году более 10.000.000 летальных исходов ежегодно будет обусловлено устойчивостью возбудителей к антибиотикам. Поэтому изучение резистентности к антибиотикам актуальных госпитальных патогенов, разработка этиологической диагностики и этиотропной терапии возбудителей тяжелых осложнений, к которым относятся *Klebsiella* spp., является одной из актуальнейших задач современной медицины. При сепсисе, обусловленном *Klebsiella* spp., достаточно часто развивается септический шок. В этом случае летальность напрямую зависит от времени начала адекватной антимикробной терапии, поэтому ранняя диагностика инфекции крайне важна.

Все вышеизложенное позволяет говорить о том, что изучаемая в диссертационном исследовании проблема является актуальной и представляет значимость как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Соответствие содержания исследования заявленной специальности

Выполненная диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика согласно приказу Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №118 от 24.01.2021г. и письма Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №МН-З/4439 от 03.06.2021г.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором проведен анализ распространения тяжелых осложнений, обусловленных *Klebsiella* spp. (нозокомиальной пневмонии, бактериемии и сепсиса) в одном стационаре с оценкой всех последовательных случаев. Применены валидные методы видовой идентификации микроорганизмов в течение длительного (шестилетнего) периода наблюдения. Обнаружено достоверное возрастание частоты резистентности *K. pneumoniae*, являющейся преобладающим возбудителем клебсиеллезных пневмонии, бактериемии и сепсиса у госпитализированных пациентов, к препаратам выбора – карбапенемам и широкое распространение резистентности к альтернативным антибиотикам (аминогликозиды, фторхинолоны, тигециклин и колистин).

Убедительно доказано преимущество применения предложенной молекулярно-генетической методики, которая позволяет выявлять гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, для выбора антимикробной терапии.

Автором предложена эффективная схема ранней эмпирической антимикробной терапии при подозрении на тяжелую нозокомиальную инфекцию клебсиеллезной этиологии на основании проведенного анализа

распространения различных карбапенемов в стационаре на протяжении длительного периода наблюдения.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Показана значительная роль *Klebsiella spp.* с абсолютным преобладанием *K. pneumoniae* в качестве этиологических агентов тяжелых осложнений (пневмония, бактериемия и сепсис) в клинике внутренних болезней. Выявлен высокий уровень антимикробной резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам, включая карбапенемы и альтернативные препараты (фторхилоны, аминогликозиды, тигецилин, колистин) и высокий уровень летальности у пациентов с сепсисом, обусловленным этим возбудителем. Показана необходимость проведения мониторинга резистентности как к карбапенемам, так и к альтернативным антибиотикам с определением генов, кодирующих продукцию карбапенемов у *K. pneumoniae*, для правильного выбора эмпирической антимикробной терапии. Предложена схема эффективной эмпирической терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений у онкогематологических пациентов.

Структура и содержание диссертационной работы.

Отсутствуют замечания по структуре и объему диссертационной работы. Она изложена на 183 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 335 источников, среди которых 274 зарубежных и 61 отечественный. Иллюстрирование работы обеспечивается 8 таблицами и 21 рисунком.

В диссертационной работе встречаются единичные стилистические и орфографические ошибки, не влияющие на ценность работы. Диссертация написана хорошим литературным языком, достаточное количество таблиц и иллюстраций обеспечивают её легкое восприятие.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Во введении автором детально подчеркнута актуальность работы, определены цели и задачи исследования, а также практическая значимость и научная новизна.

Первая глава представляет собой обзор литературы, описывающий биологические особенности микроорганизмов рода *Klebsiella*, методы их идентификации. Подробно рассмотрены вопросы антимикробной резистентности возбудителей рода *Klebsiella*, вызывающих тяжелые нозокомиальные инфекции. Проведен тщательный анализ методов этиотропной терапии инфекций, обусловленных резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*.

Вторая глава посвящена материалам и методам работы, детально представлен дизайн исследования, а также характеристики пациентов в сформированных группах.

В третьей главе представлены собственные данные многолетнего наблюдения за распространенностью наиболее тяжелых клебсиеллезных осложнений (пневмония, бактериемия и сепсис) в клинике внутренних болезней. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о ведущей роли *K. pneumoniae* в развитии данных осложнений.

