

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заведующей кафедрой педиатрии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Мельниковой Ирины Михайловны на диссертационную работу Хачиян Магды Мелсиковны «Клинико-генетическая характеристика детей и подростков с муковисцидозом в Краснодарском крае и оценка роли стафилококковой инфекции при муковисцидозе», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.052.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

### **Актуальность избранной темы диссертационного исследования**

Благодаря значительному прогрессу в диагностике, выборе вариантов лечения, созданию специализированных центров, муковисцидоз из сложнейшей медико-социальной проблемы исключительно детского возраста становится еще и терапевтической проблемой, причем доля взрослых увеличивается, составляя до 40-50% в структуре больных. Несомненно, важным шагом в организации оказания медицинской помощи является создание регистров больных муковисцидозом во всем мире. Создание и регулярное обновление регистров направлены на улучшение диагностики, контроль ключевых особенностей течения заболевания, таких как генетический профиль пациента, нутритивный статус, структура микробиоты дыхательных путей, ответ на антимикробную терапию, повышение уровня доступности и качества жизни больных муковисцидозом. В регистре больных

муковисцидозом Российской Федерации (2019 г.) представлена динамика показателей за прошедшие 8 лет, характеризующих здоровье детей и взрослых с муковисцидозом, что позволяет оценивать текущую ситуацию в регионах по оказанию медицинской помощи больным. В этом регистре анализируются данные о 3169 больных (3117 – живых и 52 умерших), отмечено, что охват генетическим обследованием достиг 95,6%. Поэтому вопросы разработки и совершенствования методов диагностики, лечения муковисцидоза в детском возрасте, в том числе, на региональном уровне, чрезвычайно актуален.

Тяжесть муковисцидоза обусловлена развитием прогрессирующего поражения легких (бронхоэктазы, снижение функции легких, дыхательная недостаточность) вследствие мукостаза и хронической инфекции нижних дыхательных путей. Несмотря на выявление основных возбудителей хронической инфекции легких (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, бактерии комплекса *Burkholderia cepacia* и др.), профилактические мероприятия в отношении микробиома у больных муковисцидозом в России до сих пор недостаточно эффективны. Учитывая важность роли микробной флоры дыхательных путей при муковисцидозе, необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубленное изучение особенностей эпидемиологии, клинического течения и вариантов лечения хронической инфекции легких.

Важным моментом в диагностике и терапии микробно-воспалительного поражения дыхательного тракта при муковисцидозе является наличие популяционного мониторинга на уровне отдельных субъектов Российской Федерации об уровне антибиотикорезистентности ведущих патогенов, наряду с индивидуальным тестированием чувствительности к антибактериальной терапии каждого патогена, изолированного от пациента. Это, безусловно, необходимо для адекватной антибиотикотерапии, в том числе эмпирической, что препятствует селекции устойчивых микробных штаммов.

Известно, что *Staphylococcus aureus* является зачастую первым микробным патогеном респираторного тракта при муковисцидозе, который с

увеличением возраста больного сменяется на более агрессивную грамотрицательную флору. Хотя патогенность метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) подвергалась сомнению, коинфекция с другими патогенами, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, может быть связана с ухудшением клинических исходов, включая более тяжелое заболевание легких, что требует дальнейших исследований. Определение клональной принадлежности MRSA и MSSA, их профиля вирулентности и резистентности у больных муковисцидозом является одной из приоритетных задач развития микробиологических лабораторий экспертного уровня, занимающихся проблемой муковисцидоза.

Все вышеизложенное, обосновывает высокую научную и практическую значимость выполненной М.М. Хачиян диссертационной работы, целью которой явилось определение клинико-генетических, микробиологических особенностей муковисцидоза у детей и подростков Краснодарского края в динамике на основе данных регистров за 2011, 2015, 2018 г.г. в сравнении с данными других регионов; оценка эффективности мер по повышению качества оказания медицинской помощи; определение роли хронической стафилококковой инфекции для разработки подходов к ее профилактике и терапии при муковисцидозе.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью, последовательностью исследовательских процедур. Использованные автором клинические, лабораторно-инструментальные, генетические, микробиологические, функциональные методы исследования являются современными, информативными, адекватными поставленным задачам. Автором проведен глубокий анализ 251 научных источников

отечественной и зарубежной литературы, представленный в обзоре литературы и при обсуждении полученных результатов. Проведена тщательная статистическая обработка полученных результатов с использованием современных компьютерных программ. Всё это позволяет считать полученные диссертантом данные достоверными, а сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и исчерпывающими. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

### **Достоверность и новизна исследований, полученных результатов**

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования проведенного М.М. Хачиян не вызывают сомнения, доказательная база четко организована для достижения поставленной цели и задач. Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями в полном объеме.

Диссертантом впервые дана клиническая характеристика детей и подростков с муковисцидозом, проживающих в Краснодарском крае, в соответствии с требованиями Европейского регистра по данным за 2011, 2015, 2018 г.г. Проведен анализ применяемой в крае терапии пациентов с муковисцидозом, выявлены особенности и недостатки.

