

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Приволжский федеральный медицинский  
исследовательский центр»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук,  
Карякин Николай Николаевич



«16» 11 2016

### ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Крыжановской Ольги Андреевны «Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Представленная диссертационная работа Крыжановской Ольги Андреевны посвящена изучению актуальных грам-отрицательных возбудителей инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Определение чувствительности к антибиотикам и выявление механизмов устойчивости к основным группам антимикробных препаратов создают теоретическую базу для практических мероприятий по мониторингу и

контролю за распространенностью возбудителей внутрибольничных инфекций и их резистентностью к антибиотикам.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются одной из актуальных проблем современной медицины. Около 20% всех внутрибольничных инфекций приходится на долю пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Такие инфекции приводят к осложнениям и повышению риска смертельного исхода.

Среди возбудителей госпитальных инфекций наибольшее значение имеют грамотрицательные микроорганизмы *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae (в частности, *Klebsiella pneumoniae*), характеризующиеся высоким уровнем приобретенной резистентности. За последнее время уровень резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам вырос, в частности, к карбапенемам, что вызывает особую тревогу в мировом сообществе, т.к. данная группа является «резервной». В литературе мало данных по ситуации в детских учреждениях. В связи с ограниченностью выбора антибиотика для лечения, данная группа пациентов является особенно уязвимой при появлении резистентных форм.

Одним из наиболее актуальных механизмов приобретения антибактериальной устойчивости к карбапенемам является выработка карбапенемаз. Знания о циркулирующей группе ферментов и их частоте встречаемости в конкретном стационаре и регионе дают возможность улучшить антибактериальную терапию для предотвращения распространения резистентных форм данных микроорганизмов.

Автор диссертации решает эти вопросы, ставя цель определить профиль чувствительности к различным группам антибиотиков у штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также раскрыть механизмы устойчивости к карбапенемам для улучшения эмпирической антимикробной терапии. Таким образом, работа Крыжановской О.А. в данном направлении, несомненно, является актуальной и значимой.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Новизна работы определяется применением современных методов лабораторной диагностики и оригинальностью полученных результатов.

С помощью применения молекулярно-генетических технологий удалось определить не только генетическую природу резистентности изучаемых штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, но и показать генетическое разнообразие циркулирующих штаммов *Acinetobacter baumannii* с помощью метода мультилокусного сиквенс-типирования. С использованием этого метода удалось описать 6 новых сиквенс-типов, которые были депонированы в общую базу данных.

Также научной новизной результатов, полученных О.А. Крыжановской, является характеристика микробиоты у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Получены данные о частоте выделения грамотрицательных микроорганизмов как в клинически значимых локусах, так и в локусах мониторинга. Также был изучен профиль резистентности штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, при этом автором были выявлены ведущие механизмы резистентности к карбапенемам; продукция карбапенемаз и эффлюкс-активность.

В целом, используемые материалы, примененные методы исследований, объем проведенных экспериментов позволяют выполнить поставленные в работе цели и задачи. Выводы обоснованы, и вытекают из результатов проведенных исследований. Таким образом, диссертационная работа Крыжановской О.А. соответствует критериям новизны.

#### **Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Крыжановской О.А. выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ, утвержденного Ученым Советом ФГАУ "НЦЗД" Минздрава России, по направлениям Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы, раздел «Проблемы охраны здоровья матери и ребенка», тема «Совершенствование технологий, разработка и внедрение новых методов молекулярной микробиологии» регистрационный № 01201351617.

#### **Значимость для науки и практики данных, полученных автором диссертации.**

Диссертационная работа Крыжановской О.А., несомненно, имеет практическую значимость.

Новые данные о частоте встречаемости грамтрицательных возбудителей таких, как *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, дают возможность сформировать представления о современном микробиологическом пейзаже микробиоты у детей, и определение уровня резистентности к основным группам антибиотиков наравне с выявлением механизмов устойчивости будут полезны при разработке и совершенствовании протоколов антибактериальной терапии, а также расширении противоэпидемических мер с целью преодоления резистентности в рамках стационара и региона. Использование метода мультилокусного секвенирования позволили сформировать представление о клональности и гетерогенности изолятов *Acinetobacter baumannii*.

Автором был создан банк ДНК клинических штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также база данных, содержащая характеристики исследуемых штаммов, которые могут служить основой для дальнейшего мониторинга возбудителей внутрибольничной инфекции. Диссертантом были депонированы 6 новых сиквенс-типов *Acinetobacter baumannii* в общую базу данных.

Диссертационная работа основана на большом объеме данных и современных микробиологических, молекулярно-генетических и статистических методов с привлечением международных баз данных. В связи с этим, достоверность результатов исследования не вызывает сомнения.

Диссертантом опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях. Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на 5 Всероссийских научно-практических конференциях различного уровня.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Научные положения, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в качестве учебного материала на лекциях и занятиях для врачей бактериологов и клинических специальностей, проходящих переподготовку по специальности.

Результаты проведенного микробиологического и молекулярно-генетического скрининга возбудителей внутрибольничной инфекции должны учитываться при проведении эмпирической и этиотропной

антибактериальной терапии в стационарах и лечебно-профилактических детских учреждениях.

Полученные автором результаты должны быть внедрены в работу бактериологических лабораторий, проводящих диагностические исследования микробиоты у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Данные об устойчивости к антимикробным препаратам штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* должны учитывать эпидемиологи и клинические фармакологи стационара при составлении протоколов назначения антибактериальной терапии.

Полученные данные о молекулярно-генетической природе резистентности и генетическом разнообразии возбудителей внутрибольничной инфекции (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*) рекомендуется использовать для дальнейшего мониторинга циркулирующих изолятов.

Тема диссертации, основные положения и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют специальности 03.02.03 – микробиология.

Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Результаты исследований Крыжановской О.А. обсуждены и отзыв одсбрен на Ученом Совете ФГБУ "ПФМИЦ" Минздрава России (Протокол №11 от 16 ноября 2016 г.)

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Крыжановской Ольги Андреевны на тему «Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии» является законченной научно-квалифицированной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Маянского Николая Андреевича, содержащей новое решение актуальной научной задачи - выявления резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, в т.ч. карбапенемам, у возбудителей внутрибольничных инфекций с помощью молекулярно-генетических методов.

Диссертационная работа Крыжановской Ольги Андреевны «Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п.9 Положения « О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года с изменениями Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, а ее автор, Крыжановская Ольга Андреевна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03-микробиология.

Ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(603155 Россия, Нижний Новгород,

Верхне-Волжская набережная, 18,

телефон: (831) 436-01-60; факс: (831) 436-05-91, [info@nniito.ru](mailto:info@nniito.ru)),

Доктор медицинских наук



Гординская Наталья Александровна

19.11.2016

Подпись Гординской Натальи Александровны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России

Кандидат медицинских наук



Галова Елена Анатольевна