

## ОТЗЫВ

*официального оппонента, заведующей кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Ребровой Екатерины Владиславовны «Рациональная антибактериальная терапия госпитальных инфекций в хирургических отделениях г. Волгограда», представленной к защите в Диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология*

### *Актуальность диссертационного исследования*

Проблема госпитальных инфекций является чрезвычайно актуальной в медицинской науке и практике. Нозокомиальные инфекции занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности населения. По данным международных многоцентровых исследований, средняя частота госпитальных инфекций в лечебных учреждениях составляет 5–10%, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигает 25–49%. Развитие госпитальной инфекции приводит к увеличению сроков госпитализации в среднем на 1 неделю и повышает стоимость лечения в 3-4 раза. Экономический ущерб, причиняемый ГИ, значителен: в РФ эта цифра может достигать 10-15 млрд рублей в год, в Европе – примерно 7 млрд евро, в США – 6,5 млрд долларов. Проблема госпитальных инфекций затрагивает различные сферы здравоохранения и требует для решений усилий специалистов различного профиля – эпидемиологов, микробиологов, клинических фармакологов, хирургов, терапевтов, педиатров, гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров, медицинских сестёр, организаторов здравоохранения и многих других.

Сегодня не вызывает сомнения, что для проведения рациональной антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций необходимы данные по уровню локальной антибиотикорезистентности основных возбудителей. Рациональная антибиотикотерапия также является одним из ключевых факторов профилактики госпитальной инфекции. Таким образом, выявление показателей антибиотикорезистентности возбудителей и проведение фармакоэпидемиологического анализа применения антибактериальных препаратов у пациентов хирургического профиля имеет большую практическую значимость для разработки и проведения рациональной антибиотикотерапии госпитальных инфекций.

В последних европейских и российских публикациях по распространенности ГИ большое значение уделяется экономическому бремени и путях сокращения затрат системы здравоохранения путем рационального применения антибактериальных препаратов, согласно этиологической структуре возбудителей и уровню антибиотикорезистентности. Следует отметить, что ценность и возможность экстраполяции локальных данных фармакоэкономических исследований ограничена особенностями финансовой обстановки в конкретном стационаре (системе здравоохранения), а также спецификой микробиологической ситуации, что может существенно влиять на эффективность антибактериальной терапии (Омельяновский В.В., Попова Ю.В., 2001).

Все перечисленное выше делает задачу оптимизации фармакотерапии инфекционных осложнений у пациентов хирургического профиля в регионах весьма актуальной и имеющей научное и практическое подтверждение. Решению этой задачи и посвящена диссертационная работа Е.В. Ребровой на тему: «Рациональная антибактериальная терапия госпитальных инфекций в хирургических отделениях г. Волгограда».

Автор убедительно обосновал актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определил его цель и задачи. Так, целью данной работы была оптимизация фармакотерапии инфекционных

осложнений у пациентов хирургического профиля на основании получения данных об антибиотикорезистентности возбудителей хирургических инфекций в многопрофильных стационарах города Волгограда.

Исходя из этого, были сформулированы и решены пять задач исследования. Задачи полностью определили объем и характер научных изысканий.

### *Научная новизна проведенного исследования и полученных результатов*

Автором впервые изучена распространённость, а также структура и уровень антибиотикорезистентности возбудителей ГИ у пациентов хирургического профиля г. Волгограда. Ребровой Е.В. впервые проведено фармако-эпидемиологическое исследование (ATC/DDD анализ) и клинико-экономический анализ (ABC/VEN) потребления антибактериальных препаратов в отделениях хирургического профиля многопрофильных стационаров г. Волгограда. Также в диссертации представлены результаты впервые проведенного проспективного исследования по профилактике, выявлению и лечению ГИ в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля г. Волгограда.

### *Научно-практическая значимость исследования*

Практическое значение представленной Е.В. Ребровой диссертационной работы определяется высокой социальной и клинической значимостью затрагиваемой проблемы. Фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации у пациентов 6 отделений хирургического профиля г. Волгограда позволил дать развернутую характеристику этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей ГИ в 2014 году. Полученные результаты комплексного клинико-экономического анализа потребления антибактериальных препаратов позволили выявить наиболее часто применяемые и наиболее затратные антибактериальные препараты. Выявленные данные по уровню локальной антибиотикорезистентности возбудителей в 2014 году в

результате проспективной части исследования, проведение образовательной программы по рациональному выбору антибиотикотерапии позволили оптимизировать антибиотикотерапию пациентов ОРИТ хирургического профиля в 2015 году, что привело к достоверному сокращению сроков госпитализации в подгруппах пациентов с положительными результатами бактериологического исследования.

