

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кохно Владимира Николаевича, заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Сахарова Валерия Игоревича «Особенности клинического течения и оценки прогноза тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *klebsiella pneumoniae*», представленную к публичной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация, написанная при научном руководстве д.м.н. профессора Петра Ивановича Миронова на 109 страницах текста кегли 14 «Таймс – роман», содержит 9 таблиц, иллюстрирована 16 рисунками, дополнена 2 приложениями. Библиографический список содержит 184 источника. По теме диссертации опубликованы 6 работ, в том числе 3 публикации входящие в базу данных Scopus и 3 статьи в изданиях рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований. Работа апробирована на общероссийском уровне. Таким образом, формальные требования к кандидатским диссертациям соблюдены.

Актуальность исследования определяется следующими положениями. Несомненно, что оценка прогноза исхода тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) осложняется тем, что это заболевание, в сущности, является пульмоногенным сепсисом со схожими звеньями пато-танатогенеза и структурой синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Учитывая прямое повреждающее действие на легкие, частота развития острого респираторного дистресс-синдрома значительно больше чем при абдоминальном сепсисе, в тоже время острое почечное повреждение при тяжелой пневмонии встречается довольно редко. Ведущим патогенетическим механизмом при пневмонии, является гипоксемия, в результате чего сепсис-ассоциированная энцефалопатия формируется более часто, нежели при «хирургическом» сепсисе

В настоящее время для диагностики и построения прогноза течения сепсиса предложено множество различных шкал, наибольшую информационную ценность среди которых продемонстрировала шкала оценки тяжести органной дисфункции - SOFA (Sequential Organ Failure Assessments). Неточная оценка влияет на характер инициальной интенсивной терапии тяжелой пневмонии, зачастую удлиняет длительность госпитализации, повышая стоимость лечения и реабилитацию пострадавшего. Наиболее чувствительной шкалой для выработки показаний для направления в ОРИТ, являются: индекс тяжести пневмонии PSI (Pneumonia Severity Index) иногда определяемый как шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team).

Тяжесть клинического течения внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, обусловлено высокой распространенностью полирезистентных штаммов данного возбудителя, значимым количеством неудач при инициации эмпирической антибактериальной терапии, трудностями в подборе препаратов этиотропной терапии, а также малым количеством сведений о структуре СПОН, которое влечет за собой сложности в подборе видов и параметров органопротективных технологий. Таким образом, исследование, направленное на разработку прогноза и современных аспектов интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии, безусловно, актуально.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. На сегодняшний день не существует единого инструмента оценки прогноза при тяжелой внебольничной пневмонии. Также не доказана гетерогенность клинического течения ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* в сравнении с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной другими возбудителями. Важным аспектом исследования послужила необходимость использования индивидуального подхода интенсивной терапии, с учетом: рисков неблагоприятного исхода, особенностей структуры синдрома полиорганной недостаточности; вирулентности возбудителя и схем эмпирической и этиотропной антимикробной терапии при данном типе пневмонии.

На защиту вынесены четыре положения, представленные в виде позитивных гипотез. В положении 1 утверждается, что факторами риска развития тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae* являются наличие в структуре коморбидной патологии таких нозологий как сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. Положение 2 содержит утверждение, что структура синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в отличие от пациентов с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, характеризуется большей частотой развития почечного повреждения. В положении 3 высказывается предположение о возможности шкал прогноза состояния пациента давать прогноз течения ТВП и выделить перспективны интенсивной терапии. Положение 4 утверждает, что использование ингаляционных антибактериальных препаратов, в комбинации с системными, не позволяет улучшить исходы тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae*, но сокращает длительность инвазивной респираторной поддержки. Все представленные гипотезы достаточно обоснованы во введении, обзоре литературы и доказаны в ходе диссертационного исследования.

Выводы логично вытекают из сформулированных задач, подтверждают справедливость вынесенных на защиту гипотез. Рекомендации практически важны, прежде всего, для исследователей в области интенсивной терапии. Автор справедливо подчёркивает важность прогноза и оценки тяжести у пациентов с внебольничной пневмонией для практической медицины

критических состояний и их приоритетность по отношению к рутинным и малоинформативным диагностическим процедурам. Практически чрезвычайно важна возможность прогноза с использованием минимального количества расчётных признаков. Результаты диссертации могут и должны быть использованы в специализированных отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Достоверность результатов. Количество участников исследования (100) достаточно для утверждения о соответствии статистически значимых результатов, полученных автором, объективной истине. Тщательно исследована гипотеза о нормальности распределений учитываемых параметров в использованной выборке. Автор использовал для анализа высоковалидные критерии, достаточные для исключения ложноотрицательных результатов. Применение непараметрических критериев гарантированно отсекало возможность ошибок, как первого, так и второго рода. Убедительно доказана нелинейность изменений большинства диагностических параметров, являющаяся обоснованием концепции временных шкал. Все применённые методы анализа воспроизводимы и не содержат логических ошибок.

