

ОТЗЫВ

на диссертационную работу Махмутовой Виктории Ринатовны
«Разработка оптимальной терапии взрослых пациентов с муковисцидозом
на основании их генотипических и фенотипических особенностей
в Северо-Западном федеральном округе», представленной
к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Актуальность темы исследования

Оптимизация терапии орфанных заболеваний в настоящее время в фокусе внимания отечественного здравоохранения. Муковисцидоз, как самое частое наследственное полиорганное заболевание имеет прогрессирующий характер течения заболевания и нередко имеет неблагоприятный прогноз. В последние два десятилетия благодаря совершенствованию диагностики и лечения муковисцидоза, отмечено существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с данной болезнью.

Введение неонатального скрининга в Российской Федерации, ингаляционная терапия препаратом рекомбинантной ДНКазы, ингаляционная антибактериальная терапия, введение в практику лечения микросферическими панкреатическими ферментами, развитие методик кинезитерапии, появление и активное внедрение таргетной (патогенетической) терапии, а также преобладание передачи больных из педиатрической системы во взрослую сеть, трансплантация лёгких и печени, всё это ежегодно способствует увеличению среднего возраста пациентов. Современный муковисцидоз из преимущественно педиатрического заболевания уверенно шагнул во взрослую сеть.

Наибольший вклад в тяжесть течения заболевания несет генотип и бактериальные осложнения нижних дыхательных путей, их региональные особенности у пациентов с муковисцидозом.

Таким образом, предлагаемая работа представляет является актуальной и представляет научный и практический интерес.

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

В основу представленного диссертационного исследования положен обширный массив литературы как российских, так и зарубежных ученых в области пульмонологии, педиатрии и микробиологии. С помощью системно-структурных, описательных и статистических методов в исследовании изучаются распространенность генотипов взрослых пациентов с муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, динамику микробиологического спектра нижних дыхательных путей, резистентность к меропенему возросшего числа инфицирования *Achromobacter xyl.*, эффективность симптоматической терапии коронавирусной инфекции COVID-19. Использование этих методов в сочетании с тщательной проверкой клинических и статистических данных обеспечивает беспристрастность и надёжность полученных результатов и последующих выводов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Выборка 60 взрослых пациентов является репрезентативной для тяжелого орфанного заболевания, достоверность полученных результатов определяется хорошо спланированным дизайном исследования, сравнимостью групп и применением статистических критериев для последовательного сравнения. Такое сочетание позволяет получить статистически верные данные для формулирования выводов, отвечающих на поставленные задачи.

Новизна исследования определяется отсутствием имеющихся литературных данных по изучаемой проблеме, а именно комплексное эпидемиологическое изучение структуры взрослых больных с муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за длительный период наблюдения, предложена схема лечения чувствительного и резистентного штамма *Achromobacter xyl.*, а также течение, исход и оценка эффективности симптоматической терапии коронавирусной инфекции COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты, а именно рекомендации формировать группу пациентов с «тяжелым» генотипом с целью снижения риска заражения

неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами, применение схемы цефтазидим/амикацин для лечения чувствительного штамма как равнозначно действующей в сравнении с меропенемом на развитие резистентности в будущем, выявление высокой чувствительности региональных штаммов синегнойной инфекции к тобрамицину в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, имеют большое практическое и научное значение для лечения данной патологии.

Кроме того, доказанное автором эффективное назначение симптоматической терапии для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 без дополнительной антибактериальной терапии позволяет купировать симптомы заболевания в половине амбулаторных случаев. Это, в свою очередь, имеет большое практическое значения для лечения такой группы пациентов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология

Полнота освещения результатов диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 печатные работы, из них 4 научные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационного исследования на соискание учёной степени кандидата наук.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, кратко отражая её суть. В нем и публикациях по изучаемой теме полностью изложены основные положения диссертации.

Реализация и апробация результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в работу Экспертного центра по профилю «Пульмонология» СПб ГБУЗ ГМПБ № 2 (194354, Санкт-Петербург, Учебный пер, д.5).

Результаты исследования доложены на профильных конференциях регионального и федерального уровня:

- Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020 г.);
- Городская Научно-Практическая конференция Санкт-Петербургский Респираторный день (Санкт-Петербург, 2020 г.);
- XVI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2021 г.);
- Всероссийская онлайн школа по муковисцидозу с международным участием «Муковисцидоз: из детства во взрослую жизнь» (Москва, 2021 г.).

