

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Суворовой Маргариты Петровны на диссертационную работу Шмелькова Ильи Юрьевича «Диагностика и лечение грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология и 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов не всегда является признаком инфекции и, как правило, не требует назначения антимикробной или антифунгальной терапии. Данное утверждение нашло отражение в Евразийских клинических рекомендациях «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике», 2016 г, в российских национальных рекомендациях «Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России», 2012 г., Программе СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи, 2018 г., а также в ряде Европейских, Американских и других национальных клинических рекомендаций последних лет. Риск развития инвазивного микоза на фоне применения антимикробных препаратов у пациентов без специфических факторов риска (нейтропения на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток и органов и др.) невысок, в связи с чем рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. Но в случае развития инвазивной грибковой инфекции у данной категории больных, риск летальности значительно высок, особенно при несвоевременно начатом лечении и неадекватном дозировании противогрибковых средств. Для иммуносупрессивных пациентов, больных, находящихся в ОРИТ в госпитальной практике разработаны критерии оценки

рисков инвазивного кандидоза, показания и схемы дозирования антифунгальной терапии.

В амбулаторной практике выделение грибов из нестерильных локусов без клинических симптомов не является показанием для назначения антимикотиков. Риск развития местного кандидоза при лечении антибактериальными препаратами бактериальных инфекций, в том числе, мочевых путей, не превышает 5% и, как правило, эта ситуация разрешается приемом одной дозы флуконазола 150 мг.

Однако, в эпоху повсеместного использования антимикробных препаратов, увеличения количества инвазивных вмешательств, роста резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, распространением во внебольничных условиях инфекций, ранее считавшихся нозокомиальными и условно-патогенными, частота встречаемости инфекций, вызванных грибами, оценка их клинической значимости и вопросы лечения остаются достаточно актуальными.

Достоверность и новизна результатов диссертации

В данной научной работе соискатель впервые поднимает тему оценки клинической значимости, диагностики, этиологии и схем лечения подтвержденных грибковых инфекций мочевыводящих путей в амбулаторной практике у четырех категорий пациентов без иммуносупрессии, имеющих риск развития грибковых инфекций, связанных с инвазивными вмешательствами на мочевых путях, предшествующей антимикробной терапией, нарушением уродинамики, больных сахарным диабетом второго типа.

Результаты, полученные в исследовании, подтверждают возрастающую роль грибов, не относящихся к *Candida albicans*, как это считалось ранее. Частота выделения *Candida albicans* снизилась с более 50% до 37%. Результаты, полученные в данном исследовании, подтверждают, что у больных без иммуносупрессии, но с нарушениями уродинамики, страдающих сахарным

диабетом, получавшим предшествующую антибактериальную терапию и/или после проведения инвазивных вмешательств на мочевых путях, повышается риск инфекций, вызванных грибами, требующими антифунгальной терапии. Статистический анализ подтверждает данные высказывания, что позволяет их считать достоверными.

Изменение этиологической структуры грибковых инфекций мочевыводящих путей у пациентов в амбулаторной практике требует более тщательной диагностики и изучения схем лечения таких инфекций у различных категорий пациентов. Полученные в исследовании данные статистически достоверно подтверждают рациональность использования модифицированного метода микологического исследования мочи Koneman E. et al. для выявления и определения клинической значимости фунгурии. А разработанные схемы лечения достоверно подтверждают необходимость использования продленных схем лечения фунгурии у больных с сахарным диабетом.

Материалы и рекомендации исследования признаны и успешно используются в практической работе консультативно-диагностического отделения ГБУЗ ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова, а также ГБУЗ ГП№212 ДЗМ, что также позволяет считать результаты в высокой степени обоснованными, достоверными и перспективными.

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

Согласно обзору литературы в этой области научного исследования имеются данные о возможных факторах риска грибковых инфекций мочевыводящих путей, данные о неблагоприятном прогнозе в случае развития диссеминированных и инвазивных форм кандидоза, о сложностях оценки клинической значимости выделенных из нестерильных локусов условно-патогенных возбудителей, в связи с чем требуется большее количество исследований и более глубокое изучение данной проблемы с целью

своевременной диагностики и разработки более точных схем лечения грибковых инфекций мочевыводящих путей с учетом конкретных факторов риска.

В диссертационной работе Шмелькова И.Ю. четко сформулирована цель работы, задачи понятны. Обоснованность сформулированных автором научных положений определяется достаточной выборкой больных.

Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных литературных источников. Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы.

Выводы полностью соответствуют цели и задачам работы, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенного исследования.

Таким образом, задачи, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Шмелькова И.Ю. являются обоснованными.

Ценность для науки и практики результатов работы

По результатам микологического исследования впервые продемонстрировано снижение частоты выявления наиболее распространенных грибов *Candida albicans* в этиологической структуре грибковой ИМП у амбулаторных больных (менее 50%). Результаты исследования показали, что *Candida albicans* выявляется в 37% случаев грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных.