Автором впервые осуществлен сравнительный анализ клинических особенностей пациентов с муковисцидозом, проживающих в Краснодарском крае, г. Москве и Московской области, Красноярском крае, ряде регионов юга страны. На основе полученных результатов диссертантом разработаны мероприятия по улучшению оказания медицинской помощи пациентам с муковисцидозом края, оценена их эффективность.

Впервые автору удалось выявить особенности генетического полиморфизма гена *CFTR* у детей и взрослых в условиях края. Установлено, что в Краснодарском крае в 2018 г. наблюдалась более высокая частота встречаемости «тяжелой» мутации *CFTR* F508del (62,9%) по сравнению с

данными генетической эпидемиологии муковисцидоза в Российской Федерации (53,05%).

Впервые в динамике с 2010 по 2020 г.г. диссертантом установлена структура микробиологического пейзажа дыхательного тракта с определением чувствительности и резистентности грамотрицательной и грамположительной флоры у пациентов с муковисцидозом в Краснодарском крае.

Автором впервые проведена оценка распространенности хронической стафилококковой инфекции, выявлены пути ее распространения на территории Российской Федерации. Диссертантом впервые отмечена фенотипическая и генетическая гетерогенность *Staphylococcus aureus*, а также его чувствительность к антибиотикам у пациентов с муковисцидозом. Автором доказано, что *MSSA* являются фактором риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции у пациентов, страдающих муковисцидозом.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в диссертации М.М. Хачиян данные представляют не только научную, но и практическую значимость.

Сравнительный анализ результатов (по данным края и регистра больных с муковисцидозом Российской Федерации), проведенный автором, убедительно обосновал необходимость ведения региональных регистров пациентов с муковисцидозом, широкого внедрения современных методов базисной и антибактериальной терапии хронической инфекции, профилактики перекрестного инфицирования для совершенствования оказания медицинской помощи при данной патологии в крае. Это привело в 2018 г. к уменьшению количества пациентов с интермиттирующим высевам *Pseudomonas aeruginosa* и, соответственно, к снижению частоты назначения внутривенной антибактериальной терапии (до 48%) в крае.

Важным для клинической практики являются научно обоснованные и разработанные автором принципы антибактериальной терапии при

муковисцидозе, в том числе при хронической стафилококковой инфекции, на основе исследования характеристик микробиологического пейзажа дыхательного тракта у пациентов детского и подросткового возраста с данной патологией в крае.

Дизайн исследования хронической стафилококковой инфекции и свойств *Staphylococcus aureus* - ретроспективное сплошное многоцентровое исследование. Практически значимым является предложенный диссертантом мониторинг *Staphylococcus aureus* инфекции в связи со сменой штаммов и изменением чувствительности к антибиотикам. Обоснована роль *MSSA*, как фактора риска дальнейшего формирования мультирезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*.

Выносимые на защиту 3 положения представляют рабочие гипотезы, которые защищаются диссертантом путём решения поставленных задач. Сформулированные задачи и выносимые на защиту положения полностью согласуются с целью настоящего исследования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу пульмонологического отделения ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края и центра муковисцидоза Пермского края ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»; в учебный процесс кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России, кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация изложена на 168 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 251 источник, из них 72

отечественных и 179 – зарубежных авторов, приложения. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 12 рисунками, 2 клиническими примерами. Хочется отметить, что грамотный дизайн диссертационного исследования, многоплановость и длительность наблюдения являются ведущими достоинствами работы.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну, практическую значимость, а также выносимые на защиту положения, описана методология работы, отражено внедрение результатов в практику здравоохранения.

В обзоре литературы диссертантом анализируется достаточное для объективного представления о состоянии рассматриваемой в диссертации проблеме источников, приведены обобщающие таблицы. Особенно детально изложены данные международных регистров пациентов с муковисцидозом и их особенности. Подробно обобщена динамика показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с муковисцидозом за прошедшие 8 лет в Российской Федерации, что позволяет оценить текущую ситуацию в регионах по оказанию медицинской помощи больным для организации эффективных мер, направленных на повышение уровня здоровья пациентов. Обзор демонстрирует, что принципиально важным моментом в диагностике и терапии микробно-воспалительного поражения дыхательного тракта при муковисцидозе является наличие локальных данных уровня антибиотикорезистентности ведущих патогенов. Обоснована научно-практическая значимость продолжения исследований в данной области.

