

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Батищевой Галины Александровны на диссертационную работу Дробкова Михаила Александровича «Оптимизация антибактериальной терапии гнойно-септических осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при «Волгоградском государственном медицинском университете» по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность избранной темы диссертации**

В настоящее время сахарный диабет является наиболее распространенной патологией внутренних органов, от которой в промышленно-развитых странах страдает около 3-5 % взрослого населения. Фактическая распространенность сахарного диабета больше в возрастной группе старше 55 лет, однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к «омоложению» пациентов. Присоединение хирургической инфекции в условиях диабетической макро- и микроангиопатии в сочетании с вторичным иммунодефицитом приводит к более тяжелому течению гнойно-септических осложнений с высоким риском летальных исходов.

Важным фактором, влияющим на исход абдоминальной хирургической инфекции, является рост резистентности возбудителей к антимикробным препаратам, отмечаемый во всем мире. Необходима информация о показателях чувствительности патогенной микрофлоры, чтобы обеспечить узконаправленную этиотропную терапию. Оценка реальной ситуации в каждом отдельном медицинском учреждении создает предпосылки для выработки клинических рекомендаций для проведения эффективной и безопасной антимикробной терапии.

Автор в работе ставит своей целью оптимизацию фармакотерапии пациентов с гнойно-септическими осложнениями на фоне СД 2 типа на основании полученных данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей.

В условиях роста резистентности к антимикробным препаратам диссертационное исследование, посвященное фармакотерапии абдоминальной хирургической инфекции на фоне сахарного диабета 2 типа, является актуальным и своевременным. Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом оценки региональной антибиотикорезистентности для повышения эффективности антибактериальной терапии.

### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Автором представлены сведения о частоте и структуре возбудителей

гнойно-септических осложнений на фоне сахарного диабета 2 типа в многопрофильном стационаре с оценкой этапа эмпирической антибиотикотерапии.

В работе указана структура возбудителей, негативное значение неадекватной стартовой антимикробной терапии для развития абдоминальной инфекции.

В результате исследования установлена информативность фармакоэпидемиологического анализа (АТС/DDD) для контроля потребления антимикробных препаратов в рутинной клинической практике.

На основе определения чувствительности к антимикробным препаратам разработаны рекомендации для эффективной терапии гнойно-септических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.

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

Полученные данные имеют перспективное значение для разработки тактики ведения пациентов с абдоминальной инфекцией при сахарном диабете 2 типа на основе сведений о структуре возбудителей и данных региональной антибиотикорезистентности.

Представленный в работе подход направлен на своевременную коррекцию назначения антимикробных препаратов при гнойно-септических осложнениях на фоне сахарного диабета. Это дает возможность повышения эффективности лечения, сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре и рационального расхода финансовых средств.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных результатов достигалась за счет формирования однородной выборки стационарных медицинских карт, был использован метод фармакоэпидемиологических исследований (АТС/DDD).

В диссертационном исследовании проведен анализ потребления препаратов с применением методов статистики с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA), включая методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения достоверности различий между качественными величинами использован анализ хи-квадрат, между количественными данными – U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, тест Вилкоксона, корреляционный анализ.

### **Оценка содержания диссертации**

Материалы диссертации изложены на 128 страницах машинописного текста, работа состоит из введения, 5 глав (обзор литературы; материал и методы исследования; результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 268 источников – 171 отечественных и 97 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 18 рисунками.

**Введение** содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

**В первой главе** диссертации в обзоре литературы представлена общая характеристика гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии. Автором подробно освещена структура основных возбудителей с указанием статистических данных о частоте инфекции в отделениях реанимации в России и за рубежом, дано описание проявлений «абдоминального сепсиса» и «синдрома системной воспалительной реакции», представлены сведения о современных маркерах течения сепсиса, условиях забора материала для микробиологического исследования и современной тактики антибактериальной терапии. В обзоре указан значительный вклад в исход инфекционного процесса у больных сахарным диабетом сосудистых осложнений и гипергликемии.

В результате аналитического обзора существующих сведений о фармако-терапии гнойно-септических осложнений автором подчеркивается необходимость дальнейшего изучения механизмов развития данной патологии, чтобы повысить эффективность лечения с сокращением показателей летальности и материальных затрат.

**Во второй главе** представлена общая характеристика клинического материала. Дизайн исследования включал два этапа.

На первом этапе автором выполнен ретроспективный описательный одномоментный анализ медицинской документации (истории болезни и листы назначения) пациентов с гнойно-септическими осложнениями органов брюшной полости. Изучались этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей абдоминального сепсиса в отделении реанимации многопрофильного стационара, включая результаты бактериальных посевов от 180 больных. Материалом для исследования служили образцы биологических сред (кровь, моча, отделяемое из брюшной полости).