В четвертой главе проведена оценка антимикробной резистентности возбудителей тяжелых клебсиеллезных осложнений. Показана возрастающая частота резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам выбора - карбапенемам, а также к тигециклину и колистину. На протяжении всего времени наблюдения отмечен высокий уровень резистентности к альтернативным антибиотикам (аминогликозиды, фторхинолоны, монобактамы).

Пятая глава подробно анализирует существующие фенотипические, молекулярные и генетические методы выявления резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам. Оценены существующие методы видовой идентификации и выявления устойчивости к карбапенемам. Показано преимущество молекулярных и генетических методов, а также предложена методика выявления устойчивости к карбапенемам методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации с помощью

электрофореза, показавшая наибольшую эффективность в решении поставленной задачи.

В шестой главе проведена оценка летальности пациентов при клебсиеллезном сепсисе в клинике внутренних болезней, а также предложена схема эффективной терапии клебсиеллезного сепсиса у онкогематологических пациентов с применением комбинированной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреономом. Убедительно показано, что для улучшения прогноза у пациентов необходимо эмпирическое применение данной схемы лечения в первые двое суток от начала заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Баранцевич Натальи Евгеньевны внедрены в лечебную работу научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П.Павлова» Минздрава России, в клинико-диагностическую работу центральной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы. Разработанные методические подходы, а также выявленные закономерности развития клебсиеллезных осложнений в клинике внутренних болезней могут быть включены в образовательный процесс студентов-медиков, ординаторов, могут использоваться в рамках повышения квалификации специалистов. Полученные заключения и выводы могут быть внедрены в клиническую деятельность врачей-терапевтов, гематологов, клинических фармакологов, врачей клинической лабораторной диагностики.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальные замечания по содержанию работы и оформлению диссертации отсутствуют. Присутствующие единичные опечатки и орфографические ошибки не влияют на итоговую положительную оценку работы.

Полезным является уточнение следующих вопросов в рамках научной дискуссии:

1. С чем связано отсутствие в исследовании пресепсина в качестве маркера клебсиеллезного сепсиса?

2. Согласно полученным вами результатам и выводу 4 метод MALDI-TOF масс-спектрометрии и секвенирование первых 500 нуклеотидов гена 16S рРНК по Сэнгеру показали тождественные результаты при видовой идентификации *Klebsiella* spp. Почему в практических рекомендациях вами в качестве предпочтительного метода рекомендуется использование тест-системы для выявления генов, кодирующих продукцию карбапенемаз?

3. В практических рекомендациях (3) указано «...в качестве ранней эмпирической терапии целесообразно применение комбинированной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом». Что означает ранняя эмпирическая терапия? Это стартовая терапия, или терапия, рассматриваемая при неэффективности стартовой терапии?

Заключение

Диссертация Баранцевич Натальи Евгеньевны на тему: «Тяжелые клебсиеллезные осложнения в клинике внутренних болезней: этиологическая диагностика и этиотропная терапия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по повышению эффективности диагностики клебсиеллезных осложнений и их терапии. В работе предложена молекулярно-генетическая методика, позволяющая выявлять гены, кодирующие продукцию карбапенемаз возбудителя, а также убедительно показаны необходимые условия для назначения схемы лечения клебсиеллезного сепсиса, дающие возможность снизить летальность и улучшить прогноз.

Представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842,

предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а учитывая актуальность, новизну, а также объем выполненных исследований и полученные полезные с практической точки зрения выводы и рекомендации, ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

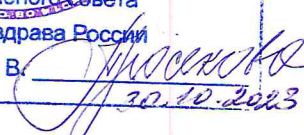
Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании Института терапии и инструментальной диагностики и кафедры клинической лабораторной диагностики, общей клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол «3» от «25» октября 2023 г.

Директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

Невзорова Вера Афанасьевна

690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

Тел/факс: 8(423) 242-97-78, mail@tgmu.ru

Подпись		заверяю.
Ученый секретарь ученого совета		
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России		
д.м.н., профессор Просекова Е. В.		
		 30.10.2023