

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Хрянина Алексея Алексеевича
на диссертацию Романовой Ирины Викторовны
на тему «Совершенствование ведения больных *Mycoplasma genitalium*-инфекцией
на основании результатов изучения генетических маркеров резистентности
возбудителя к антибактериальным препаратам»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность исследования. Представленная работа Романовой И.В. посвящена изучению генетических маркеров резистентности *Mycoplasma genitalium* к антибактериальным препаратам. *M. genitalium* относится к инфекциям, передаваемым половым путём, которые способны вызывать различные репродуктивные осложнения у мужчин и женщин. В проведенном научном исследовании автор впервые оценивает частоту и характер мутаций *M. genitalium* в Московском регионе, а также изучает сравнительную характеристику клинических проявлений у пациентов с мутациями и без таковых. Рецензируемая работа позволяет сформировать более чёткое представление о современных проблемах связанных с инфекцией, вызванной *M. genitalium*. Теоретическая и практическая значимость исследования соответствует актуальности проблемы. Учитывая все вышеизложенное, следует признать, что тема диссертационного исследования Романовой И.В. является актуальной и представляет несомненный научный и практический интерес.

Достоверность и новизна результатов диссертации. В соответствии с поставленной целью исследователем проведено лабораторное исследование 645 изолятов *M. genitalium* и изучены клинические данные 454 первичных пациентов с *M. genitalium*. Автором использованы современные методы диагностики, которые были адекватны поставленным задачам. План исследования соответствует цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена корректно проведенным статистическим анализом.

Достаточный объем материала и проведенных исследований, а также адекватная статистическая обработка полученных данных позволяют считать убедительными полученные результаты и логично обосновывают достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна настоящего исследования заключается в получении данных о частоте мутантных штаммов *M. genitalium*, циркулирующих в Московском регионе, резистентных к антибактериальным препаратам, за период 2014–2018 годов. Описаны генетические детерминанты и мутации, определяющие резистентность штаммов *M. genitalium* к макролидам и фторинолонам. Проведена сравнительная характеристика клинических проявлений *M. genitalium*, обусловленной мутантными и «дикими» (без мутаций) штаммами возбудителя. На основании полученных результатов, разработан и внедрен в практику работы

Московского здравоохранения протокол ведения пациентов с *M. genitalium*, изложенный в Методических рекомендациях, утвержденных Департаментом здравоохранения города Москвы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация оформлена и изложена в соответствии на 136 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 13 диаграммами. Работа состоит из введения, 3 глав с описанием данных литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Во введении обосновывается актуальность выбранной темы диссертационного исследования, определяются цели и задачи, указаны научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» приводится обзор современного состояния проблемы по тематике исследования: обсуждаются характерные черты, особенности клинического течения *M. genitalium*, диагностики, лечения, а также развивающейся антибиотикорезистентности *M. genitalium*.

Во второй главе «Материалы и методы» приводится характеристика обследованных пациентов, штаммов *M. genitalium*, описываются использованные методы клинического и лабораторного обследования, применявшиеся подходы к статистической обработке.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» подробно изложены результаты собственных исследований, выполненных диссертантом. Глава имеет несколько разделов, названных в соответствии с основными этапами выполнявшихся работ. В ходе решения первой задачи установлено, что *M. genitalium* занимает значимое место в структуре заболеваемости ИППП, что обосновывает необходимость разработки эпидемиологической формы статистического учета для уrogenитальной микоплазменной инфекции. Так, частота выявления *M. genitalium* среди пациентов венерологического приема МНПЦДК ДЗМ в период 2015–2018 годов составила 1,4–2,3 %; доля *M. genitalium* в структуре бактериальных ИППП на протяжении 2015–2018 годов составляла от 3,7 до 6,5 % и была сопоставимой с заболеваемостью гонококковой инфекцией (от 4,3 до 6,6 %).

Частота мутаций *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам за период 2014–2018 гг. составила 7,4% и 9,8% соответственно, при этом за указанный период наблюдения отмечено увеличение числа мутаций *M. genitalium*, ассоциированных с резистентностью к макролидам, в 2,6 раза, к фторхинолонам – в 1,9 раза.

Следующий подраздел содержит подробное описание общей характеристики *M. genitalium*, а также сравнительный анализ клинических проявлений заболевания у пациентов с мутантными штаммами *M. genitalium* и без мутаций.

В следующем подразделе проводится подробный анализ современной тактики ведения пациентов с *M. genitalium* среди врачей Московского региона.

В главе «Заключение» обобщены полученные результаты, а также сформулированы 5 развернутых выводов, соответствующих поставленной цели и задачам, и 3 практические рекомендации по использованию результатов работы для ведения пациентов с *M. genitalium*.

Список источников содержит ссылки на 174 работы российских и зарубежных исследователей, объективно отражающих состояние исследований по тематике диссертации.

Сформулированные в диссертации научные положения, заключение, выводы и рекомендации аргументированы, научно обоснованы и логически вытекают из системного анализа представленных в исследовании данных. Выводы, изложенные по результатам проведенной работы, полностью отражают цель и задачи исследования, базируясь на полученных автором результатах. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, в полной мере научно обоснованы.

Ценность для науки и практики результатов работы. В диссертационной работе Романовой И.В. впервые на основании мониторинга распространенности и оценки характера мутаций *M. genitalium* в Московском регионе получены данные о высоком уровне выявления мутаций, определяющих антибиотикорезистентность возбудителя (7,4% к макролидам и 9,8% к фторхинолонам).

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательскую работу Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Оценивая диссертационное исследование в целом, считаю необходимым сделать некоторые замечания:

1. В пункте 3 основных положений диссертации, выносимых на защиту необходимо конкретизировать, какие именно получены особенности клинических проявлений *M. genitalium* с мутациями устойчивости к препаратам, которые следует учитывать при обследовании. Данный пункт требует детальной доработки.

2. В пункте 4 основных положений диссертации, выносимых на защиту необходимо уточнить, кто именно должен проводить, по мнению автора, систематическую оценку тактики ведения пациентов с *M. genitalium*. Данный пункт представляет только гипотетическое мнение автора и требует доработки.

3. В диссертационной работе отсутствует «Анкета пациента», на которую Вы ссылаетесь в автореферате (стр. 6).

4. В названии раздела 3.2 главы 3 и диаграмме 1 правильнее указать не «распространённость», а «частота выявления *M. genitalium*», поскольку Вы не проводили популяционного исследования.

5. Раздел «Материалы и методы» в диссертационной работе представлен достаточно кратко и не в полном объёме, что представляет определённую сложность для объективной оценки выполненных исследований.

6. Отсутствуют чёткие и обоснованные критерии включения и исключения для проведения данного исследования.

7. Обследованная группа пациентов в возрастной категории имеет слишком широкий диапазон от 18 до 75 лет.

8. В работе автор указывает, что «провели анкетирование 69 врачей», но без какого-либо уточнения специальности этих врачей.

9. После каждого раздела собственных исследований желательно отдельное резюме с обобщением полученных данных.

10. Обсуждение результатов полученных данных имеется не во всех разделах диссертации (отсутствует в разделе 3.2, 3.4, 3.5), либо представлено очень кратко (раздел 3.1, 3.3.1).

11. В практических рекомендациях отсутствуют конкретные указания кратности и длительности применения антибактериальных средств (азитромицин, джозамицин и моксифлоксацин) при выявленной урогенитальной микоплазменной инфекции у пациентов. Не совсем понятно, какое нужно использовать этиотропное лечение у пациентов при выявлении у них резистентности *M. genitalium* ко всем указанным препаратам.

12. Список литературы не соответствует требованиям ГОСТа; Библиографические записи оформляют в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1–2003.

