

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора РАН, доктора медицинских наук Попова Дмитрия Александровича о научно-практической значимости диссертации Баранцевич Натальи Евгеньевны на тему: «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, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы выполненной работы

Для современной медицины проблема осложнений микробного генеза, в особенности, при применении высокотехнологических методов терапии у больных в клинике внутренних болезней, приобрела особую актуальность и является распространенным явлением, встречающимся по всему миру.

Грамотрицательные бактерии способны вызывать тяжелые осложнения – бактериемию, сепсис и пневмонию, терапия которых осложняется значительно возросшей в последние десятилетия резистентностью микроорганизмов к антимикробным препаратам. Особую тревогу вызывает эволюция антибиотикорезистентности энтеробактерий, в частности – рода *Klebsiella*, поскольку они не только часто показывают устойчивость к карбапенемам, но и демонстрируют мульти- и панрезистентность к антимикробным препаратам. Эти особенности приводят к необходимости ранней диагностики тяжелых клебсиеллезных осложнений у пациентов и своевременной оценки чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам.

Диссертация Баранцевич Натальи Евгеньевны посвящена решению актуальной задачи современной медицины, а именно – разработке экспресс-диагностики резистентности возбудителей тяжелых осложнений, вызванных микроорганизмами рода *Klebsiella* к традиционным препаратам выбора при терапии таких осложнений – карбапенемам, а также разработке эффективного метода терапии этих осложнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Изложенные в диссертации основные научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Автором был проанализирован достаточный объем научных материалов, содержащих современные сведения по теме настоящего исследования. Достоверность положений, выводов и практических

рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается объемом исследованных случаев, а также применением методов исследования, соответствующих цели и задачам работы, использованием современных методов статистической обработки и анализа полученных данных.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научную новизну исследования составляет изучение распространенности тяжелых осложнений микробного генеза в клинике внутренних болезней, вызванных *Klebsiella* spp., в одном стационаре в течение длительного периода времени с изучением всех последовательных случаев, выявление нарастания резистентности к карбапенемам и альтернативным антимикробным препаратам у *K. pneumoniae*. Проведен анализ распространения карбапенемаз различных классов и предложена схема эффективной ранней эмпирической терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационной работы отражены в 8 печатных работах, в том числе 5 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на 2 международных конгрессах и 5 всероссийских конференциях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Показана значительная роль *Klebsiella* spp. как агентов тяжелых осложнений микробного генеза, с абсолютным преобладанием *K. pneumoniae*, а также выявлен высокий уровень резистентности этих микроорганизмов к карбапенемам и альтернативным антимикробным препаратам, а также высокий уровень летальности у пациентов с сепсисом, вызванным *K. pneumoniae*.

Выявлена недостаточная информативность классических методов определения чувствительности к некоторым бета-лактамам антибиотикам, показано преимущество определения вырабатываемых микроорганизмами карбапенемаз с применением молекулярно-генетического метода для последующего выбора адекватной этиотропной терапии. Предложена молекулярно-генетическая тест система для выявления продукции

карбапенемаз. Разработана схема эффективной антимикробной терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений.

Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в лечебной работе и образовательных целях.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, включает введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 335 источников, в том числе отечественных – 61, иностранных – 274, содержит 8 таблиц, 21 рисунок.

Во введении автор показывает актуальность изучаемой темы, формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну и практическую значимость работы. Цель и задачи исследования сформулированы ясно, работа им полностью соответствует.

Первая глава является обзором литературы, в котором приведены данные о современном состоянии изучаемой проблемы, описаны основные механизмы резистентности клебсиелл к карбапенемам, а также обсуждены возможные методы диагностики и этиотропной терапии. Содержание обзора демонстрирует хорошее знание диссертантом современного состояния изучаемой проблемы, что подтверждено цитированием значительного количества литературных источников, подавляющее большинство которых опубликовано в течение последних 5-10 лет. Обзор литературы вызывает интерес, написан хорошим литературным языком, достаточно объемён. Возможно, его следовало бы дополнить краткой информацией о других тестах, используемых для выявления карбапенемаз (таких, как CIM-тест, иммунохроматографический тест).

Вторая глава содержит в себе подробную характеристику стационарных пациентов терапевтического профиля, охарактеризованы критерии включения и исключения пациентов в исследование. Подробно описаны методы этиологической диагностики, рассматриваемые в диссертационной работе.

В третьей главе рассматривается значение *Klebsiella* spp. в развитии тяжелых осложнений микробного генеза (бактериемия, сепсис, пневмония), показана ведущая роль *Klebsiella* spp. в развитии пневмонии – 41,5% среди последовательных случаев таких осложнений и 19,5% – среди возбудителей бактериемии и сепсиса.

В четвертой главе рассматривается проблема терапии тяжелых осложнений, вызванных *Klebsiella* spp., связанная с возрастающим уровнем резистентности к антибиотикам. Показан рост резистентности к антимикробным препаратам *K. pneumoniae* – ведущего возбудителя тяжелых клебсиеллезных осложнений – к бета-лактамам: отмечен рост частоты резистентности к карбапенемам среди штаммов за период наблюдения с 6,2%

до 59,8% при бактериемии и сепсисе и с 19,1% до 68,8% при пневмонии, так и к альтернативным антимикробным препаратам (тигециклин, колистин), крайне высокий уровень устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам.

В пятой главе проводится сравнение методов этиологической диагностики тяжелых клебсиеллезных осложнений. При сравнении видовой идентификации микроорганизмов двумя молекулярными методами – MALDI-ToF масс-спектрометрией и секвенированием по Сенгеру – методики показали тождественные результаты видовой идентификации клебсиелл. Применение фенотипического метода для определения продукции карбапенемаз (метода Ходжа) у карбапенемрезистентных штаммов показало его недостаточную эффективность по сравнению с Carba NP-тестом и молекулярно-генетическими методами. Предложенная для определения генов продукции карбапенемаз молекулярно-генетическая тест-система показала высокую эффективность.

В шестой главе рассматриваются клинические особенности клебсиеллезного сепсиса и бактериемии. Предложена эффективная схема лечения клебсиеллезного сепсиса у онкогематологических больных.

В заключении содержится обобщенный анализ результатов выполненной работы в сопоставлении с данными литературы. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из материалов исследования, адекватны поставленной цели и задачам. Список литературы содержит достаточное количество источников.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Работа содержит незначительное количество опечаток и стилистических погрешностей, не влияющих на качество и смысл проведенного исследования. Автореферат диссертации в полной мере отражает ее основные положения.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы:

1. С чем связаны различия в чувствительности выделенных изолятов *K.pneumoniae* к цефотаксиму и цефтриаксону?
2. Почему различалась чувствительность к колистину карбапенемчувствительных и карбапенемрезистентных клебсиелл?
3. Как технически осуществляли введение цефтазидима/авибактама и азтеронама при лечении больных данной комбинацией?

Поставленные вопросы имеют дискуссионный характер и не снижают практического значения диссертационного исследования.

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, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача, имеющая важное значение для внутренних болезней и клинической лабораторной диагностики, а именно повышение качества этиологической диагностики и лечения тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *Klebsiella spp.*

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Баранцевич Наталья Евгеньевна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

заведующий группой клинической микробиологии и антимикробной терапии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, профессор РАН, доктор медицинских наук



Д.А. Попов

22 ноября 2023 г.

Подпись Попова Дмитрия Александровича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Н.О. Сокольская

22 ноября 2023 г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева». Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел: 8 (495) 414-79-14, e-mail: info@bakulev.ru