Новизна исследования заключается в оценке вклада коморбидной патологии в формирование исходов при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, а также построении прогностической модели основанной на шкалах тяжести, биомаркеров инфекционного процесса и индекса коморбидности. Кроме того впервые проведена оценка эффективности ингаляционной антибиотикотерапии (в дополнении к системной) при внебольничной пневмонии.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации, ход исследования и доказательства ключевых положений, вынесенных на защиту.

В ходе анализа представленной диссертации критических замечаний нет. В плане обсуждения возникли следующие вопросы.

1. Чем обусловлено включение автором в исследование пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией с указанным возбудителем?
2. Каким образом с точки зрения автора учитывается коморбидность пациента в шкалах оценки прогноза и тяжести состояния SOFA и др?

Перечисленные замечания требуют ответов соискателя в порядке научной дискуссии, не являются принципиальными, не умаляют очевидной ценности представленного научного труда.

Заключение. Диссертация Сахарова Валерия Игоревича «Особенности клинического течения и оценки прогноза тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *klebsiella pneumoniae*» по специальности 3.1.12 - Анестезиология и реаниматология, представленная к публичной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченным, оригинальным научно-квалификационным исследованием, совокупность теоретических и практических положений которого может

рассматриваться как решение важной научно-практической задачи. Полученные автором результаты содержат новое решение задачи прогнозирования тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *klebsiella pneumoniae*.

Таким образом, рассматриваемая диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, в редакции Постановления Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сахаров Валерий Игоревич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

Доктор медицинских наук
профессор, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии лечебного факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Адрес: 630091, Сибирский федеральный округ,
Новосибирская обл., г. Новосибирск,
Красный проспект, 52;
Телефон: +7 (383) 222-32-04;
E-mail: rector@ngmu.ru;
Официальный сайт: <http://www.ngmu.ru>.

Владимир Николаевич Кохно



Сведения об официальном оппоненте

По диссертации Сахарова Валерия Игоревича на тему «Особенности клинического течения и оценки прогноза тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *klebsiella pneumoniae*», представленную к публичной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Фамилия, имя, отчество	Кохно Владимир Николаевич
Год рождения, гражданство	1957, Россия
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	доктор медицинских наук, 14.00.37 Анестезиология и реаниматология
Ученое звание	профессор
Основное место работы	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес	630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Наименование подразделения	Кафедра анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета
Должность	Заведующий кафедрой
Телефон (оппонента)	8 903 901 1222
e-mail (оппонента)	kair2007@mail.ru
Перечень опубликованных работ по специальности оппонируемой диссертации	
<p>1. Вейлер Р. В., Трембач Н.В., Мусаева Т.С., Магомедов М.А., Попов А.С., Фишер В.В., Хороненко В.Э., Грицан А.И., Дунц П.В., Баялиева А.Ж., Овезов А.М., Лебединский К.М., Мартынов Д.В., Спасова А.П., Стадлер В.В., Левит Д.А., Шаповалов К.Г., Кохно В.Н., Заболотских И.Б. Модель прогнозирования послеоперационной пневмонии в абдоминальной хирургии: результаты наблюдательного многоцентрового исследования // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова, 2023.- №4.- С.43-59.</p> <p>2. Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Магомедов М.А., Попов А.С., Малышев Ю.П., Дмитриев А.А., Григорьев Е.В., Фишер В.В., Хороненко В.Э., Кохно В.Н. и др. Структура и частота сопутствующих заболеваний и связанных с ними послеоперационных осложнений: национальное наблюдательное многоцентровое исследование STOPRISK // Вестник интенсивной терапии им.А.И.Салтанова. 2023;3:43–57.</p>	

З.Бударова К.В., Шмаков А.Н., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н.
Объективизация прогноза исходов послеоперационного периода в абдоминальной
хирургии новорождённых // Вестник интенсивной терапии, №3, 2019, с. 65-68

«26» ноября 2024 г.

личная подпись



И.О. Фамилия

В.И. Кохно

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Григорьева Евгения Валерьевича о научно-практической ценности диссертационной работы Сахарова Валерия Игоревича «Особенности клинического течения и оценки прогноза тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология

Актуальность исследования

Последнее десятилетие характеризуется значительным ростом заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП). Тяжелая ВП как наиболее сложная форма классической пневмонии по своей сути имеет характер сепсиса, то есть сопровождается выраженной острой дыхательной недостаточностью, проявлениями прямого ОРДС, развитием ПОН, что также носит фатальный характер у пациентов с коморбидностью и индуцированной иммуносупрессией. Проблемой у данных пациентов и вообще проблемой отделений реанимации конечно же является и рост устойчивости к антибактериальным препаратам у внебольничных изолятов в силу формирования механизмов резистентности. *Klebsiella pneumoniae* входит в состав пятерки ESKAPE возбудителей, сложности в терапии инфекций, вызываемых данным микроорганизмом становятся важным вызовом для службы анестезиологии и реаниматологии. Оценка прогноза исхода ВП является крайне важным инструментом для выбора правильного и успешного лечения критических пациентов. Автор также поднимает в диссертации проблему ингаляционных антибиотиков как одного из вариантов дополнения классической терапии для радикального улучшения ситуации с пульмогенным сепсисом. Цель исследования состоит в оптимизации подходов к оценке исходов и выявить особенности клинического течения у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов основывается на достаточном количестве участников исследования, репрезентативности выборки включенных в статистический анализ показателей, сопоставимости исследуемых групп, применении современных методов обследования и обработке полученных результатов непараметрическими методами статистического анализа.