В процессе рецензирования возник ряд вопросов, требующих дополнительного разъяснения. В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Кто именно осуществлял забор биологического материала у женщин и мужчин? В автореферате в разделе «Методы исследования» Вы указываете, что «подвергали биологический материал у женщин из влагалища, у мужчин – из уретры» (стр. 11) на выявление *M. genitalium* методом ПЦР, хотя в своей диссертационной работе указываете, что «у женщин получали биологический материала цервикального канала и/или влагалища: у мужчин – биологический материал уретры или первую порцию мочи» (стр. 36). Уточните, исследовался ли биологический материал у женщин из цервикального канала и имеет ли принципиальное значение выбор локализации (влагалище, цервикальный канал)

для выявления *M. genitalium* методом ПЦР? Уточните, исследовалась ли первая порция мочи у мужчин для выявления *M. genitalium* методом ПЦР?

2. С чем связано, что при распределении пациентов по полу оказалось, что включенных в исследование мужчин в 6,4 раза больше, чем женщин? Данное соотношение противоречит факту, что женщины обычно обращаются значительно чаще на приём к врачу (статистически женщин больше, чем мужчин).

3. Как Вы объясните, что заболеваемость сифилисом в Московском регионе значительно превышает показатели урогенитального трихомониаза, урогенитальной хламидийной инфекции, гонококковой инфекции и «*M. genitalium*-инфекции»? Почему Вы не анализировали полученные данные с показателями заболеваемости в других крупных регионах Российской Федерации?

3. Уточните, какие именно статистические отчётные формы Вы использовали для сопоставления и анализа частоты выявления *M. genitalium* с другими невирусными возбудителями ИППП в Московском регионе? Уточните, под «Московским регионом» подразумевается город или область?

4. Как осуществляется мониторинг распространения мутантных штаммов *M. genitalium* в Московском регионе?

5. Какие факторы влияют на увеличение числа мутаций *M. genitalium* в Московском регионе?

6. Какие специфические клинические проявления выявлены при моно-инфекции *M. genitalium* у обследованных мужчин и женщин? Чем выявленные клинические симптомы отличаются от других ИППП?

7. Насколько часто встречалось сочетание *M. genitalium* с хламидийной инфекцией (*C. trachomatis*), и какая в этом случае была тактика ведения таких пациентов?

8. В чём заключается «совершенствование ведения больных с *Mycoplasma genitalium*-инфекцией», указанное в названии диссертационной работы?

9. Объясните термин «стремительное развитие антибиотикорезистентности *M. genitalium*», используемый неоднократно в Вашей работе (стр. 3, 31, 99 и 103).

10. Обоснуйте научный термин «*M. genitalium*-инфекция», который Вы используете в диссертационной работе с позиции стилистики русского языка.

11. Являетесь ли Вы лично разработчиком представленного алгоритма ведения пациентов с *M. genitalium* в диссертационной работе (стр. 102)? Уточните, принципиальное отличие разработанного Вами алгоритма ведения пациентов с *M. genitalium*, от подобного алгоритма, представленного профессиональной ассоциацией «Российского общества дерматовенерологов и косметологов» в Федеральных клинических рекомендациях 2017 года (Раздел «Урогенитальная микоплазменная инфекция» (стр. 17), <https://www.cnikvi.ru/>)?

Указанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение. Диссертация Романовой Ирины Викторовны «Совершенствование ведения больных *Mycoplasma genitalium*-инфекцией на основании результатов изучения генетических маркеров резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам», которая выполнена под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Жуковой О.В. и кандидата биологических наук Гущина А.Е., представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – получены новые данные об урогенитальной микоплазменной инфекции (*M. genitalium*). Выбранная проблематика раскрыта полно и всесторонне, разработанные рекомендации имеют большую практическую значимость, их реализация будет способствовать снижению уровня резистентности *M. genitalium* к антимикробным препаратам.

Научная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов соответствует требованиям п. 9, п. 10 раздела II Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Романова Ирина Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры дерматовенерологии и косметологи

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

«10» февраля 2014 г.

Алексей Алексеевич Хрянин

Сведения: Хрянин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор кафедры дерматовенерологии и косметологи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. Телефон: +7(383)2250743 Адрес электронной почты: khryanin@mail.ru)

Подпись д-ра. мед. наук, профессора Хрянина А.А. заверяю,

Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д-р. мед. наук, профессор

«10» февраля 2014 г.

М.Ф. Осипенко