

В диссертационный совет ПДС 0300.010
При ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

Отзыв на диссертационную работу Долинного Сергея Владимировича
на тему: «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии
осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными
патогенами», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям: 3.1.22 Инфекционные болезни, 1.5.11
Микробиология.

Актуальность избранной темы. Прошедшая пандемия новой
коронавирусной инфекции с ее показателями летальности продолжает беспокоить
ученых всего мира. Накопленный опыт в борьбе с заболеванием, выводы в уроке
пандемии, а также знания о возбудителе инфекции (SARS-CoV-2) продолжают
совершенствоваться и пополняют базы фундаментальной и прикладной
медицины. В 2021 году *Nature* сообщила, что 90 процентов исследователей,
принявших участие в опросе, "считают, что коронавирус станет эндемичным"
[Bibcode:2021NATUR.590..382P.].

Актуальность представленной работы обусловлена не только
распространенностью COVID-19 но и высокими показателями летальности
связанных с развитием осложнений. В период пандемии отмечалось резкое
увеличение осложненного течения COVID-19, у пациентов с наличием
коморбидной патологии. Одним из наиболее часто регистрируемым
бактериальным патогеном была *Kl. Pneumoniae*, выделение которой увеличилось
от 30 до 70%. При этом более 80% штаммов были полирезистентны в
фенотипических тестах к тем антибиотикам, которые использовались в стратегиях
терапии осложненного течения COVID-19 согласно действующих ВМР [А.Е.

Гончаров, Д.В. Азаров, А.С. Мохов, и др. // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20 - № 2. – С. 33-40].

По развитию бактериальных осложнений наиболее уязвимой группой являются пациенты с хроническими заболеваниями дыхательной системы, так как у них колонизация патогенными бактериями присутствует даже в стабильной фазе заболевания, а на фоне иммунной дисфункции при COVID-19 хронические заболевания обостряются. Разработка диагностических алгоритмов к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами являются актуальными, а научная новизна исследовательской работы Долинного Сергея Владимировича «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами» не вызывает сомнений. Результаты проведенного исследования, полученные при комплексном анализе клинических, лабораторных и ряда бактериологических данных, позволили обосновать и применить персонализированный подход по лечению больных с COVID-19.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов. Научная новизна представленной работы представляет интерес как для клиницистов (врачи инфекционисты, терапевты, реаниматологи, клинические фармакологи) так и для врачей микробиологов.

Для пациентов с осложненным течением COVID-19 и развитием бактериальной инфекции Долинный Сергей Владимирович предложил использовать адаптированную шкалу сепсис-индуцированной коагулопатии с возможностью расчета результатов по online-калькулятору [<http://dolsip.ru/>]. Использование данной шкалы позволяет с высокой степенью достоверности констатировать наличие активной бактериальной инфекции до получения бактериологического подтверждения.

Автором исследования установлена градация штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных от больных с разной тяжестью течения COVID-19, по отношению к антибиотикам и бактериофагам. Так доля резистентных штаммов у пациентов с легкой формой COVID-19 составляла 0%, у пациентов со средней степенью тяжести – 33,3%, у тяжелых больных – 82,4%. Все штаммы *Kl. pneumoniae*, выделенные от пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания, а также половина штаммов, выделенных от тяжелых больных и резистентных к антибиотикам выбора, сохранили чувствительность к клебсиеллезному бактериофагу.

Полученные результаты полногеномного секвенирования ДНК штаммов *Kl. pneumoniae* также показали зависимость профиля вирулентности и резистентности штаммов от степени тяжести COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Впервые автором дана оценка эффективности применения клебсиеллезного бактериофага для профилактики бактериальных осложнений у пациентов с легкой и средней тяжести COVID-19 амбулаторного звена. Создана база данных с генетической и фенотипической характеристикой штаммов *Kl. pneumoniae*, являющихся причиной тяжелых осложнений COVID-19. Эти данные дополняют клинические представления об осложненном течении COVID-19 и могут быть использованы в выборе рациональной терапии осложненных форм заболевания.

