

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Голубевой Марины Викторовны на диссертацию Гатауллина Марата Ринатовича «Оптимизация диагностики и лечения пневмоний, обусловленных *Mycoplasma pneumoniae*, у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

### Актуальность темы исследования

Респираторный микоплазмоз, вызываемый *Mycoplasma pneumoniae*, остается одной из наиболее значимых проблем современной педиатрии. *M.pneumoniae* является ведущей причиной внебольничной пневмонии у детей и подростков, вызывая от 15–20% случаев инфекции у взрослых и до 40% – у детей. Заболевание встречается по всему миру в виде эндемических и эпидемических вспышек, с пиками эпидемий каждые 3–7 лет. После отмены ограничительных мер, связанных с пандемией COVID-19, во всем мире наблюдается значительный и устойчивый рост заболеваемости респираторным микоплазмозом, что привело к крупнейшим вспышкам за последние несколько лет. Так, в 2024 году зафиксирован 8,8-кратный рост заболеваемости пневмонией, вызванных *M.pneumoniae*, в сравнении со среднемноголетними показателями. Современные исследования отмечают преимущественное вовлечение детей в инфекционный процесс, рост тяжелых форм заболевания и увеличение частоты внереспираторных проявлений, что определяет необходимость выработки комплексной стратегии по диагностике, лечению и профилактике этой инфекции.

В настоящее время имеются сложности выбора этиотропной терапии при внебольничных пневмониях у детей в связи с многими факторами –

изменением этиологической структуры возбудителей, неспецифичностью симптомов пневмонии на ранних этапах, объективными трудностями забора биоматериала у детей, недостаточной чувствительностью и специфичностью ряда лабораторных тестов, ограниченным спектром антибактериальных препаратов в детской практике. Увеличение доли *M.pneumoniae* в структуре возбудителей внебольничных пневмоний еще более усложняет ситуацию. Отсутствие клеточной стенки у атипичных микроорганизмов делает их нечувствительными к  $\beta$ -лактамным антибиотикам (в том числе аминопенициллинам), традиционно используемым в качестве стартовой терапии при типичных пневмониях у детей. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в период вспышек микоплазменной инфекции у детей старше 5 лет обосновано применение макролидов. Однако, в литературе появились данные о росте *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к макролидам (до 30%), а согласно современным представлениям, доля пневмококка в этиологии внебольничных пневмоний остается сопоставимой с другими возбудителями. В таких случаях препаратами выбора должны быть аминопенициллины, что создает терапевтическую дилемму. Дифференциальная диагностика пневмоний, вызванных разными возбудителями, на ранних сроках заболевания приобретает ключевое значение для выбора рациональной эмпирической терапии, что, в первую очередь, и определяет актуальность выполненной диссертационной работы.

Серьезной клинической проблемой на современном этапе является рост макролид-резистентных штаммов *M.pneumoniae*, связанных с более тяжелым течением, пролонгированной лихорадкой, высоким риском осложнений и неэффективностью стартовой терапии. Вспышка микоплазменных пневмоний, начавшаяся в Китае в 2023 году, наглядно продемонстрировала глобальный рост макролид-резистентных штаммов *M.pneumoniae*. На сегодняшний день распространенность резистентных штаммов, в зависимости от региона, колеблется в пределах от 5 до 90%. В

России также появились сообщения о выделении штаммов микоплазм, резистентных к макролидам. Однако на данный момент эти публикации единичны и не позволяют сформировать четкую картину о распространенности данного явления и его клинической значимости. В связи с этим оценка доли *M.pneumoniae*, нечувствительных к препаратам первой линии терапии, определяет, как несомненную научную, так и высокую практическую значимость представленной диссертационной работы.

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

Исследование выполнено на базе специализированного стационара, имеющего значительный опыт работы с пациентами данной категории, одобрено локальным этическим комитетом. Диссертационная работа представляет собой комплексное клинико-лабораторное и генетическое исследование с оригинальным дизайном ретроспективного анализа, изложенным в методической части работы, что обеспечивает логичность изложения и достоверность полученных результатов.

Достоверность данных, полученных в работе Гатауллина М.Р., обоснована достаточным объемом выборки с различными этиологическими вариантами пневмонии, а также использованием современных и информативных лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам. Сбор информации об особенностях течения, клинических и лабораторных характеристиках заболевания, а также статистическая обработка выполнены автором корректно, на высоком методическом уровне, с применением лицензионного программного обеспечения, что позволило получить объективные результаты. Статистический анализ включал методы описательной статистики, сравнительную оценку с использованием различных критериев, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ.

Таким образом, репрезентативность выборки, корректность статистической обработки и интерпретации полученных данных позволяют заключить, что полученные результаты объективны. Научные положения и выводы соответствуют материалам исследования, согласуются с его целью и задачами. Практические рекомендации, сформулированные автором, являются научно обоснованными.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Проведенное Гатауллиным М.Р. исследование обладает несомненной научной новизной, которая заключается в том, что впервые получены данные о возрастных и клинических особенностях микоплазменных пневмоний в период после окончания острой фазы пандемии COVID-19.

Автором определен набор клинико-лабораторных признаков, позволяющих с высокой степенью вероятности дифференцировать микоплазменные пневмонии от пневмоний бактериальной и вирусной этиологии на ранних сроках заболевания. Эффективность предложенных маркеров ранней диагностики микоплазменных пневмоний оценена на экзаменационных выборках.

Впервые изучена распространенность макролид-резистентных штаммов *M.pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией в Республике Татарстан, определена их клиническая значимость.

