

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И
РЕАБИЛИТОЛОГИИ»
(ФНКЦ РР)

107031, г. Москва, ул. Петровка, д.25, стр.2
тел: 8 (495) 641-30-06

e-mail: fnkcr@fnkcr.ru

ОКПО 18651755 ОГРН 1137746925337

ИНН 7709938054 КПП 770701001

Н. П. Додя № 427/ 12-76-06

УТВЕРЖДАЮ

Директор
член-корреспондент РАН
д.м.н. профессор

А.В. Гречко

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» о научно-практической значимости диссертации Сахарова Валерия Игоревича на тему: «Особенности клинического течения и оценки прогноза при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*», представленной к защите в Диссертационный совет 21.2.074.01 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.12. - Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы исследования

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*), является ключевым грамотрицательным патогеном в структуре нозокомиальных инфекций. На сегодняшний день отмечается четкая парадигма перехода нозокомиальных возбудителей во внебольничную среду, исследуемый микроорганизм не стал исключением и занимает второе место среди грамотрицательных возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП). В свою очередь, ТВП сочетает в себе признаки органной дисфункции и выраженной дыхательной недостаточной, являясь частой причиной «нехирургического» сепсиса. Известно, что пациенты старшей возрастной группы, с множеством

сопутствующих заболеваний, часто имеют неблагоприятный прогноз при развитии инфекционных процессов различной локализации. Учитывая, что данная категория пациентов часто имеет факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями, возникают трудности при подборе адекватной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ). Наряду с разнообразными механизмами резистентности, которые присущи *K. pneumoniae*, методы АБТ, в том числе использование ингаляционных антибиотиков, при данном виде пневмонии, представляют значимый клинический интерес. В тоже время отсутствуют оптимальные инструменты стратификации тяжести пациентов при внебольничной пневмонии, в том числе вызванной вышеуказанным возбудителем.

Все изложенное выше делает данную научно-исследовательскую работу весьма актуальной с точки зрения клинической практики.

Научная новизна исследования

Рецензируемая диссертация отличается высокой научной новизной, поскольку в исследовании детально оценен вклад коморбидной патологии и в формирование исходов, проанализирована структура полиорганной недостаточности, дана оценка влияния лечения ингаляционными антибиотиками на прогноз заболевания.

Во-первых, диссертантом впервые показана высокая частота развития острого почечного повреждения при данном типе пневмонии, что согласно высчитанному отношению шансов вносит значимый вклад в летальность наряду с септическим шоком.

Во-вторых, с целью объективной предиктивной оценки выстроена прогностическая модель, которая сочетает в себе, как бальную оценку по шкалам: АРАСНЕ II и индексу коморбидности Charlson, так и включает в себя уровень прокальцитонина на момент поступления в стационар.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования В.И. Сахарова не вызывают сомнения, поскольку полученные результаты могут позволить приблизиться к пониманию и решению актуальной научной задачи, связанной с определением места нахождения пациента в стационаре (в отделении реанимации интенсивной терапии или вне его).

Кроме того, результаты диссертационной работы могут послужить теоретической основой для разработки органопротективного алгоритма, который базируется на частоте встречаемости той или иной органной дисфункции при ТВП, вызванной *K. pneumoniae*.

Стоит отметить, что применение ингаляционной АБТ (в дополнении к системной) за счет лучшей пенетрации в очаг воспаления, позволяет более эффективно контролировать течение пневмонии. Однако, как и показано в диссертационном исследовании, без значимого влияния на летальность, что часто обусловлено сложной методологией и этическими ограничениями к рандомизации.

Анализ материала и методов исследования

Дизайн исследования представлен наглядно и соответствует поставленной цели и задачам исследования. Стоит отметить, что для проспективной группы, выбран наиболее часто встречаемый патоген при ТВП – *Streptococcus pneumoniae*. Согласно представленным микробиологическим данным, обращает на себя внимание высокая частота распространенности в исследовании бактерий с различными механизмами резистентности. Штаммы *K. pneumoniae*, выделенные у пациентов ретроспективной группы, характеризовались клинически значимыми механизмами устойчивости: бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы различных классов. Наряду с этим, были показаны данные о детекции мультирезистентных пневмококков среди пациентов контрольной группы, что также создает

трудности в подборе адекватной эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии.

Для оценки полиорганной дисфункции и определения прогноза использовались хорошо валидизированные, общепринятые шкалы. Лабораторные и микробиологические методы исследования были проведены на современном оборудовании. Респираторная поддержка и другие виды органопротекции (заместительная почечная терапия, в частности) проводилась на аппаратах экспертного класса. В работе использованы актуальные и адекватные методы статистической обработки результатов.