Разработан персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии при COVID-19, включающий в себя алгоритм из ряда диагностических элементов: оценки клинических, эпидемиологических, визуализационных, лабораторных, в том числе микробиологических данных в динамике; апробирована возможность применения адаптированной шкалы СИК (сепсис индуцированная коагулопатия); исследования фенотипа и генотипа вирулентности и чувствительности у выделенных штаммов к антибиотикам и бактериофагам, выбора рациональной схемы антибактериальной терапии

(антибиотики и бактериофаги), направленной на предупреждение развития тяжелых форм инфекции.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику врачей-инфекционистов амбулаторно-поликлинического звена инфекционных отделений и врачей анестезиологов-реаниматологов отделения анестезиологии и реанимации ИКБ №1 ДЗМ.

Очевидно, что использование результатов исследовательской работы позволит повысить эффективность работы врачей-инфекционистов как амбулаторного, так и стационарного звена, а также врачей анестезиологов-реаниматологов, оказывающих помощь пациентам с проявлениями тяжелых бактериальных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Степень освещенности результатов диссертационной работы. Диссертация объемом 164 страницы, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, оценку перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, а также список цитированной литературы. Работа содержит 35 таблиц и 36 рисунков, а также 3 клинических примера.

Результаты диссертации отражены в 11 опубликованных научных работах, 6 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 2 статьи в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), 4 статьи в журнале, рекомендованном ВАК РФ и РУДН.

Опубликованные работы и содержание автореферата соответствуют основным положениям текста диссертационной работы.

Во введении автором лаконично сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту и данные об апробации работы.

В первой главе представлен обзор литературы отечественных и зарубежных исследователей посвящённых различным аспектам проблемы осложнённого течения COVID-19: клинические и патогенетические аспекты развития бактериальных осложнений у пациентов с COVID -19, в том числе с коморбидной патологией; описана видовая, генотипическая, фенотипическая характеристика возбудителей бактериальных осложнений; охарактеризованы маркеры патогенности выделяемой микрофлоры, которая является этиопатогенетическим триггером осложненного течения COVID-19; описана тактика этиотропной терапии в лечении осложненных форм обусловленных бактериальными патогенами. Особую нишу в обзоре литературы автор уделил описанию роли бактериофагов в терапии и профилактике бактериальных осложнений при респираторных инфекциях и перспективам применения фаготерапии в комплексном лечении осложнённого COVID-19. Особого внимания заслужила бактерия *Klebsiella pneumoniae* – как представитель группы ESKAPE, весьма часто ассоциирующийся с возникновением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Во второй главе четко описаны материалы и методы, используемые автором при выполнении работы. Помимо стандартных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики COVID-19 и его осложнений были применены бактериологические методы, масс-спектрометрический метод идентификации микроорганизмов MALDI-TOF, полногеномное секвенирование штаммов *Kl. Pneumoniae*. Статистические методы обработки полученных данных, отличается необходимой полнотой изложения.

В третьей главе «Оценка видового состава возбудителей верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19 амбулаторной группы с определением чувствительности к основным этиотропным препаратам» представлены собственные результаты исследования. Показан видовой состав возбудителей верхних дыхательных путей у пациентов амбулаторной группы и чувствительность к этиотропным препаратам в том числе к клебсиеллезному бактериофагу.

Применение поливалентного клебсиеллезного бактериофага в течение 10 дней у пациентов с COVID-19 амбулаторной группы с целью профилактики развития бактериальных осложнений способствовало элиминации патогена. Частота выделения *Kl. pneumoniae* на 21-й день заболевания достоверно ($p < 0,001$) снижалась. Позитивный профиль безопасности препарата, доступность широкому кругу пациентов являются вескими доводами в пользу расширенного применения фаготерапии в сочетании с этиотропной терапией с целью профилактики развития бактериальных осложнений при COVID-19.

В четвертой главе «Клиническая характеристика пациентов с COVID-19» дана клинико-лабораторная характеристика пациентов находившихся в ОРИТ с осложненным течением COVID-19 обусловленных бактериальными патогенами.

