

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
А.А. Костин

«26» ноября 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ о значимости диссертационной работы Хачиян Магды Мелсиковны на тему «Клинико-генетическая характеристика детей и подростков с муковисцидозом в Краснодарском крае и оценка роли стафилококковой инфекции при муковисцидозе», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы

Практика ведения регистров пациентов с муковисцидозом (МВ) имеет огромное медико-социальное значение. Полученные эпидемиологические данные при создании регистров позволяют изучить особенности генетической и клинической характеристики пациентов с МВ, распространенность хронической инфекции респираторного тракта, выявить факторы риска развития состояний, угрожающих жизни, прогнозировать течение заболевания, совершенствовать стандарты диагностики, систему диспансеризации и реабилитации пациентов. До 2011 года в Краснодарском крае отсутствовал регистр пациентов МВ, не проводился анализ динамики состояния здоровья пациентов края, объема терапии, распространенности бактериальных патогенов и их чувствительности к антибактериальным

препаратам. Изучение микробиологического профиля детей с МВ в Краснодарском крае на протяжении 10 лет является актуальным и имеет важное медико-социальное значение при оказании медицинской помощи пациентам данного региона.

Хроническая инфекция легких (ХИЛ), вызванная *Staphylococcus aureus*, является самой распространенной среди пациентов с МВ (58,4%), особенно в детском возрасте (60,9%) [Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., 2018, Чернуха М.Ю., 2019, Аветисян Л.Р., 2020]. Для пациентов с МВ большое клиническое и эпидемиологическое значение имеет метициллин резистентный *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, *MRSA*). При ХИЛ, вызванной *MRSA*, у больных МВ, согласно данным Е.С. Dasenbrook (2010), М.Т. Jennings (2017), наблюдается быстрое снижение функции легких и ограничение числа эффективных антибактериальных препаратов для терапии обострений. Подобных исследований в отношении *S. aureus* при МВ в России не проводилось. Именно этим вопросам посвящена диссертационная работа М.М. Хачиян, что определяет ее актуальность.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки
и народного хозяйства, соответствие диссертации паспорту
специальности**

Диссертационное исследование соответствует пп. 1 и 5 паспорта специальности 3.1.21. Педиатрия (п. 1 - рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка, п. 5 - клиника, диагностика и лечение врождённых и наследственных болезней).

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые описана клиническая характеристика детей и подростков с МВ Краснодарского края, согласно требованиям Европейского регистра, в динамике по данным за 2011, 2015, 2018 годы. Проведен детальный анализ заболеваемости МВ в крае и роли неонатального скрининга в диагностике

МВ. На основе данных регистра пациентов Краснодарского края установлено, что аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR* в Краснодарском крае в 2011-2018 годах отличалась от показателей по РФ. Зарегистрирована высокая частота генотипа F508del/F508del (42,9%) и низкое число «мягких» генотипов (7,8%). Аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR* в Краснодарском крае в 2011-2018 годах была представлена F508del - 62,94%, CFTRdele2,3 - 5,59%, 2184insA - 2,8%, L138ins - 2,10%, G542X - 2,10%, W1282X - 2,10%, 2143delT - 1,40%, мутации N1303K, R334W, 1367del5, 1677delTA, 4015delT встречались в 0,7%.

Впервые описана функция легких пациентов с МВ Краснодарского края, их нутритивный статус, осложнения заболевания. Проведен анализ применяемой в крае терапии пациентов с МВ, выявлены ее особенности и недостатки. Впервые изучена характеристика микробиологического пейзажа дыхательного тракта детей с МВ за период с 2010 по 2020 годы, описана чувствительность и резистентность грамотрицательной и грамположительной флоры пациентов с МВ Краснодарского края, что важно для оптимизации антибактериальной терапии. Представлен сравнительный анализ состояния здоровья детей Краснодарского края с пациентами из Москвы, Московской области и Красноярского края. На основе полученных результатов разработаны мероприятия по улучшению медицинской помощи пациентам с МВ в крае и оценена их эффективность.

Проведенные меры по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с МВ (усиление мер профилактики перекрестной инфекции, развитие амбулаторной помощи и внедрение современных методов базисной терапии и антибактериальной терапии хронической инфекции) привели к положительным результатам. Так, в 2018 году сократилось количество пациентов с интермиттирующим высевом *Pseudomonas aeruginosa* и, соответственно, частота назначения внутривенной антибактериальной терапии сократилась до 48,05%. Кроме того, в 2018 году количество пациентов, получавших ингаляционную терапию

гипертоническим раствором натрия хлорида, увеличилось более чем в 2 раза. Результаты по изучению антибактериальной резистентности основных микробных патогенов дыхательного тракта пациентов Краснодарского края рекомендовано использовать при назначении антибактериальной терапии пациентам с МВ.