В своей работе автор доказывает, что выбор оптимальной антибиотикотерапии инфекционных осложнений у пациентов хирургического профиля должен опираться на результаты бактериологического посева, а при стартовой эмпирической терапии на данные этиологической структуры возбудителей гнойно-септических осложнений, характерных для данного стационара и уровень локальной антибиотикорезистентности.

Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, используются на семинарских занятиях для практических врачей ФУВ.

***Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы***

Диссертация выполнена на достаточном фактическом материале. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как представленные материалы обработаны с помощью общепринятых современных статистических методик, а также параметрических и непараметрических методов анализа результатов.

Выводы, представленные из материалов диссертации, являются научно-обоснованными и соответствуют основным представлениям современной медицины. Новые данные, полученные в ходе работы, вынесены на защиту.

## *Оценка содержания диссертации, замечания по оформлению*

Диссертационная работа отвечает всем требованиям соответствия паспорту избранной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа изложена на 183 листах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список использованной литературы составляет 132 источника.

Структура диссертации построена логически правильно. Во введении четко обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой проблеме выявления и регистрации госпитальных инфекций, этиологической структуре ГИ и чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам. Рассмотрены основные существующие российские и зарубежные клинические рекомендации, определяющие лечение заболеваний, вызванных госпитальными штаммами микроорганизмов.

Во второй главе автором содержится описание материалов и методов исследования. Исследование было выполнено в три этапа. На первом этапе в ходе ретроспективного описательного одномоментного исследования изучалась этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей госпитальных инфекций у пациентов в 6 отделениях хирургического профиля города Волгограда (3 отделения общей хирургии, травматологическое отделение, отделение торакальной хирургии, отделение сосудистой хирургии) за период с 1 января по 31 декабря 2014 года. Анализу были подвергнуты результаты бактериальных посевов 1413 штаммов микроорганизмов, изолированных от 1005 больных с гнойно-септическими инфекциями. На втором этапе проводился комплексный фармакологический

и клинико-экономический анализ потребления антибактериальных препаратов на основании отчёто-учётной документации по закупке и расходованию ЛС в 6 отделениях хирургического профиля (3 отделения общей хирургии, травматологическое отделение, отделение торакальной хирургии, отделение сосудистой хирургии) с 1 января по 31 декабря 2014 года. На третьем этапе работы в ходе проспективного описательного исследования была изучена структура возбудителей инфекций у пациентов ОРИТ хирургического профиля многопрофильного стационара г. Волгограда.

Третья глава посвящена описанию результатов фармакоэпидемиологического исследования, в рамках которого была изучена структура возбудителей гнойно-септических осложнений у пациентов хирургического профиля многопрофильных стационаров г. Волгограда в 2014 году, уровень антибиотикорезистентности. В 1005 историях болезни (124,0 на 1000 пролеченных больных) спустя 48 часов от момента поступления пациентов в стационар был получен рост микроорганизмов (1413 штаммов).

В четвертой главе представлены результаты фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализа потребления антибактериальных препаратов в изучаемых 6 отделениях хирургического профиля в 2014 году. Все препараты сегмента А, за исключением метамизола натрия, входили в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в 2014 году, их доля составила 97,8% от всех расходов сегмента А (7 218 645 руб.). Единственный препарат среди применяемых в изучаемых отделениях антибиотиков, активный в отношении госпитальных штаммов метициллин-резистентных стафилококков, ванкомицин, потреблялся с частотой 0,05 DDD/100 койко-дней.

В пятой главе описаны результаты проспективной части исследования. На основании данных, полученных в 2014 году об уровне локальной антибиотикорезистентности, в 2015 году наблюдался более частый забор

биологического материала для бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам, большее разнообразие применяемых схем антибиотикотерапии, согласно уровню локальной резистентности, что привело к достоверному сокращению сроков госпитализации в подгруппах пациентов с положительным результатами бактериологического исследования.

Все результаты клинических исследований подтверждаются фактическим материалом, иллюстрированы рисунками, таблицами, диаграммами.

Выводы и рекомендации, приведенные автором, научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и существу выполненной работы.

Практические рекомендации направлены на оптимизацию фармакотерапии инфекционных осложнений у пациентов хирургического профиля с учётом данных об антибиотикорезистентности возбудителей хирургических инфекций в многопрофильных стационарах г. Волгограда.