Оценка содержания диссертации, объем и структура работы

Рецензируемая диссертация изложена в классическом стиле на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав («обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты и обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и двух приложений. Работа написана грамотно, хорошим литературным языком и достаточно хорошо иллюстрирована – содержит 16 рисунков и 9 таблиц.

В разделе «Введение» автор раскрывает актуальность темы исследования, степень разработанности темы, формулирует цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также результаты апробации и внедрение результатов. В целом, в данном разделе представлена вся необходимая информация о работе. Цель диссертационной работы раскрыта и отвечает актуальности научного исследования. Задачи исследования адекватны цели и позволяют полностью ее раскрыть. Основных положений, выносимых на защиту – 4, все они отражают полученные в ходе исследования результаты.

В главе «Обзор литературы» подробно описаны особенности клинического течения, структуры полиорганной недостаточности и оценки

прогноза, а также отражены режимы антибактериальной терапии и определено место использования ингаляционных антибиотиков при данном типе пневмонии. Раздел написан с использованием достаточного количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных, а также иллюстрирован 2 рисунками, что способствует лучшему восприятию представленного материала.

В разделе «материалы и методы исследования» детально описаны методические подходы, использованные для решения поставленных задач.

Глава «результаты и обсуждение» хорошо изложена и обсуждена, основные результаты представлены в виде иллюстративного материала и таблиц, что значительно облегчает их восприятие. Полученные результаты соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту. После каждого раздела имеется резюме, где отражены основные аспекты работы.

В «Заключении» обобщены результаты диссертационного исследования и представлены итоги.

Выводы, сформулированные автором, обоснованы и логически вытекают из содержания работы. Помимо выводов, представлены практические рекомендации.

Список литературы составляют 184 источника, из них 39 отечественных и 145 зарубежных.

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ. Содержание автореферата полно раскрывает сущность проблемы и отражает основные положения и полученные результаты диссертации.

**Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту,
личный вклад автора**

Достоверность полученных результатов обоснована достаточным количеством пациентов в каждой группе исследования, а также тщательно подобранными корректными статистическими методами исследования. Цель

и задачи исследования сформулированы четко, что позволило автору сделать адекватные выводы, подтвержденные материалом диссертации. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, базируются на глубоком анализе литературы и оценке результатов собственного исследования.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в разработке дизайна и планировании исследования. Автор активно принимал участие в лечении проспективной группы пациентов. Также диссертантом подготовлены статьи и выступления по выполненной работе. Автор провел анализ литературных данных и самостоятельно написал диссертационную работу.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 публикации входящие в базу данных Scopus и 3 статьи в изданиях рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований.

Основные результаты исследования диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных форумах анестезиологов реаниматологов России (онлайн-участие в 2020 г., очное участие: г. Москва 2021 г. и г. Санкт-Петербург 2022 г.), а также на конкурсе молодых ученых «Мемориал Бориса Давидовича Зислина» (г. Екатеринбург, 2021 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Необходимо рассмотреть возможность внедрения разработанного автором метода оценки прогноза, который базируется на сочетании шкалы APACHE II, индекса коморбидности Charlson и уровня прокальцитонина, в практику оценки прогноза при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

При анализе диссертационной работой Сахарова Валерия Игоревича принципиальных замечаний не возникло, но появились вопросы:

1. Насколько широко используются новые научные знания, полученные диссертантом, в повседневной клинической работе и внедрены ли они в учебный процесс?

2. Какова частота встречаемости преренального острого почечного повреждения в Вашем исследовании? Все ли пациенты с почечной дисфункцией имели истинное сепсис-индуцированное повреждение почек?

3. Встречали ли Вы нежелательные лекарственные реакции при использовании ингаляционных антибиотиков?

Заключение

Диссертационная работа Сахарова Валерия Игоревича на тему «Особенности клинического течения и оценки прогноза при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*», является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне под руководством доктора медицинских наук, профессора Миронова Петра Ивановича.

Диссертационное исследование посвящено поиску прогностического инструмента при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной клебсиеллой. В диссертационной работе В.И. Сахарова показана высокая частота развития острого почечного повреждения при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в сравнении с более типичной пневмококковой пневмонией. Также оценен вклад коморбидной патологии в формирование исходов. Таким образом, по своей актуальности и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертация В.И. Сахарова полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», учрежденном Постановлением Правительства от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета ФНКЦ РР (протокол №11/2024 от «21» ноября 2024 года).