### **Практическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что доказана необходимость рутинного обследования детей раннего возраста с признаками внебольничной пневмонии на *M.pneumoniae* в период эпидемического подъема заболеваемости. Ценными для практического здравоохранения являются разработанные онлайн-калькуляторы,

включающие набор признаков, позволяющих с высокой степенью вероятности предполагать микоплазменную этиологию пневмонии. Важной для выбора эмпирической терапии стала выявленная высокая частота (19,4%) резистентности к макролидам среди штаммов *M. pneumoniae*, ответственных за развитие внебольничных пневмоний у детей, а также представленные клинические особенности таких вариантов заболевания.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе медицинских вузов. Практические рекомендации и выводы автора представляют интерес для инфекционистов, педиатров и пульмонологов, работающих с пациентами с острыми инфекционными поражениями нижних отделов респираторного тракта.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа изложена на 176 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу с материалами и методами исследования, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы содержит 329 источников, преимущественно за последние 5–7 лет. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 14 рисунками и 3 приложениями.

Во введении автор подчеркивается актуальность работы, излагает предпосылки формирования цели и задач исследования, которые сформулированы четко и отражают суть раскрываемой проблемы. Кроме того, в этом разделе представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, данные о степени достоверности результатов, личном участии автора, апробации работы, внедрении ее в практическое здравоохранение, а также сведения о публикациях по теме исследования.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком и достаточно полно освещает проблему этиологии, клинических и

лабораторных характеристик, дифференциальной диагностики и лечения пневмоний различной этиологии у детей. Заключение по обзору литературы убедительно обосновывает актуальность и целесообразность предпринятого автором диссертационного исследования.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автор подробно описывает объекты и дизайн исследования, представляет расчет необходимого объема выборки, определяет критерии и способы отбора пациентов в группы для дальнейшего анализа. Четко и структурированно изложены методы лабораторного обследования, включая идентификацию генетических детерминант резистентности к макролидам у штаммов *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных из зева, крови и мочи обследованных детей. Проанализировано более 1000 историй болезни детей с внебольничными пневмониями. При статистической обработке полученного массива данных использованы современные методы статистического анализа.

Работа проводилась в несколько этапов. На первом были проанализированы данные всех пациентов детского возраста с внебольничными пневмониями, госпитализированных в инфекционный стационар, начиная с 2021 года. Второй этап был посвящен выявлению отличительных признаков пневмоний, обусловленных *M.pneumoniae*, в том числе в зависимости от возраста заболевших. Основной раздел работы проведен в дизайне ретроспективного аналитического исследования и касается выявления признаков, специфичных для микоплазменных, хламидийных, бактериальных и вирусных пневмоний. Статистически значимые различия, выявленные, с использованием логистического регрессионного анализа, позволили определить набор признаков, с высокой степенью вероятности указывающих на микоплазменную этиологию поражения нижних отделов респираторного тракта.

Во второй главе собственных исследований представлены результаты определения доли штаммов *M.pneumoniae*, выделенных от 72 детей с

внебольничной пневмонией и несущих точечные мутации в локусах генов, ответственных за развитие резистентности к макролидам. Пенетрантность генов, определяющих устойчивость микоплазм к антибиотикам первой линии, изучена на выборке, состоящей из 40 пациентов. Доказано, что пневмонии, вызванные такими штаммами, отличаются более выраженным респираторным синдромом, нередко сопровождаются дыхательной недостаточностью и характеризуются большей продолжительностью заболевания. Показано, что замена макролидов на доксициклин в таких случаях позволяет быстрее нормализовать состояние пациентов, сокращает сроки госпитализации и улучшает ближайший прогноз. В конце главы полученные результаты иллюстрированы клиническим примером.

В заключении приводится подробное и логичное обсуждение полученных результатов исследования, а также их сопоставление с данными мировой литературы. Автором четко сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам, а также практические рекомендации, обоснованные полученными результатами.

Замечаний по оформлению текста, таблиц и рисунков к диссертации нет. Наличие иллюстративного материала позволяет наглядно продемонстрировать полученные данные и способствует их всестороннему анализу. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Гатауллина М.Р. проведена на высоком методическом уровне, является чрезвычайно актуальной и позволяет определить основные характеристики пациента с микоплазменной пневмонией в постпандемийный период, в том числе с точки зрения дифференциальной диагностики, а также выбрать наиболее эффективные подходы к этиотропной терапии.

Личный вклад автора заключается в определении актуальности, степени разработанности научной проблемы, разработке дизайна исследования, сборе и анализе информации, формулировке цели, задач исследования, выводов и практических рекомендаций. По результатам

проведенного исследования получены свидетельства государственной регистрации двух программ для ЭВМ и одной базы данных.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, все – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни», в том числе 4 – в изданиях, входящих в базы данных Scopus, RSCI. Все опубликованные работы в полной мере отражают содержание и результаты научного исследования и позволяют использовать полученные данные в науке и практике. В ходе выполнения диссертационного исследования результаты неоднократно докладывались Гатауллиным М.Р. на ведущих российских и международных конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению диссертации не возникло. В работе встречаются единичные стилистические, синтаксические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Автореферат отражает все этапы проведенного исследования и представляет собой информативное краткое отражение диссертации. В качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. С какой целью применялось культивирование микоплазм, если идентификация мутаций резистентности выполнялась молекулярно-генетическими методами напрямую из клинических образцов?
2. Какие преимущества имеет разработанная Вами прогностическая модель для дифференциальной диагностики пневмоний по сравнению с ранее существовавшими?

### **Заключение**

Диссертация, выполненная Гатауллиным Маратом Ринатовичем на тему «Оптимизация диагностики и лечения пневмоний, обусловленных