Выводы, сформулированные в диссертации, полностью отражают полученные автором результаты.

Работу отличает правильно спланированный дизайн, методология научного поиска, доказательность и убедительность клинических исследований. Были использованы адекватные методики сбора первичной информации и ее обработки. Применены современные методы анализа и обработки статистических данных, что способствовало повышению степени

достоверности результатов исследования. Результаты проведенного исследования соответствуют существующим положениям, выводы сопоставлены с данными других исследователей.

Показателем актуальности и новизны работы являются 8 научных работ и статей, опубликованных автором в рейтинговых рецензируемых журналах.

Достоверность и новизна полученных автором результатов

Диссертант впервые установил факторы риска развития тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae*: коморбидная патология в виде хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. При сопоставлении между группами пациентов с различными возбудителями автор получил, что структура полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в отличие от пациентов с ВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, характеризуется большей частотой развития острого почечного повреждения. Диссертантом выявлено увеличение прогностической ценности шкалы APACHE II в сочетании с биомаркерами инфекционного процесса – прежде всего прокальцитонинем и индексом коморбидности, в результате чего выстроена прогностическая модель. Использование ингаляционных антибактериальных препаратов, в комбинации с системными, не позволяет улучшить исходы тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae*, но сокращает длительность инвазивной респираторной поддержки, что носит явный положительный характер в отношении косвенных суррогатных критериев оценки эффективности.

В ходе рассмотрения работы возник ряд вопросов, которые носят дискуссионный характер:

1. Набор больных в двух центрах разных городов и разной экологии и социальной характеристики. Насколько это оправдано с точки зрения возможных отличий особенностей внебольничных условий?
2. Сопоставление ингаляционных антибиотиков и традиционных антибиотиков - рандомизированное исследование?

Заключение

Диссертационная работа Сахарова Валерия Игоревича «Особенности клинического течения и оценки прогноза тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиологии и реаниматология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – оптимизация подходов к оценке исходов и выявлению особенности клинического течения у пациентов с тяжелой внебольничной

пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Работа Сахарова Валерия Игоревича по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 в редакции 16.10.2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии федерального
государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
профессор, доктор медицинских наук

Григорьев
Евгений Валерьевич

Подпись д.м.н., профессора Григорьева Е.В. заверяю:

Подпись заверяю:



Специалист по кадрам

М. П. Коселева

25 ноября 2024 года

Сведения об официальном оппоненте

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

Фамилия, имя, отчество	Григорьев Евгений Валерьевич
Год рождения, гражданство	1973, Российская Федерация
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	Доктор медицинских наук (14.01.20 - Анестезиология и реаниматология, 14.03.03 - Патологическая физиология (медицинские науки))
Ученое звание	Профессор
Основное место работы	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Адрес	650000, Российская Федерация, Кемеровская область – Кузбасс, г. Кемерово, улица Ворошилова, дом 22а
Наименование подразделения	Кафедра анестезиологии и реаниматологии
Должность	Заведующий кафедрой
Телефон (оппонента)	83842643308
e-mail (оппонента)	grigoriev@hotmail.com
Перечень опубликованных работ по специальности оппонируемой диссертации	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Khutornaya M.V., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Asanov M.A., Ponasenko A.V., Grigoriev E.V. TREM-1 as a marker of multiple organ failure in cardiac surgery. Immunological Investigations. 2023. Т. 52. № 5. С. 583-597. 2. Хуторная М.В., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю., Асанов М.А., Понасенко А.В., Григорьев Е.В. Роль растворимой формы триггерного рецептора (STREM-1) в патогенезе полиорганной недостаточности после кардиохирургических вмешательств. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2023. № 1. С. 26-32. 3. Ханова М.Ю., Матвеева В.Г., Антонова Л.В., Григорьев Е.В. Роль регуляторных Т-клеток в системном воспалительном ответе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9. № 2. С. 82-90. 4. Ханова М.Ю., Григорьев Е.В. Роль рецепторов PD-1 И PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадьювантной терапии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23. № 3. С. 76-83. 5. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 1. С. 18-29. 	

Предварительно ознакомившись с диссертацией и публикациями соискателя Сахарова Валерия Игоревича по теме «Особенности клинического течения и оценки прогноза тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, даю согласие выступить на защите диссертации в качестве официального оппонента.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом

Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 23 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 4.12 приказа Минобрнауки России от 09.01.2020 № 1 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Не являюсь членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Не являюсь соавтором соискателя по опубликованным работам по теме диссертации.

25 ноября 2024



Е. В. Григорьев

Е. В. Григорьев

Подпись заверяю:

Специалист по кадрам
Н. М. Р. Кошурникова