Автором показано, что *Kl. pneumoniae* достоверно чаще выделялась при летальных исходах, так же при бактериальной инфекции пациенты демонстрировали худшие показатели по шкалам APACHE II и SOFA. У пациентов с присоединившейся бактериальной инфекцией доминировала *Kl. pneumoniae* – как в монокультуре, так и в ассоциации с *Acinetobacter baumannii*, причём большая часть штаммов *Kl. pneumoniae* отличалась резистентностью к препаратам выбора. В проведенных собственных исследованиях показана связь бактериальных осложнений (инфицирования *Kl. Pneumoniae*) при COVID-19 с повышением уровня лейкоцитов, лактата, прокальцитонина, интерлейкина-6, D-димера; такая же связь установлена со сроком пребывания пациента в ОРИТ, продолжительностью респираторной поддержки в режиме высокопоточной оксигенотерапии и искусственной вентиляции лёгких. Автором показана связь шкалы оценки сепсисиндуцированной коагулопатии (СИК) с присоединением бактериальной инфекции с возможностью подсчёта результатов с помощью on-line-калькулятора: повышение балльного показателя у пациентов с бактериальной инфекцией, при сравнении с группой больных не имеющих таковой. Продемонстрирована связь летальных исходов при COVID-19, осложнённым

инфекцией *Kl. pneumoniae*, и отягощённым коморбидным фоном. В данной главе описаны 3 клинических примера с различным течением и исходом COVID-19.

В пятой главе “Анализ микробиома респираторного тракта у пациентов с COVID-19” автором показано, что бактериальная флора респираторного тракта у пациентов с COVID-19 и практически здоровых лиц имеет существенные отличия как по количеству выделяемых таксонов и входящих в их состав видов бактерий, так и по их соотношению. Выполненный бактериологический мониторинг пациентов ОРИТ продемонстрировал значительное увеличение частоты выделения клинически значимых бактерий, в первую очередь, *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter spp*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Candida spp.*, свидетельствующее о присоединении внутрибольничной инфекции в процессе пребывания пациентов в ОРИТ. Частота обнаружения полирезистентных штаммов *Kl. pneumoniae* находилась в прямой зависимости от степени тяжести COVID-19, и уровень резистентности этих штаммов к карбапенемам, цефалоспорином и фторхинолонам существенно превосходил таковой, свойственный аналогичным зарубежным изолятам. Согласно полученным результатам, при тяжелых формах COVID-19 чаще всего выделяли *Kl. pneumoniae* – в 55% случаев. При средней степени тяжести COVID-19 выделение штаммов *Kl. pneumoniae* было значительно реже – всего в 10% случаев. Полногеномное секвенирование штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных при различных формах течения заболевания, продемонстрировало, что штаммы, выделенные от пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции, обладают наиболее представительным набором генов вирулентности и антибиотикорезистентности; Характеристика биологических свойств выделенных штаммов *Kl. pneumoniae* с помощью полногеномного секвенирования показала, что часть выделенных штаммов *Kl. pneumoniae* у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 имела набор генов вирулентности и антибиотикорезистентности, что подтверждалось в фенотипических тестах. При тяжёлых формах преобладали сиквенс-типы ST395, ST 15, ST147.

В шестой главе “Персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19” автором предложен алгоритм персонализированного подхода к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19 состоящий из 6 этапов. Достоинством разработанного и представленного алгоритма является наличие бактериологического мониторинга, предусматривающего не только формальную бактериологическую диагностику, но и исследование выделенных клинически значимых бактерий на наличие фенотипических и генотипических маркеров вирулентности и антибиотикорезистентности, а так же выбор рациональной схемы терапии на основе антибиотиков и (или) бактериофагов с учетом полученных результатов.

Работа завершается заключением где обобщаются все полученные автором результаты исследования и 6 выводами, которые логически и достоверно сформулированы, вытекают из результатов собственных исследований и отвечают на вопросы поставленные в цели и задачах исследования.

В заключении отражены перспективы дальнейших исследований и практические рекомендации.

Обоснованность и достоверность полученных данных. Диссертационная работа Долинного С.В. выполнена при использовании достаточного объема материала: проанализированы данные 203 пациентов с COVID–19, из которых стационарные пациенты - 161, амбулаторная группа - 42 пациента. Объем материала достаточен для достоверности результатов, полученных с помощью соответствующей статистической обработки данных. Дизайн работы соответствует целям и задачам. Сделанные выводы подтверждены соответствующим уровнем достоверности.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Работа отличается целостностью, соответствием содержания диссертации автореферату, опубликованным научным работам и паспорту научных специальностей 3.1.22 Инфекционные болезни, 1.5.11 Микробиология.

