

Заключение комиссии Диссертационного Совета Д 208.046.01 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской 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» по специальности 03.02.03. – микробиология

Научный руководитель:

Маянский Николай Андреевич - Заведующий лабораторным отделом Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор РАН.

Диссертационная работа Крыжановской О.А. соответствует специальности 03.02.03 – микробиология (медицинские науки).

Работа посвящена определению профиля чувствительности к различным группам антибиотиков у штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, выделенных у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также раскрытию механизмов устойчивости к карбапенемам для улучшения эмпирической антимикробной терапии. В ходе проведенного исследования установлено, что в структуре микробиоты у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии преобладают грамотрицательные возбудители; распространенность *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* составляет 14%, 24% и 41%, соответственно. Показано, что большинство (66-83%) изученных изолятов *A. baumannii* устойчивы к основным группам антимикробных препаратов, включая карбапенемы; среди *P. aeruginosa* широко распространены изоляты, нечувствительные к цефалоспорином (51-58%) и карбапенемам (54-58%); у *K. pneumoniae* устойчивость к цефалоспорином составила 82-86%, к карбапенемам – 26-27%. Наибольшую чувствительность изученные возбудители сохраняют к колистину: доля колистин-резистентных *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* составляет 2%, 1% и 19%, соответственно. Крыжановской О.А. было установлено, что у нечувствительных к карбапенемам *A. baumannii* ведущим механизмом устойчивости является наличие карбапенемазы OXA-40, которая встречается у 97% штаммов; карбапенем-нечувствительные *A. baumannii* относятся к двум глобальным клональным комплексам 92 и 944. Автором показано, что карбапенем-нечувствительные штаммы *P. aeruginosa* обладают металло-β-лактамазной активностью (70% изолятов), которая в 93% случаев обусловлена наличием карбапенемазы из группы VIM, и осуществляют эффлюкс меропенема (53% изолятов). Автором выявлено, что устойчивость к карбапенемам у штаммов *K. pneumoniae* ассоциируется с карбапенемазой OXA-48 в 89% случаев; 68% карбапенем-нечувствительных изолятов этого возбудителя являются носителями комбинации генов трех детерминант резистентности *bla_{OXA-48}*, *bla_{CTX-M}*, *bla_{TEM}*.

Теоретической значимостью работы является то, что полученные новые данные о частоте встречаемости *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* расширяют представления о современном разнообразии микробиоты у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Полученные результаты о сиквенс-типах *A. baumannii* формируют представления о клональной структуре нозокомиальных штаммов и их генетической гетерогенности, а также обосновывают необходимость определения молекулярно-генетической природы устойчивости. Результаты исследования устойчивости к антимикробным препаратам позволили выявить ключевые механизмы резистентности у штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии, к карбапенемам.

Практическая значимость заключается в том, что методические подходы для выявления антибиотикорезистентных штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с применением фенотипических (выявление эффлюкс-активности) и молекулярно-

генетических (полимеразная цепная реакция) исследований могут быть использованы при проведении мониторинга механизмов устойчивости микробиоты у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также при разработке практических рекомендаций по его осуществлению. Сформированный банк ДНК клинических штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также компьютерная база данных, содержащая информацию о локусе выделения, профиле чувствительности к антимикробным препаратам, механизмах резистентности и принадлежности к сиквенс-типам, могут быть использованы в дальнейшей работе по изучению механизмов резистентности и клонового разнообразия возбудителей внутрибольничной инфекции.

Результаты исследований и разработок внедрены в научно-исследовательскую работу лаборатории микробиологии и лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, а также используются в качестве учебного материала на лекциях и занятиях для курсантов, проходящих обучение на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по программам повышения квалификации по специальности «педиатрия» (акты внедрения от 29.08.2016 и 30.08.2016).

Работа выполнена с применением современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Представленные результаты являются достоверными, так как был проведен достаточный объем исследований. Научные положения и выводы, сформулированные Крыжановской О.А., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03. – микробиология.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на XVII Конгрессе педиатров России, Москва, 2014; на XVI, XVII Международных конгрессах по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, Москва, 2014, 2015; на 26-ом Европейском конгрессах по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ECCMID), Амстердам, 2016; XIX Кашкинские чтения, Санкт-Петербург, 2016.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 6 – в материалах конференций.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета. В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

Попов Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология; 03.02.03 – микробиология), заведующий лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии, Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Черненко Татьяна Витальевна – кандидат медицинских наук (14.00.25 – клиническая фармакология), заведующая научной лабораторией клинической микробиологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Согласие оппонентов и ведущей организации имеются.

Заключение: комиссия диссертационного совета рекомендует диссертацию 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» по специальности 03.02.03. – микробиология к приему к защите.

Заключение подготовили члены Диссертационного совета:

Председатель:

Главный научный сотрудник лаборатории
клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
Доктор биологических наук

А.В. Алёшкин

Члены комиссии:

Главный научный сотрудник отдела
медицинской биотехнологии
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
Доктор биологических наук

В.М. Лахтин

Руководитель лаборатории
диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
Доктор медицинских наук, доцент

О.Ю. Борисова