В главе «Материалы и методы» автором представлены группы пациентов, включенных в диссертационное исследование, описывается дизайн и методы клинико-лабораторного, микробиологического, эпидемиологического, молекулярно-генетического и функционального обследования пациентов. Автором обследовано 70 пациентов в 2011 г., 92 пациентов в 2015 г., 94 пациентов в 2018 г., которые проживали в Краснодарском крае; проанализированы клинико-генетические,

микробиологические данные регистров пациентов за 2015 г. 4 центров муковисцидоза: Краснодарский край, г. Москва и Московская область, Красноярский край. Для определения микробного статуса дыхательной системы и чувствительности микробных патогенов к антибактериальным препаратам проведено 2189 посевов мокроты и трахеобронхиального секрета у пациентов с муковисцидозом Краснодарского края. На 2 этапе исследования автором проведен детальный микробиологический мониторинг хронической инфекции легких у пациентов с муковисцидозом, вызванной *Staphylococcus aureus* с определением генетического разнообразия изолятов *MRSA* и распространенности эпидемических клонов среди больных муковисцидозом, а также выявлением фенотипических особенностей изолятов *Staphylococcus aureus* в 17 субъектах России. Описанные методы диагностики и методы статистической обработки материала корректны, адекватны для решения поставленных задач, автором обоснована их целесообразность для решения задач исследования.

Главы 3, 4, 5 посвящены результатам и их обсуждению в соответствии с поставленными задачами исследования.

В главе 3 диссертантом дана характеристика клинических, генетических, микробиологических особенностей у пациентов с муковисцидозом, которые подробно проанализированы в динамике по данным регистров других регионов 2011, 2015 и 2018 г.г.

Автором проведен глубокий анализ клиники, микробиологического статуса дыхательного тракта, терапии муковисцидоза за 5 лет (2011-2015 гг.). Показана негативная динамика по ряду позиций. В 2018 г. автором отмечена положительная динамика в виде снижения количества пациентов с интермиттирующим высевам *Pseudomonas aeruginosa*, со стороны физического развития, функции легких благодаря внедрению современных методов лечения и профилактики перекрестной инфекции. Проведён расчет ожидаемой продолжительности жизни для пациентов, родившихся за 2014-2018 гг. в Российской Федерации.



Диссертантом подробно проанализирована динамика видового состава микрофлоры дыхательного тракта у пациентов с муковисцидозом в Краснодарском крае, с определением чувствительности/резистентности к антибактериальным препаратам на протяжении 10-летнего периода, что имеет важное научно-практическое значение.

В главе 4 автор приводит данные об особенностях хронической инфекции легких, вызванной *Staphylococcus aureus*, у пациентов с муковисцидозом.

В заключительной главе 5 диссертантом представлены итоги исследования, проводится обобщение и обсуждение полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации основаны на результатах полученных данных, вытекают из поставленных задач, имеют важное научно-практическое значение для педиатрии.

Выдвинутые в диссертации положения аргументированы, отражают существо полученных данных.

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, Scopus – 2. Они полностью отражают основные результаты, полученные в диссертационном исследовании. Материалы диссертации широко доложены и обсуждены на различных отечественных и международных научно-практических конференциях и конгрессах. Личное участие автора в реализации данного научного исследования является определяющим.

Диссертационная работа М.М. Хачиян оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена хорошим литературным языком, имеются отдельные опечатки и стилистические ошибки.

Однако данные замечания не принципиальны, они не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

Вопросы:

1. С чем связана более высокая заболеваемость муковисцидозом в Краснодарском крае?

2. Объясните: почему хроническая стафилококковая инфекция в Российской Федерации встречается чаще при тяжелом течении муковисцидоза со структурными изменениями в легких, чем у пациентов без структурных изменений.

3. В Краснодарском крае сохраняется более высокий уровень пациентов с не идентифицированными мутациями. Поясните, пожалуйста, выявлены ли у этих детей какие-либо клинические особенности течения муковисцидоза?

4. Согласно данным Вашего исследования в 2018 г. в Краснодарском крае возросла доля лиц, использующих бронходилататоры, что почти в 2 раза выше, чем аналогичные показатели по Российской Федерации. Какие функциональные показания были для применения этих препаратов? Проводился ли бронхолитический тест? Его результаты?

Заданные вопросы приведены в порядке дискуссии и никоим образом не снижают положительной оценки работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Хачиян Магды Мелсиковны «Клинико-генетическая характеристика детей и подростков с муковисцидозом в Краснодарском крае и оценка роли стафилококковой инфекции при муковисцидозе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Елены Ивановны Кондратьевой и при научном консультировании доктора медицинских наук Марины Юрьевны Чернуха, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи в области педиатрии по определению клинических, генетических, микробиологических характеристик муковисцидоза у детей и подростков Краснодарского края для оценки эффективности качества оказываемой медицинской помощи и разработки лечебно-диагностических

мероприятий при данной патологии. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям, на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Хачиян Магда Мелсиковна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Заведующая кафедрой педиатрии №1  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Ярославский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук  
(14.01.08 - Педиатрия; 14.01.25 - Пульмонология),  
профессор  
«03» декабря 2021г.

Мельникова Ирина Михайловна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5  
Тел: +7(4852) 30-56-41 (приемная ректора) Факс: +7(4852) 72-91-42  
e-mail: rector@ysmu.ru