Заключение. Диссертационное исследование Долинного Сергея Владимировича «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами» является законченной научно-квалификационной работой по специальностям 3.1.22 Инфекционные болезни, 1.5.11 Микробиология.

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 № 12 от 23.09.2019г, а её автор, Долинный Сергей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 Инфекционные болезни, 1.5.11 Микробиология.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней
и фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Минздрава России
доктор медицинских наук (3.1.22)
профессор

 Авдеева Марина Геннадьевна

Подпись доктора медицинских наук профессора М.Г. Авдеевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Кубанский государственный медицинский университет»
Минздрава России
доктор филологических наук
профессор



 Татьяна Афанасьевна Ковелина

Адрес учреждения
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Тел.: 8 (800) 444-19-20

E-mail: corpus@ksma.ru, сайт: <http://ksma.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Долинного Сергея Владимировича
«Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного
течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни
и 1.5.11. Микробиология

Актуальность темы исследования

Широкое распространение пандемии COVID-19 по всему миру и борьба медицинского сообщества с этой инфекцией показали в который раз, что, в большинстве случаев, тяжелое течение заболевания было обусловлено развитием вирусно-бактериальных ко-инфекций или суперинфекций с присоединением бактериальных патогенов. У каждого третьего пациента регистрировали нарушение микробиоты дыхательных путей, что становилось причиной развития тяжелых бактериальных осложнений, особенно у лиц старшей возрастной категории. Наиболее распространенным бактериальным патогеном были микроорганизмы *Klebsiella pneumoniae*, особенно продуцирующие карбапенемазы. И, если ранее отмечались случаи распространения таких бактерий в крупных стационарах, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, то в период пандемии COVID-19 эта тенденция приобрела всеобщие масштабы, а представители рода *Klebsiella* стали превалировать над другими патогенами. Именно с этими бактериями были связаны до 50 % случаев тяжелого течения и высокой летальности пациентов с COVID-19. Эмпирическое назначение антибиотиков без учета данных бактериологического исследования также способствовало распространению резистентных штаммов. Поэтому крайне важны глубокие исследования клинических, лабораторных и микробиологических данных о пациентах с осложненным течением COVID-19, обусловленным бактериальными патогенами.

Достоверность полученных Долинным С.В. результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством изученного материала, использованием современных методов исследования. Все полученные автором результаты статистически обработаны с помощью современных компьютерных программ, выбор метода обработки соответствовал объему и формату проведенных исследований. Положения и выводы диссертации основаны на достоверных статистических данных.

Научная новизна

Результаты диссертационного исследования обладают высокой степенью научной новизны. Автором впервые установлена градация штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных с разной тяжестью течения COVID-19, по чувствительности к антибиотикам и бактериофагам: доля резистентных штаммов у

стационарных пациентов с легкой формой COVID-19 составляла 0 %, у пациентов со средней степенью тяжести – 33,3 %, у тяжелых больных – 81,8 %. В то же время, 84 % штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, 78 % от пациентов со средней степенью тяжести заболевания и 58 % от тяжелых больных, сохранили чувствительность к клебсиеллезному поливалентному бактериофагу. В результате полногеномного секвенирования штаммов *K. pneumoniae* показана зависимость профиля вирулентности и резистентности штамма от степени тяжести COVID-19 у пациента: наибольший набор генов вирулентности и антибиотикорезистентности отмечался у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Значимость для науки и практики полученных результатов

➤ Создана база данных с генетической и фенотипической характеристикой штаммов *K. pneumoniae*, являющихся одной из основных причин тяжелых осложнений COVID-19.

➤ Впервые дана оценка эффективности применения клебсиеллезного поливалентного бактериофага для профилактики бактериальных осложнений у пациентов амбулаторного звена с легкой и средней степенью тяжести COVID-19. Апробирована эффективная схема терапии бактериофагом с целью профилактики развития бактериальных осложнений при COVID-19.