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Изложена на 118 страницах, иллюстрирована 22 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 135 источников, из них 70 отечественных и 65 зарубежных.

Объем, структура, содержание и оформление диссертации.

Диссертация состоит из традиционных разделов и соответствует требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, где представлен дизайн диссертационной работы, глава с результатами собственных исследований, глава обсуждений результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы.

Во введении представлена значимость заболевания муковисцидоза для лиц белой расы, клиническое разнообразие проявлений, влияние бактериальных осложнений на тяжесть течения и прогноз.

Раздел обзор литературы состоит из семи разделов с анализом отечественной и зарубежной литературы, отражающим исторические и современные представления об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, клинических проявлений, диагностике и лечении муковисцидоза. Развитие методов диагностики и лечения заболевания привели к увеличению продолжительности жизни пациентов согласно международным регистрам больных. Изучение региональных особенностей течения заболевания и оптимизация алгоритмов лечения у взрослых пациентов с муковисцидозом является актуальной задачей здравоохранения.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационного исследования, описан дизайн исследования. Подробно описаны и аргументированы методы достоверной микробиологической идентификации возбудите, приведены методы статистической обработки в соответствии с целями и задачами исследования.

В главе результатов собственного исследования приведена характеристика пациентов Санкт Петербурга и Ленобласти: динамика численности пациентов по годам, средний возраст, показатели функционального и нутритивного статуса за исследуемый период 2016-2021 гг. В графиках отражены зависимость среднего возраста пациентов от типа мутации, структура "тяжёлых" и "мягких" генотипов. Подробно приведена динамика респираторной флоры пациентов, спектр выявленных неферментирующих грамотрицательных бактерий. Обращает на себя внимание снижение чувствительности штаммов *Achromobacter* spp. к карбапенемам в исследуемой выборке с 50% до 30,7% за 5 лет исследования. С целью оптимизации антибактериальной терапии выполнен анализ развития сроков панрезистентности *Achromobacter* spp. при схеме лечения цефтазидим 6 гр. в сутки+амикацин 1 гр. в сутки и схеме меропенем 3 гр. в сутки. Обе схемы лечения расценены как равнозначные, различия в сроках не выявлены. При анализе выживаемости двух групп сравнения, применение меропенема 6 гр. в сутки не показало преимуществ с группой меропенема 3 гр. в сутки, а коррелировало с тяжестью генотипа по данным

исследования. При оценке региональных особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых пациентов с муковисцидозом не выявлено тяжёлого течения или летальных исходов от данной вирусной инфекции в Санкт-Петербурге и Ленобласти. Таким образом пациенты перенесли COVID -19 легче, чем можно было ожидать от пациентов с тяжёлым инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей.

В обсуждении работы Махмутова В.Р. провела анализ выполненного исследования с обсуждением полученных результатов, сопоставляя их с актуальными данными литературы.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования.

Диссертация аккуратно оформлена, легко читается, сопровождается достаточным количеством таблиц и графиков. Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Во время ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Чем обоснован выбор инфекции *Achromobacter xyl.* в качестве мишени разработки эффективных схем лечения?
- 2) Что вы вкладывали в понятие «симптоматическая терапия» в вопросе лечения коронавирусной инфекции COVID-19?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Махмутовой Виктории Ринатовны на тему: «Разработка оптимальной терапии взрослых пациентов с муковисцидозом на основании их генотипических и фенотипических особенностей в Северо-Западном федеральном округе», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология является научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для пульмонологии, в которой содержится решение актуальной научной задачи – выявление региональных генотипических и фенотипических особенностей взрослых пациентов с муковисцидозом в северо-западном

федеральном округе, а также разработка оптимальной терапии чувствительной и резистентной хронической инфекции *Achromobacter xyl.* нижних дыхательных путей.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Авдеев Сергей Николаевич



Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), д.м.н., профессор



03.10.2024

Почтовый адрес: 119048,
г. Москва, ул. Трубецкая д. 8 стр. 2
Телефон: 8 (495) 609-14-00;
e-mail: rektorat@staff.sechenov.ru