

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор ФГАОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
профессор, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук



А.А. Свистунов

20 ___ г.

23.10.23

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры госпитальной терапии №2
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет).

Диссертация «Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных
пациентов с COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук выполнена на кафедре госпитальной терапии №2 Института клинической
медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на базе
Городской Клинической Больницы имени С.С. Юдина г. Москвы.

Стрелкова Дарья Александровна, 1995 года рождения, гражданство
Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2019 году по
специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1762/АЭ от 5 сентября 2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Рачина Светлана Александровна, доктор медицинских наук, заведующий кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Стрелковой Д.А. на тему: «Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Методы данного исследования полностью соответствуют заявленным целям и задачам работы. Текст диссертации логично выстроен и дает возможность увидеть полноту апробации результатов исследования. Научная новизна и практическая значимость приведенных результатов, а также количество научных публикаций и

публичных выступлений по избранной тематике, свидетельствует о высокой научной ценности данного диссертационного исследования.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала международный кризис в области здравоохранения, унеся почти 7 миллионов человеческих жизней. Вирус SARS-CoV-2 воздействует на разные органы и системы, но ключевое значение в течении болезни и прогнозе связано с поражением бронхолегочной системы и развитием поражения легких.

Согласно имеющимся данным, бактериальная ко-инфекция у пациентов с COVID-19 встречается реже, чем во время предыдущих вирусных пандемий. В то же время анализ текущей практики свидетельствует о высокой частоте назначения антибактериальных препаратов пациентам с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2.

Значимой проблемой терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 является развитие нозокомиальных бактериальных и грибковых инфекций, особенно в случаях тяжелого и крайне тяжелого течения и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, вплоть до таких тяжелых вариантов, как бактериемия/фунгемия и сепсис.

В литературе описано, что SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, может усиливать колонизацию и стимулировать адгезию бактерий к клеткам макроорганизма. Нарушение функции дыхательных путей, сопровождаемое деструкцией клеток и тканей, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 в сочетании с бактериальной инфекцией, могут способствовать системной диссеминации вируса и/или бактериальных патогенов, резко увеличивая риск бактериемии и сепсиса. На молекулярном уровне это осуществляется за счет угнетения вирусными протеинами синтеза интерферонов I типа.

Отдельно следует отметить воздействие терапии COVID-19 на риск развития нозокомиальных инфекций. Исследования о влиянии глюкокортикоидов на частоту суперинфекций немногочисленны и противоречивы. В одних работах отмечается возрастание их частоты, а в других

отсутствие подобного эффекта. В обзоре, изучавшем воздействие антиинтерлейкиновых препаратов на частоту развития суперинфекций при COVID-19 получены противоречивые результаты, так, например, для тоцилизумаба в 9 исследованиях разницы в частоте суперинфекций выявлено не было, а в 14 сообщалось о возрастании риска суперинфекций от 9 до 63%. В российском мета-анализе 19 исследований увеличения риска развития инфекционных осложнений на фоне приема антиинтерлейкиновых препаратов получено не было. Следует отметить, что в большинстве стран при лечении COVID-19 используются меньшие дозы глюкокортикоидов, а блокаторы интерлейкинов рекомендуются к применению у пациентов с более тяжелыми вариантами течения COVID-19, чем в России.

Нозокомиальная инфекция кровотока – один из наиболее тяжелых вариантов суперинфекций. Инфекции кровотока при COVID-19 ассоциированы с увеличением частоты интубаций, более длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и более высокой летальностью. Факторы риска развития инфекций кровотока при COVID-19 отличаются по данным разных исследований и требуют дальнейшего изучения.

- Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор лично провел анализ литературных источников по обозначенной проблеме, постановка цели и задач, разработка дизайна исследования произведены с участием автора диссертационной работы. Основной объем работы по включению пациентов в проспективный этап исследования, разработка базы данных для ретроспективного этапа исследования и координация ее заполнения производились автором. Автором также лично произведены статистическая обработка данных для проспективного этапа, анализ данных и написание публикаций по теме исследования.

- Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана работа по научному и клиническому обследованию 66 (в проспективной части) и 470 (в ретроспективной части)

госпитализированных пациентов с COVID-19. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с новой коронавирусной инфекцией. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация: индивидуальные регистрационные карты пациентов и копии выписных эпикризов пациентов, проходивших лечение в Городской клинической больнице имени С.С. Юдина (66 в проспективной части исследования и 470 в ретроспективной части исследования), информированные согласия пациентов (66 в проспективной части исследования), компьютерные базы данных, выполненные в программе Excel.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В проспективном исследовании с использованием молекулярных методов исследования (ПЦР в реальном времени), культуральной диагностики, экспресс-тестов на антигенурию *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila* выполнена оценка распространенности ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Изучены частота и структура возбудителей инфекций кровотока в популяции больных COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ и получавших иммуносупрессивную терапию.

На основании анализа факторов риска разработана прогностическая модель развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные данные о низкой распространенности ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 подтверждают отсутствие необходимости в рутинном назначении антибактериальных препаратов в ранние сроки госпитализации.

Так как некоторые из факторов риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в ОРИТ могут поддаваться модификации, устранение или смягчение подобных факторов может способствовать более благоприятному исходу в данной группе пациентов.

Разработанная модель развития инфекций кровотока позволит надежнее прогнозировать риск данного осложнения у пациентов с COVID-19 в ОРИТ.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В данном диссертационном исследовании показана низкая частота вирусных и бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, что согласуется с международными данными и позволяет ограничить рутинное назначение антибактериальных препаратов данной категории пациентов.

Также в данном диссертационном исследовании изучены факторы риска развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, что может способствовать их коррекции. Разработана прогностическая модель развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, использование которой в клинической практике позволяет выявить пациентов высокого риска данного осложнения.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Положения диссертационной работы активно используются в работе реанимационных и терапевтического отделений Городской клинической больницы имени С.С. Юдина г. Москвы, а также при преподавании дисциплины «Госпитальная терапия» на кафедре госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Стрелковой Дарьи Александровны на тему «Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19» внедрены в

учебный процесс кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 283 от 27.07.2023.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс ГБУЗ "ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ". Акт № 02-3296/23 от 05.08.2023.

- Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить клиническое исследование в рамках диссертационной работы «Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19». Выписка из протокола № 09-23 от 18.05.2023.

- Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности:

1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.

2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.

3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.

- Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 2 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, В. Г. Кулешов [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 274-282.
2. Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования / О. В. Шадрикова, С. А. Рачина, Д. А. Стрелкова [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2023. – Т. 24. – № 4. – С. 295-302.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Identification of risk factors and development of a predictive model for bloodstream infection in intensive care unit COVID-19 patients / D. Strelkova, S. Rachina, L. Fedina [et al.] // **The Journal of hospital infection.** – 2023. – Vol. 139. – P. 150-157. [Scopus]
2. Co-Infection in COVID-19 Pneumonia: Discussion Continues / D. Strelkova, S. Rachina, A. Klimenko [et al.] // **Infection & chemotherapy.** – 2022. – Vol. 54. – № 4. – P. 792-796. [Scopus]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Бактериемии у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова [и др.]. – Текст: электронный // XXIV международный конгресс MAKMAX по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – 2022. – С. 38. – URL: <https://www.antibiotic.ru/events/archive/24-congress-iacmac/#tabs-tezisy1> (дата обращения: 11.09.2023).
2. Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia in a non-ventilated patient with COVID-19 / D. A. Strelkova, S. A. Ratchina, E. V Antonova [et al.]. – Text: electronic // 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2021. – URL: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bfrom%5D=0&search%5Bquery%5D=P2443&search%5Bdate%5D=#results> (date accessed: 11.09.2023).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. 32 Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям 23-26 апреля 2022 (Лиссабон, Португалия)
2. Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022» 27-28 апреля 2022 года (Москва, Россия)
3. XXIV международный конгресс Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 25–27 мая 2022 года (Москва, Россия)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

утверженного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Стрелковой Дарьи Александровны «Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 8 сентября 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры
госпитальной терапии №2
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Л.И. Дворецкий