➤ Разработан персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии при COVID-19; применено исследование фенотипа и генотипа вирулентности и чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам и бактериофагам.

➤ Дополнены данные о клинических особенностях осложненного течения COVID-19, имеющие значение при выборе режима диагностики и терапии осложненных форм заболевания.

➤ Результаты диссертационной работы внедрены и используются в работе врачей-инфекционистов амбулаторно-поликлинического звена, инфекционных отделений и врачей анестезиологов-реаниматологов ИКБ №1 ДЗ г. Москвы.

➤ Полученные результаты работы донесены до научно-практического сообщества врачей, ординаторов, аспирантов. Основные положения диссертационного исследования могут использоваться с лечебно-диагностической целью, включая дифференциацию и оценку степени тяжести течения COVID-19, а также выбор адекватной (рациональной) этиопатогенетической терапии у больных с разными вариантами COVID-19, как в формате амбулаторной, так и стационарной помощи.

Рекомендации по использованию полученных результатов и выводов диссертационной работы

➤ Приведенные в диссертации Долинного Сергея Владимировича результаты, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе

практического здравоохранения, научно-исследовательских и образовательных учреждений.

➤ Представленные в Базе данных генетические и фенотипические характеристики штаммов *K. pneumoniae* могут быть использованы для сравнительного анализа штаммов, циркулирующих в различных стационарах и в динамике.

➤ Разработанная эффективная схема терапии бактериофагом с целью профилактики развития бактериальных осложнений при COVID-19 может быть использована лечебными учреждениями практического здравоохранения различного уровня.

➤ Предложенный персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии при COVID-19 с помощью комбинированной антибактериальной терапии (антибиотики и бактериофаги) направлен на предупреждение развития тяжелых форм инфекции и приемлем для практического звена здравоохранения.

➤ Изученные клинические особенности осложненного течения COVID-19 могут быть использованы при выборе режима диагностики и терапии осложненных форм заболевания.

Степень освещенности основных результатов диссертационной работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), 4 статьи в журнале, рекомендованном ВАК РФ и РУДН. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на пяти конгрессах и научно-практических конференциях.

Соответствие автореферата и основных результатов диссертационного исследования

Автореферат соответствует содержанию диссертации, выполнен согласно требованиям, предъявляемым к его структуре и содержанию, отражает основные результаты и положения, приводимые в диссертационной работе.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Долинного Сергея Владимировича «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 1.5.11. Микробиология, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи – разработки персонализированного подхода к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами, что имеет важное научно-практическое значение для здравоохранения и микробиологии.

Диссертация Долинного Сергея Владимировича соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утверждённого Учёным советом РУДН 23.09.2019 г., протокол N12, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Долинный Сергей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 Инфекционные болезни и 1.5.11 Микробиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями. Приказа Минобрнауки России № 662 от 1 июля 2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010.

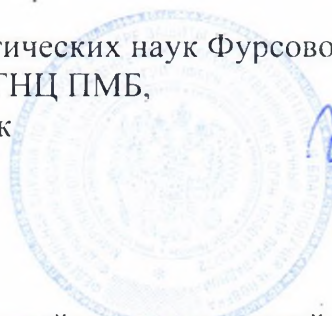
Зав. лабораторией антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации,

кандидат биологических наук



Фурсова Надежда
Константиновна

Подпись кандидата биологических наук Фурсовой Н.К. заверяю.
Учёный секретарь ФБУН ГНЦ ПМБ,
доктор биологических наук
10.09.2023 г.



 Коломбет Л.В.

ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации.

Адрес организации: Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», д. 24, Tel. 7(4967)36-00-03; Fax. 7(4967)36-00-10
8-916-430-72-22 E.mail fursova@obolensk.org

ОТЗЫВ
на диссертацию Долинного Сергея Владимировича
«Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного
течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 3.1.22 Инфекционные болезни
и 1.5.11 Микробиология

Актуальность темы исследования. Уроки пандемии COVID-19 не прошли даром для здравоохранения всех стран мира. Известно, что тяжелое течение заболевания у пациентов с COVID-19 зачастую обусловлено развитием вирусно-бактериальных ко-инфекций или суперинфекций с присоединением бактериальных патогенов. В пандемию наиболее распространенными бактериальными патогенами оказались микроорганизмы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазу. В некоторых стационарах их доля составляла 60-70% от всех видов бактерий. Бактериальные инфекции, обусловленные *Klebsiella* spp, характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью. Эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия приводило к дисбиотическим нарушениям и все большему распространению резистентных штаммов. Изложенные аргументы дали толчок более глубоким исследованиям в клинических, лабораторных и микробиологических проявлениях у пациентов с осложненным течением COVID-19, обусловленным бактериальными патогенами.