На втором этапе работы в ходе проспективного исследования в параллельных группах изучена эффективность антибактериальной терапии у больных с абдоминальным сепсисом с учетом данных локальной антимикробной резистентности. Включались все пациенты с хирургической инфекцией, соответствующие критериям отбора, на них заполнялась индивидуальная регистрационная карта, информация о проводимой антибактериальной терапии. Всего в исследовании участвовало 105 пациентов, которые были разделены на две группы. В основную группу (n=42) вошли пациенты с абдоминальным сепсисом на фоне сахарного диабета 2 типа. Контрольную группу (n=63) составили пациенты с абдоминальным сепсисом без сахарного диабета.

С учетом характера послеоперационных осложнений в каждой группе наблюдения было выделено три подгруппы: больные с постманипуляционным некрозом, с холангиогенными абсцессами печени и больные с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после спленэктомии и несо-

стоятельностью гастроэнтероанастомоза после резекции желудка. Внутри каждой подгруппы определяли три типа течения септического процесса: сепсис в сочетании с наличием гнойного очага; тяжелый сепсис с органопатией 1-2-х органов; септический шок. Определение тяжести сопутствующих заболеваний у больных проводили в соответствии со шкалой ASA (American Association of Anaesthetists—Американская Ассоциация Анестезиологов).

В диссертационной работе также представлена подробная характеристика пациентов с сахарным диабетом, описана давность заболевания, частота сосудистых осложнений, показатели гликированного гемоглобина, указаны лекарственные средства для терапии сахарного диабета.

Для всех пациентов стандарт диагностического обследования включал клиничко-лабораторные показатели (уровень лейкоцитов в крови, СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации, СРБ, прокальцитонин), бактериологическое исследование крови, мочи и отделяемого из брюшной полости, термометрию, использование интегральных шкал APACHE III и SOFA.

Пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в 100% случаев и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости в 86% случаев, мониторинг показателей артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и сатурации крови, по показаниям у больных проводилась лапароскопия.

У больных основной группы дополнительно определяли гликемический профиль, наличие кетоновых тел в моче, уровень гликозилированного гемоглобина.

С целью идентификации возбудителя проводился забор биологического материала из очага инфекции и периферической крови во время операции, затем повторно при диагностике гнойно-септических осложнений (кровь, моча, посев из раны). У больных с сахарным диабетом с развитием постманипуляционного панкреонекроза в 100% случаев была выполнена санационная лапароскопия на 3-и сутки заболевания с забором содержимого из брюшной полости на посев. У пациентов после спленэктомии санационная лапаротомия была выполнена в 85% случаев на 5-7-е сутки также с забором содержимого из брюшной полости для бактериологического исследования. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли с помощью диско-диффузионного метода. В качестве сред для определения чувствительности использовали агар Мюллера-Хинтон II (Becton Dickinson, США, использовались диски с антибиотиками (Oxoid, Англия).

Пациентам обеих групп терапия антибактериальными препаратами была ранжирована на 2 уровня: эмпирическая терапия, которая назначалась до получения результатов бактериологического исследования, и этиотропная терапия с учетом выделенной микрофлоры и ее чувствительности. В основной группе у 4 больных (28%) с холангиогенными абсцессами печени для региональной антимикробной терапии выполнена рентгеноэндоваскулярная селективная катетеризация печеночной артерии, что позволило создать высокую концентрацию антимикробного препарата для этиотропной терапии. Па-

циенты в течение 5 дней получали внутриа­ртиально трехкомпонентную терапию (цефоперазон + метронидазол + амикацин), после чего лечение продолжалось внутривенным введением антимикробных препаратов.

**В третьей главе** автор приводит результаты фармакоэпидемиологического анализа с использованием рекомендуемой ВОЗ АТС/DDD-методологии. В таблице 8 (стр. 50) представлены DDD показатели антибактериальных препаратов у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от причины развития гнойно-септических осложнений (АТС/DDD на 100 койко-дней). Это позволило автору оценить структуру потребления антимикробных препаратов в стационаре при наличии сахарного диабета.

В тексте диссертации представлена структура возбудителей гнойно-септических осложнений с выделением ведущих патогенных возбудителей.

С учетом полученных данных микробиологического исследования образцов крови у пациентов с гнойно-септическими осложнениями на фоне СД 2 типа и без диабета автором проведен анализ показателей резистентности высеянных возбудителей (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. Aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*) к антимикробным препаратам (ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспори­нам I-IV поколения, дорипенему и меропенему, ципрофлоксацину, амикацину, метронидазолу, линезолиду, тигециклину), что позволило охарактеризовать локальные данные о распространении бета-лактамаз широкого спектра и селекции устойчивых форм микроорганизмов.

