

## УТВЕРЖДАЮ

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

А.А. Свистунов



20 23 г.

## 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 «Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов» 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).

Кулешов Владимир Геннадьевич, гражданство Российская Федерация, 1987 года рождения, в 2010 году окончил Белорусский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации, с 2022 года являлся соискателем кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1764/Аэ от 11 сентября 2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2020 года работает заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №9 в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научный руководитель:**

Рачина Светлана Александровна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой 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 «Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

**• Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кулешова В.Г. на тему: «Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям,

предъявляемым к кандидатским диссертациям. Используемые в данном исследовании методы являются адекватными поставленным цели и задачам. Содержание диссертации организовано последовательно, позволяет полностью ознакомиться с результатами 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 инфекции SARS-CoV-2, унесшая жизни более 6 миллионов человек, явилась крупнейшим медицинским кризисом XXI века. Выполненные к настоящему времени исследования свидетельствуют о низкой частоте бактериальных ко-инфекций при COVID-19 по сравнению с гриппом. Соответственно, рутинное назначение антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19, по крайней мере, в ранние сроки госпитализации, нецелесообразно.

В свою очередь, нозокомиальные инфекции рассматриваются как значимое осложнение COVID-19 у госпитализированных больных, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Частота нозокомиальных инфекций в ОРИТ у пациентов с COVID-19 варьируется от 15 до 46%. Ведущее место в их структуре занимают инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), в частности, пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Факторами риска развития нозокомиальных инфекций при COVID-19 помимо ИВЛ является иммуносупрессивная терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунобиологическая терапия.

Состав возбудителей нозокомиальных инфекций и их резистентность к антибактериальным препаратам у пациентов с COVID-19 по данным некоторых исследователей соответствует профилю циркулировавших в конкретном стационаре/отделении изолятов. Это повышает актуальность микробиологического мониторинга за пациентами с COVID-19 и высоким

риском нозокомиальных инфекций ввиду возможности более раннего назначения адекватной антибактериальной терапии. Следует отметить, что ключевыми возбудителями нозокомиальной пневмонии выступают энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Исследователи отмечают широкое применение антибиотиков среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, по данным метаанализа частота назначения антибактериальных препаратов варьировалась от 58% в развитых до 89% - в развивающихся странах. Следует учитывать, что частота назначения и стратегия выбора системных антимикробных препаратов варьирует в разных странах, что предполагает необходимость локальных исследований практики назначения данного класса препаратов с оценкой обоснованности применения и рациональности их выбора.

#### **• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Лично автором был проведен поиск и анализ источников для литературного обзора. Выбор цели и задач, формулирование дизайна исследования производилось совместно автором и научным руководителем исследования. Включение пациентов и формирование базы данных в части исследования, посвященной микробиологическому мониторингу, и координация включения пациентов в центрах в части исследования, посвященной практике назначения антимикробных препаратов, проводились лично автором. Статистический анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных выступлений выполнены лично автором.

#### **• Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана работа по научному и клиническому обследованию 82 пациентов в части исследования «Мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ» и 119 пациентов в части исследования «Изучение практики применения антимикробных препаратов при лечении COVID-19 в ОРИТ российских стационаров по методологии Global PPS» пациентов с COVID-19, проходящих



лечение в ОРИТ. 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 (82 в части исследования «Мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ» и 119 в части исследования «Изучение практики применения антимикробных препаратов при лечении COVID-19 в ОРИТ российских стационаров по методологии Global PPS»), компьютерные базы данных, выполненные в программе Excel.

#### **• Научная новизна результатов проведенных исследований**

В данном проспективном исследовании проведены клиничко-микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 с целью получения данных о сроках колонизации нижних дыхательных путей потенциально патогенными бактериальными возбудителями, оценки их чувствительности к антибиотикам фенотипическими и молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени), определение клинической значимости выявленных возбудителей с регистрацией суперинфекций.

В субпопуляции пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 и потребностью в ИВЛ определена частота развития инвазивного аспергиллеза.

В рамках многоцентрового исследования проанализирована частота, структура назначавшихся системных антимикробных препаратов в ОРИТ у пациентов с COVID-19, оценена обоснованность их назначения и адекватность выбора с точки зрения следования индикаторам качества.

### **• Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные данные о частоте, сроках развития, структуре возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ подтверждают необходимость микробиологического мониторинга в этой популяции пациентов, а также позволяют оптимизировать выбор антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии бактериальных и грибковых инфекций.

Анализ практики назначений антимикробных препаратов пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ позволяет выявить основные ошибки данных назначений и скорректировать их в будущей практике.

### **• Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В данном диссертационном исследовании проведен тщательный мониторинг пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, на предмет развития нозокомиальных суперинфекций и колонизации нижних дыхательных путей, с помощью культурального и молекулярно-генетического обследования. Получены данные о сроках колонизации нижних дыхательных путей и составе микроорганизмов, что может быть использовано при принятии решения о проведении эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии.

Также проанализированы назначения антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 в ОРИТ, на основании полученных данных выявлены основные ошибки назначений, которых следует избегать в будущем.

### **• 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

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кулешова Владимира Геннадьевича на тему «Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов» 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 № 284 от 27.07.2023.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс ГБУЗ "ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ". Акт № 02-3295/23 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 «Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов». Выписка из протокола № 09-23 от 18.05.2023.

**• Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Направления исследований, пунктам:

18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний.

20. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

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

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научные статьи 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; 1 статья 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. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021 / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов, **В. Г. Кулешов** [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 150-158.

3. Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования / О. В. Шадринова, С. А. Рачина, Д. А. Стрелкова, К.А. Панчишина, Д.А. Гусев, М.А. Вашукова, С.Г. Мещанинова, А.А. Завражнов, М.С. Митичкин, А.Г. Мамонов, С.Н. Хостелиди, О.П. Козлова, В. Г. Гусаров, М.Н. Замятин, Н.В. Ловцевич, **В. Г. Кулешов** [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2022. – 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, A Vlasenko, M Tetevina, D Drogashevskaya, M Chesnokova, V **Kuleshov** [et al.] // **Journal of Hospital Infection**. – 2023. – Vol. 139. – P. 150-157.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Частота инвазивного аспергиллеза легких у взрослых с крайне тяжелым течением COVID-19 / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова, **В. Г. Кулешов** [и др.] // XXXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. – 2022. – С. 71.
2. Бактериемии у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова, **В. Г. Кулешов** [и др.] // Тезисы XXIV международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – 2022. – С. 38.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022», 27-28 апреля 2022 года (Москва, Россия)
2. XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 18–21 октября 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), утвержденного 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 Кулешова Владимира Геннадьевича «Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

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 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 12 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)



С.В. Яковлев