#### *Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики*

Выявленные особенности микробиологического пейзажа, уровень антибиотикорезистентности в регионе, а также проведенный клинико-экономический анализ потребления антибактериальных препаратов в многопрофильных стационарах и фармакоэпидемиологический анализ рациональности назначений антибактериальных препаратов позволит эффективнее достигать целей терапии инфекционных осложнений, уменьшить частоту развития осложнений, сроки пребывания пациента в стационаре и сократить финансовые затраты.

Считаю, что результаты диссертационного исследования Е.В. Ребровой «Рациональная антибактериальная терапия госпитальных инфекций в хирургических отделениях г. Волгограда», могут быть использованы в клинической практике в масштабах страны.

Полученные результаты исследования были представлены на региональных научно-практических конференциях, национальном конгрессе «Человек и лекарство», международном конгрессе МАКМАХ. По теме диссертации вышли в печать 9 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

В ходе рецензирования работы принципиальных замечаний не возникло. В качестве приглашения к дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Полученные Вами данные показали высокую, по сравнению с данными официальной статистики, частоту госпитальной инфекции, в том числе вызванной полирезистентными штаммами микроорганизмов, в отделениях хирургического профиля города Волгограда. Проводился ли сравнительный анализ данных по уровню резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, полученных в российских исследованиях с Вашими результатами? Каковы имеющиеся различия?

2. Вами в результате ретроспективного исследования было выявлено, что частота обнаружения ванкомицин-резистентных стафилококков составила 3,9 случаев/1000 больных, а ванкомицин-резистентных энтерококков - 0,9 случаев/1000 больных. При этом линезолид, являющийся препаратом выбора при резистентности грамположительных микроорганизмов к ванкомицину, в отделениях, включенных в исследованиях в 2014 году не применялся. Какая антибактериальная терапия проводилась пациентам таким пациентам? И какова была эффективность от проводимой терапии?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ребровой Екатерины Владиславовны на тему: «Рациональная антибактериальная терапия госпитальных инфекций в хирургических отделениях г. Волгограда», содержит решение важной и актуальной задачи терапии – оптимизации лекарственной терапии инфекционных осложнений у пациентов хирургического профиля, и является законченной научной работой, выполненной самостоятельно и на высоком уровне. Диссертация по актуальности темы, уровню научного исследования, научной новизне и значимости для практического здравоохранения соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

### **Официальный оппонент**

доктор медицинских наук по специальности

14.01.04 – внутренние болезни , заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

414024, г. Астрахань, Бакинская, 121

Телефон: 8(8512)52-41-43

Факс: 8(8512)39-41-30

e-mail: agma@astranet.ru

A.P. Умерова

*Подпись д.н.н. А.Р. Умеровой  
заверена УВР*



*(Косов Е.В.)*

*Публикации, близкие к теме диссертационного исследования*

1. Дорфман И.П., Умерова А.Р., Белинина Л.В., Кирилочев О.К., Ажкамалов С.И., Валитова Л.А. «Фармакоэкономический анализ противоинфекционных препаратов в неонатологическом стационаре». Фармакоэкономика. Том 5, № 1, 2012 год. С. 48.
2. А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, Е.А. Орлова «Клинико-фармакологические особенности антибиотикотерапии у детей». – Астрахань, АГМА, 2012. – 104с.
3. Дорфман И.П., Умерова А.Р., Белинина Л.В., Кирилочев О.К., Ажкамалов С.И., Валитова Л.А. «Фармакоэкономический анализ противоинфекционных препаратов в неонатологическом стационаре». Фармакоэкономика. Том 5, № 1, 2012 год. С. 48.
4. Дорфман И.П., Умерова А.Р., Орлова Е.А., Макухина Л.П., Перегудов В.А., Гернер М.Г., Горбунова А.Е. Динамика антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей за десятилетний период. //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2013 (приложение). – с. 20.
5. Kirilochev, O.O., Dorfman, I.P., Umerova, A.R. Monitoring drug safety in Astrakhan, Russia. International Journal of Risk & Safety in Medicine, vol. 27, no. s1, pp. S33-S34, 2015.
6. Анализ антибиотикорезистентности у больных урологического профиля / Кузьмичев Б.Ю., Орлова Е.А., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Бузина О.Р. // Научно-методический электронный журнал Концепт. – 2016. – Т.15. – с. 676-680.