Клинически важным является более высокая частота определения у пациентов с сахарным диабетом двух- и трехкомпонентных микробных ассоциаций в 33,3% случаев, в отличие от больных без сахарного диабета, у которых ассоциации возбудителей были диагностированы в 17,5%.

На основании результатов локального мониторинга резистентности ведущих возбудителей автор обосновывает возможность использования препаратов для эмпирической терапии, ориентированной на профиль резистентности конкретных возбудителей.

**Глава четвертая** содержит сведения об эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии при гнойно-септических осложнениях с учетом региональной чувствительности. В работе проводится анализ структуры врачебных назначений антибактериальной терапии. Пациентам обеих групп в первые сутки нахождения в отделении реанимации после оперативного вмешательства назначалась эмпирическая антибактериальная терапия с учетом предполагаемых возбудителей абдоминальной инфекции согласно Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 и Методическим рекомендациям РАСХИ «Сепсис в начале XXI века: классификация, клин­ико-диагностическая концепция и лечение».

Для оценки эффективности назначения антимикробной терапии при лечении абдоминальной инфекции проведен сравнительный анализ сроков лечения больных, динамики основных клин­ико-лабораторных показателей и

показателей летальности. В исследовании показано, что у больных с гнойно-септическими осложнениями на фоне сахарного диабета усугубляется течение основной патологии, инфекция имеет более затяжной и агрессивный характер течения, удлиняются сроки лечения и ухудшается прогноз заболевания.

**Глава пятая** содержит обсуждение полученных результатов. Автор проводит детальный анализ данных, предлагает рекомендации по целенаправленной антибактериальной терапии, которые представлены в таблице 23 (стр. 96).

В исследовании сформулировано 7 выводов, которые соответствуют поставленным в работе 6 задачам, что указывает на значительный объем полученных данных. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 3 печатных работах в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для изложения основных результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет, однако следует отметить:

1. В тексте диссертации (стр. 52) указано, что определение чувствительности и интерпретация полученных результатов проводилась в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 и приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно - профилактических учреждений». В настоящее время для определения чувствительности к антимикробным препаратам в микробиологических лабораториях, наряду с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04, используются клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», которые впервые разработаны в 2014 г. МАКМАХ, после чего ежегодно обновляются.
2. При оценке чувствительности патогенной микрофлоры автором указаны сведения о высокой устойчивости выделенных изолятов кишечной палочки к цефазолину (51%), что не имеет клинического значения, так как цефалоспорины 1 поколения при Гр- флоре не используются. Аналогичным образом нет необходимости указывать на резистентность *P. aeruginosa* к линезолиду.
3. При описании резистентности *Enterococcus* spp. автором не выделены *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, что имеет важное значение с

учетом различий в спектре действия антимикробных препаратов, которые применяются при данном возбудителе.

4. В тексте автореферата не указаны методы статистической обработки данных и сведения по внедрению результатов работы в медицинские организации.
5. Автором в комплексной фармакотерапии использован способ введения антимикробных препаратов в печеночную артерию через селективный катетер. Данная методика носит инновационный характер и нуждается в патентной защите.
6. Итогом выполненной диссертационной работы являются разработанные клинические рекомендации по оптимизации антимикробной терапии гнойно-септических осложнений у больных сахарным диабетом. Важно полученные данные представить в учебные курсы студентов медицинских вузов и слушателей последипломной подготовки для внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Какие пути введения антимикробных препаратов можно считать наиболее рациональными в условиях микро- и макроангиопатии у больных сахарным диабетом? В каком случае при абдоминальной хирургической инфекции обоснована региональная антимикробная терапия?
- 2) При стартовой эмпирической терапии в диссертации (стр. 74) указано сочетание амоксициллин/клавуланата и метронидазола. Насколько целесообразно одновременное назначение метронидазола и ингибиторзащищенных пенициллинов с учетом активности обоих препаратов в отношении анаэробов?
- 3) Каковы перспективы внедрения результатов бактериального мониторинга в работу многопрофильного стационара для оптимизации антимикробной терапии гнойно-септических осложнений у больных сахарным диабетом типа 2?
- 4) Какова частота присоединения грибковой инфекции на фоне антимикробной терапии в выделенной когорте пациентов, страдающих сахарным диабетом?

Предлагаемые вопросы не умаляют достоинства выполненного диссертационного исследования.

## Заключение

Диссертационная работа Дробкова Михаила Александровича «Оптимизация антибактериальной терапии гнойно-септических осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология - оптимизация антимикробной терапии гнойно-септических осложнений у пациентов с сахарным диабетом, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 21.04.2016 г. № 355), предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология,  
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России

Г.А. Батищева

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10  
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

« 25 » сентября 2017 г.

С.И. Скорынин