На территории РФ оценена частота хронической стафилококковой инфекции (ХСИ) у больных МВ, выявлены пути ее распространения. Изучены фенотипическая и генетическая гетерогенность *S. aureus* и чувствительность *S. aureus* к антибиотикам у пациентов с МВ РФ. Использование комплексного подхода с определением эпидемических маркеров в выделенных изолятах позволило установить популяционную структуру и эпидемиологическую значимость *MRSA*, циркулирующих среди больных МВ России, что имеет важное значение для контроля их распространения. Доказано, что метициллин-чувствительный *S. aureus* (*MSSA*) является фактором риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции, это требует постоянного мониторинга антибиотикочувствительности. Исследование показало, что в отношении больных МВ России эпидемическим можно считать *MRSA* ST8 с SCCmec IV типом. Больные МВ являются его источником, что требует соблюдения профилактических мер, как при госпитализации, так и при динамическом наблюдении в амбулаторных условиях.

Низкий процент эффективности эрадикации *S. aureus* и высокая частота формирования ХСИ показывает отсутствие необходимости в проведении эрадикационной антибактериальной терапии и обосновывает ее применение при эпизодах острых респираторных инфекций и обострениях хронического процесса со стороны легких.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основе данных регистра и мониторингования микрофлоры дыхательного тракта была усовершенствована медицинская помощь

пациентам МВ детского возраста в виде усиления мер профилактики перекрестной инфекции, развития амбулаторной помощи и внедрения современных методов базисной и антибактериальной терапии.

Результаты исследования эпидемиологических и микробиологических особенностей ХИЛ у пациентов с МВ, вызванной *S. aureus*, были использованы для разработки мер профилактики и схем рациональной антибактериальной терапии в РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования и планировании научной работы: в клиничко-анамнестическом обследовании детей, сборе материала по данным историй болезни для регистров 2011-2015 и 2018 годов; создании базы данных пациентов с различными генотипами, согласно требованиям Европейского регистра; создании базы с данными микрофлоры дыхательного тракта и чувствительностью к антибактериальным препаратам с 2011 по 2020 годы; участии в сборе биоматериала для изучения стафилококковой инфекции в РФ; проведении ряда исследований, статистического анализа; разработке лечебных и профилактических мер; подготовке основных публикаций по теме исследования. Конкретное личное участие автора в работе выразилось в самостоятельном выполнении им более 90% всех фрагментов исследования.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертации М.М. Хачиян могут быть применены в практическом здравоохранении. Полученные результаты по изучению микробиологического пейзажа дыхательного тракта детей с МВ за период с 2010 по 2020 годы, а также по изучению эпидемиологических и микробиологических особенностей ХИЛ, вызванной *S. aureus*, были

использованы для разработки рекомендаций по антибактериальной терапии патологии дыхательного тракта в Краснодарском крае и РФ.

Печатные работы автора, в т. ч. в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, одна статья в «Journal of Cystic Fibrosis».

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует.

Обзор литературы, содержащий исчерпывающую актуальную информацию о предмете исследования, изложен на 27 страницах и отражает современные представления о роли ведения Национального регистра РФ пациентов с МВ и изучения эпидемиологических и микробиологических особенностей ХИЛ, вызванной *S. aureus*, у пациентов с МВ.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно охарактеризованы группы пациентов, включенных в исследование, детально описаны использованные в ходе исследования клинические данные, микробиологические, эпидемиологические и молекулярно-генетические методы обследования, а также указаны методы статистической обработки.

В главах, посвященных результатам собственного исследования, последовательно представлены общая клиническая характеристика пациентов с МВ Краснодарского края согласно регистрам 2011, 2015 и 2018 годов, характеристика пациентов с МВ Краснодарского края в сравнении с другими регионами и сравнительная характеристика микрофлоры дыхательного тракта с определением чувствительности к антибактериальным

препаратам. Также представлены результаты исследования ХИЛ, вызванной *S. aureus*.

В заключительной главе представлены итоги исследования, проводится обсуждение полученных результатов. Выводы логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы. Работа изложена на 168 страницах компьютерного текста, списка литературы, включающего 251 источник, из них 72 отечественных и 179 – зарубежных авторов, приложения. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена на высоком научно—методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и очень полезное с научной и практической точки зрения научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов. Выводы в целом отражают цель и задачи. Практические рекомендации построены четко и являются адресными. Недостатков в содержании и оформлении работы не выявлено.

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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Елены Ивановны Кондратьевой и при научном консультировании доктора медицинских наук Марины Юрьевны Чернухи, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная

научная задача по изучению клинико-генетической и микробиологической характеристики муковисцидоза у детей и подростков Краснодарского края. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Магда Мелсиковна Хачиян достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук Дмитрием Юрьевичем Овсянниковым, обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол №4 от «16» ноября 2021 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» доктор медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия)

Д.Ю. Овсянников

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787—38—03, (495) 434-42-12, (495) 434-66—82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru