

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Демко Ирины Владимировны на диссертацию Баранцевич Натальи Евгеньевны на тему: «Тяжелые клебсиеллезные осложнения в клинике внутренних болезней: этиологическая диагностика и этиотропная терапия», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни, 3.3.8 - Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы исследования

Осложнения микробного генеза у госпитализированных пациентов в клинике внутренних болезней являются повсеместным явлением. Эта проблема обрела значительные масштабы в настоящее время в связи с применением современных методов терапии (химиотерапия, трансплантация органов и тканей, терапия моноклональными антителами).

Наиболее тяжелыми осложнениями микробного генеза у госпитализированных больных являются бактериемия, сепсис и пневмония, которые повышают летальность больных и стоимость проведенного лечения. В последние годы отмечают распространение резистентности к антибиотикам возбудителей таких осложнений, что усложняет проведение адекватной антимикробной терапии. Грам-отрицательные микроорганизмы являются частой причиной осложнений микробного генеза. Бактерии рода *Klebsiella* вызывают особую озабоченность за счет значительного распространения антимикробной резистентности, частота которой у данного микроорганизма значительно возросла по всему миру в 21 веке.

Традиционно препаратами выбора для терапии микробных осложнений, вызванных *Klebsiella* spp., являлись карбапенемы. В последние десятилетия наблюдается значительный рост их резистентности к данным препаратам.

Кроме того, все с большей частотой идентифицируют мультирезистентные и панрезистентные штаммы *Klebsiella* spp. Учитывая возможность развития тяжелых осложнений, вызванных этими

микроорганизмами, которые могут осложняться развитием септического шока, ранняя диагностика инфекции и своевременная оценка антимикробной резистентности представляется крайне важной.

Актуальность темы не вызывает сомнений, так как данная работа посвящена изучению методов диагностики тяжелых клебсиеллезных осложнений - видовой идентификации, выявлению механизмов резистентности, а также распространенности тяжелых осложнений, вызванных *Klebsiella* spp. Изучение распространения резистентности к антимикробным препаратам среди этих микроорганизмов и разработка методики терапии тяжелых осложнений (бактериемия, сепсис), вызванных данными микроорганизмами у больных терапевтического профиля, позволят улучшить качество оказания медицинской помощи этой категории пациентов.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом проведен подбор и анализ последовательных случаев тяжелых осложнений микробного генеза, вызванных микроорганизмами рода *Klebsiella*, развившихся у пациентов терапевтического профиля в период 2014-2022 годов, в крупном медицинском центре, аккумулирующем сложных пациентов из различных регионов Российской Федерации, что имеет значение для понимания закономерностей развития подобных осложнений в нашей стране. Автор оценила применение различных современных методов в лабораторной диагностике клебсиеллезных осложнений, а также предложила эффективную схему терапии онкогематологических пациентов с тяжелыми осложнениями, обусловленными микроорганизмами рода *Klebsiella*.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации обоснованы, логично взаимосвязаны с полученными результатами исследования. Представленный объем

исследований и современная статистическая обработка данных подтверждают достоверность полученных результатов.

Выводы логически вытекают из результатов научной работы, соответствуют поставленным задачам исследования, достоверны и отличаются новизной. Практические рекомендации полностью соответствуют данным, полученным в ходе исследования, имеют большую практическую значимость для выбора оптимальных диагностических подходов и проведения эффективной антимикробной терапии, что позволит значительно повысить качество оказания медицинской помощи больным с тяжелыми клебсиеллезными осложнениями в клинике внутренних болезней.

Научная новизна и значимость результатов для медицинской практики

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что автором проведен уникальный анализ последовательных случаев тяжелых клебсиеллезных осложнений с применением валидных методов видовой идентификации у больных терапевтического профиля, находившихся на стационарном лечении в крупном медицинском центре, в течение длительного, многолетнего периода наблюдений.

Показана недостаточная эффективность классических методов определения чувствительности микроорганизмов к ряду бета-лактамов, высокая эффективность предложенной оригинальной молекулярно-генетической методики, основанной на полимеразной цепной реакции, в определении продукции карбапенемаз микроорганизмами, показано достоверное возрастание частоты резистентности *K. pneumoniae* - ведущего возбудителя тяжелых клебсиеллезных осложнений как к препаратам выбора карбапенемам, так и к альтернативным антимикробным препаратам.

Доказано преимущество применения молекулярно-генетической методики определения генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, по сравнению с фенотипическими методами определения чувствительности к

карбапенемам для выбора оптимальной этиотропной терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений и предложена эффективная схема ранней эмпирической антимикробной терапии.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность и обоснованность основных положений, рекомендаций и выводов, полученных в ходе научной работы Н.Е. Баранцевич, обусловлены подробным анализом состояния проблемы, достаточным объемом собственных исследований, адекватным поставленным задачам, достаточной по объему выборке случаев, использованием современных методов диагностики и статистической обработки материала, тщательным проведением анализа полученных результатов.

Содержание диссертации, оценка ее структуры

Работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 183 листах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Полученные результаты наглядно иллюстрированы 21 рисунком, 8 таблицами. Материал изложен логично, последовательно. Выводы соответствуют полученным результатам.

Введение полно отражает актуальность работы, цели и задачи исследования, подробно представлены практическая значимость и научная новизна.

В первой главе (обзор литературы) описаны биологические особенности микроорганизмов рода *Klebsiella*. Детально рассмотрены вопросы антимикробной резистентности возбудителей рода *Klebsiella*, вызывающих тяжелые нозокомиальные инфекции. Тщательно проанализированы методы этиотропной терапии инфекций, обусловленных резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*.

Вторая глава посвящена материалам и методам работы, детально разработан дизайн исследования, представлены характеристики пациентов в сформированных группах.

Третья глава описывает собственные данные многолетнего наблюдения за распространенностью наиболее тяжелых клебсиеллезных осложнений в клинике внутренних болезней. Показана ведущая роль *K. pneumoniae* в развитии данных осложнений.

В четвертой главе представлена оценка антимикробной резистентности возбудителей тяжелых клебсиеллезных осложнений. Убедительно показана возрастающая частота резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам выбора - карбапенемам, а также к тигециклину и колистину, высокий уровень устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам.

Пятая глава посвящена анализу методов видовой идентификации и выявления резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам. Показано преимущество молекулярных и генетических методов, предложена высокоэффективная методика выявления устойчивости к карбапенемам методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации с помощью электрофореза.

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

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации в полной мере отражают содержание диссертации.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику, апробация работы и публикации

Результаты исследования освоены и внедрены в практику научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и в

клинико-диагностическую работу центральной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы. Теоретический материал, практические рекомендации используются в учебном процессе у студентов, ординаторов, аспирантов, врачей на кафедре терапии госпитальной им. М.В.Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Основные положения диссертации представлены на достаточном количестве конференций и симпозиумов.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ. Среди опубликованных работ 5 статей представлены в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований.

Замечания и вопросы для дискуссии

Работа написана хорошим литературным языком, наличие небольшого числа стилистических погрешностей не снижает ее качества.

В ходе знакомства с диссертационной работой возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить ответ в порядке дискуссии:

1. Какие лабораторные тесты, применяемые в рутинной практике, наиболее информативны, по Вашему мнению, для оценки эффективности терапии клебсиеллезного сепсиса?

2. Почему для видовой идентификации *Klebsiella* spp. была выбрана MALDI-TOF масс-спектрометрия?

3. Какие у вас были основания считать молекулярно-генетический метод идентификации микроорганизмов «золотым стандартом»?

Указанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не умаляют общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Баранцевич Натальи Евгеньевны «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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по повышению эффективности диагностики клебсиеллезных осложнений и их терапии. Работа представляет интерес в научном и практическом плане.

По актуальности решаемых проблем, объему выполненных исследований, методическим подходам к проведению исследования, глубине анализа полученных данных, доказательной научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация Баранцевич Натальи Евгеньевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в последней редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достойна присуждения ей искомой научной степени по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой госпитальной терапии

и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО

«КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, д.м.н., профессор



Демко Ирина Владимировна

660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1 тел/факс 8(391) 220-13-95 e-mail: rector@krasgmu.ru