Поставленные и выполненные автором задачи исследования в полной мере раскрывают цель диссертационной работы которой явилась разработка персонализированного подхода к тактике диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами.

Таким образом, научная новизна исследовательской работы С. В. Долинного «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами» не вызывает сомнений. Результаты диссертационного исследования послужили основой для разработки персонализированного диагностического алгоритма осложненного COVID-19.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений. Работа выполнена при использовании достаточного объема материала. Все клинические случаи и истории болезни пациентов были проанализированы с учетом демографических данных, клинических и лабораторных показателей, результатов инструментальных методов диагностики. Дана оценка результатам лечебной тактики, в том числе с использованием бактериофага. Для обработки данных использовались современные статистические методы исследования, отвечающие формату материала. Полученные выводы подтверждены соответствующим уровнем достоверности.

Научная новизна. Результаты диссертационного исследования обладают высокой степенью научной новизны.

Впервые установлена градация штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных с разной тяжестью течения COVID-19, по отношению к антибиотикам и бактериофагам.

У пациентов с осложненным течением COVID-19 и развитием бактериальной инфекции предложено использовать адаптированную шкалу сепсис-

индуцированной коагулопатии с возможностью расчета показателей по online-калькулятору [<http://dolsip.ru/>].

В результате полногеномного секвенирования ДНК штаммов *K. pneumoniae* показана зависимость профиля вирулентности и резистентности штаммов от степени тяжести COVID-19 у пациента: наибольший набор значимых генов вирулентности и антибиотикорезистентности отмечался у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Определены этиопатогенетические триггеры осложненного течения COVID-19, обусловленные бактериальной микрофлорой, создана база данных с генетической и фенотипической характеристикой штаммов *K. pneumoniae*, являющихся причиной тяжелых осложнений COVID-19. Впервые дана оценка эффективности применения клебсиеллезного поливалентного бактериофага для профилактики бактериальных осложнений у пациентов. Апробирована эффективная схема терапии бактериофагом с целью профилактики развития бактериальных осложнений при COVID-19. Разработан персонализированный подход к диагностике и этиотропной терапии при COVID-19; апробировано применение шкалы СИК, исследования фенотипа и генотипа вирулентности и чувствительности у выделенных штаммов к антибиотикам и бактериофагам. Предложены и использованы схемы комбинированной антибактериальной терапии (антибиотики и бактериофаги), направленной на предупреждение развития тяжелых форм инфекции. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы врачей-инфекционистов амбулаторно-поликлинического звена, инфекционных отделений и врачей анестезиологов-реаниматологов ИКБ №1 ДЗ г. Москвы. Полученные результаты работы донесены до научно-практического сообщества врачей, ординаторов, аспирантов. Основные положения диссертационного исследования могут использоваться с лечебно-диагностической целью, включая дифференциацию и оценку степени тяжести течения COVID-19, а также выбор адекватной (рациональной) этиопатогенетической терапии.

Степень освещенности результатов диссертационной работы. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на Всероссийском, Международном Конгрессах и научно-практических конференциях. Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 6 научных работах, в том числе 2 статьи в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), 4 статьи в журнале, рекомендованном ВАК РФ и РУДН. Диссертационная работа написана в хорошем научном стиле, отличается четкостью и подробностью. Выводы вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Принципиальные замечания по работе отсутствуют.

Заключение. Рецензирование диссертации Долинного Сергея Владимировича «Совершенствование диагностики и этиотропной терапии осложненного течения COVID-19, обусловленного бактериальными патогенами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 Инфекционные болезни и 1.5.11 Микробиология, позволяет сделать вывод, что по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов и объему проведенных исследований диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»,