Заместитель директора
по научно-клинической деятельности
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии»
доктор медицинских наук, профессор

Петрова Марина Владимировна


(подпись)

« 11 » сентября 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Петровой Марины Владимировны ЗАВЕРЯЮ

Учёный секретарь ФНКЦ РР
к.м.н.



подпись

Лугинина Е.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
141534, Российская Федерация, Московская область, Солнечногорский район,
д. Лыткино, 777, тел. +7(495) 641-30-06, E-mail: fnkcrp@fnkcrp.ru
<https://fnkcrp.ru/>

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

в диссертационный совет 21.2.074.01 при
Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
«Уральском государственном медицинском университете»
по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
в аттестационное дело

Сахарова Валерия Игоревича

по диссертации на тему «Особенности клинического течения и оценки прогноза при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
Сокращенное наименование организации	ФНКЦ РР
Почтовый индекс, адрес организации	107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.
Веб-сайт	fnkctr.ru
Телефон	8 (495) 641-30-06
Адрес электронной почты	fnkctr@fnkctr.ru
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Гречко Андрей Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФНКЦ РР
Фамилия, имя, отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень	Гречко Андрей Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФНКЦ РР
Фамилия, имя, отчество, Ученая степень, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Петрова Марина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической деятельности ФНКЦ РР, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института РУДН
Список основных публикаций работников НИИ ОР имени В.А. Неговского ФНКЦ РР по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Старостин, Д. О., & Кузовлев, А. Н. (2022). Роль ультразвука в диагностике внебольничной пневмонии. Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», 11(4), 645-654. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-645-654 2. Фетлам, Д. Л., Чумаченко, А. Г., Данилов, А. В., Кузовлев, А. Н., Гречко, А. В., & Писарев, В. М. (2024). Эритроцитарный индекс RDW как маркер прогноза течения и исхода эмпиемы плевры, развившейся после пневмонии: проспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова, (3), 125-138. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-125-138 3. Кузовлев, А. Н., Лазарев, В. В., Шабанов, А. К., Кузьков, В. В., Китиашвили, И. З., Зыбин, К. Д., ... & Шаповалов, К. Г. (2020). Ингаляционные антибиотики в

- реаниматологии (анкетный опрос врачей-анестезиологов-реаниматологов). Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова, (3), 88-94. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-35-51>
4. Долгих, В., Золотов, А., Корпачева, О., Гречко, А., Перепелица, С., Кузовлев, А., ... & Мороз, В. (2023). Клинико-патофизиологические аспекты дыхательной недостаточности. Учебное пособие для вузов. Litres.
5. Белобородова, Н. В., Гречко, А. В., Гуркова, М. М., Зурабов, А. Ю., Зурабов, Ф. М., Кузовлев, А. Н., ... & Яковлев, А. А. (2021). Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование). Общая реаниматология, 17(6), 4-14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-4-14>
6. Фетлам, Д. Л., Чумаченко, А. Г., Вязьмина, М. Д., Мороз, М. В., Кузовлев, А. Н., & Писарев, В. М. (2024). Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. Общая реаниматология, 20(2), 14-28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-14-28>
7. Гребенчиков, О. А., & Кузовлев, А. Н. (2021). ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ СЕПСИСА. Биохимия, 86(5), 667-671. <https://doi.org/10.31857/S0320972521050043>
8. Perepelitsa, S. A., & Kuzovlev, A. N. (2021). High-Frequency Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation, 3(1), 63-73. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.04.47-53>
9. Писарев, В. М., Чумаченко, А. Г., Филев, А. Д., Ершова, Е. С., Костюк, С. В., Елицина, Е. В., & Григорьев, Е. К. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ. Патент на изобретение RU 2743453 С1 от 2020 года.
10. Fetlam, D. L., Chumachenko, A. G., Vyazmina, M. D., Moroz, V. V., Kuzovlev, A. N., & Pisarev, V. M. Prognostic Markers of Acute Suppurative Lung Disease. GENERAL REANIMATOLOGY, 14. Т. 16. № 3. С. 16-33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-16-33>
11. Микаелян, К. А., Петрова, М. В., Филимонова, Е. В., & Базанович, С. А. (2024). Номограмма для прогнозирования летальности при COVID-19-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме с применением вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 21(2), 56-63. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-56-63>

Ведущая организация подтверждает, что согласно п.24 "Положения о присуждении научных степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842:

1. соискатель ученой степени, научные руководители (научные консультанты) не работают в ведущей организации;
2. в ведущей организации не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Заместитель директора – руководитель
НИИОР им. В.А. Неговского ФНКЦ РР
д.м.н.

«17» декабря 2024 г.



А.Н. Кузовлев