Практическая ценность заключается в модификации метода микологического исследования мочи по Kopelman E. et al. (1997 г.), что позволило устранить ее недостатки: незначительный рост колоний при инкубации в течение 24 часов, недостаточную чувствительность микологического исследования при посевном объеме 0,01 мл и неточность в определении титра грибковых возбудителей. Модификация метода доказала более точную диагностическую возможность микологического исследования мочи.

Важным практическим аспектом работы является определение возможности проведения противогрибковой терапии флуконазолом при грибковой ИМП у амбулаторных больных без предварительного определения чувствительности грибковых возбудителей к данному препарату с учетом того, что выделенные возбудители грибковых инфекций оказались высоко чувствительны к флуконазолу. По результатам работы впервые разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики и лечения грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике, определяющий необходимость проведения микологического исследования мочи у пациентов с симптомами и факторами риска: предшествующей антибактериальной терапией, инфравезикальной обструкцией, сахарным диабетом второго типа и наличием мочевого дренажа. Определена целесообразность увеличения продолжительности терапии грибковой инфекции мочевыводящих путей флуконазолом при сахарном диабете второго типа.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 23 публикации в рецензируемых журналах, из них 9 входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, а также результаты исследования представлены в материалах 7 конференций. По результатам диссертационной работы издано учебно-методическое пособие.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, включает обоснование актуальности работы, подробно описывает методы и материалы работы, содержит общие данные по

результатам обследования и лечения, а также заключение, выводы и рекомендации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеется ряд непринципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы. При описании таблиц и результатов полученных исследований указано на то, что женщины достоверно чаще встречаются среди больных сахарным диабетом. Такое же высказывание имеется и в отношении уровня глюкозы. Статистическая обработка проведена и указана в тексте. Но более наглядным и правильным является отражение этих данных в таблицах.

Согласно правилам GSP, если проводилась оценка безопасности, то в результатах должны быть указаны не только нежелательные явления, но и их связь с препаратом (отсутствует, сомнительная, возможная, вероятная, достоверная), относится ли нежелательное явление к категории серьезных. В тексте указано, что зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления легко переносились пациентами, не потребовали дополнительной лекарственной терапии, отмены препарата, госпитализации, не указано на наличие летальных исходов, что позволяет считать данные нежелательные явления, не относящимися к категории серьезных. Но хотелось бы видеть это не только в тексте, но и таблицах. Следует обратить внимание на последнее предложение главы 4, где говорится, что при приеме флуконазола не отмечено возникновения нежелательных явлений. Данное утверждение противоречит результатам, полученным автором и представленным в диссертационной работе. Вполне допустимо, что автор имел в виду серьезные нежелательные явления. Данное замечание имеет больше стилистическим, поскольку данные о наличии нежелательных реакций и их описание представлены в таблицах и обсуждениях.

В рамках научной дискуссии хотелось бы получить ответы на три вопроса, возникших во время изучения диссертационной работы:

1. Ряд пациентов, у которых были выделены из мочи наряду с грибами, бактерии-уропатогены, получали наряду с флуконазолом антибиотики. Как в таких случаях оценивалась клиническая значимость грибов и эффективность флуконазола?
2. Почему при включении пациентов в исследование учитывалось наличие клинических симптомов, а в процессе лечения для оценки эффективности клиническая эффективность не принималась во внимание?
3. В продолжение второго вопроса: как оценивать рост грибов через месяц после начала лечения флуконазолом в группе больных с сахарным диабетом, сопоставимый с седьмым днем терапии? Как колонизацию или рецидив грибковой инфекции?
4. Таблица 8 наглядно показывает, что в каждой группе больных было сочетание двух и более факторов риска. Каждый фактор риска обозначен в таблице как присутствующий строкой «да» и как отсутствующий строкой «нет». Что означает строка «1» относительно фактора риска «инфравезикальная обструкция»?

Сформулированные вопросы носят уточняющий характер и не снижают научно-практической ценности и положительной оценки труда Шмелькова И.Ю.

Заключение

Диссертационное исследование Шмелькова Ильи Юрьевича «Диагностика и лечение грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи оптимизации диагностики и лечения грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике, имеющей важное значение для урологии и андрологии, а также для внутренних болезней. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в

федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от 03.07.2023г., а её автор, Шмельков Илья Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология и 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Доцент кафедры госпитальной терапии №2
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
кандидат медицинских наук
(3.1.18. Внутренние болезни)
Петровна

Суворова Маргарита
22.11.2023

Подпись к.м.н. Суворовой Маргариты Петровны
заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук,
профессор
Николаевна



Воскресенская Ольга

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
119435, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.2.
телефон: +7(499)245-27-79 Email: ICM@staff.sechenov.ru
[http:// sechenov.ru](http://sechenov.ru)