

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Новикова Юрия Александровича на диссертационную работу
Барышкова Константина Витальевича «Организационные и лечебно-
диагностические мероприятия по предупреждению распространения
гонококковой инфекции в Архангельской области»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни
в диссертационный совет Д 208.115.01 на базе Федерального
государственного бюджетного учреждения «Государственный научный
центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Диссертационная работа Барышкова К.В. посвящена разработке комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области.

Актуальность темы диссертации

Несмотря на наличие эффективных антибактериальных препаратов, гонококковая инфекция остается широко распространенным и трудно контролируемым заболеванием, на эпидемиологию которого влияют различные социальные, поведенческие и демографические факторы. Наиболее значимыми последствиями инфицирования гонококковой инфекцией являются воспалительные заболевания органов малого таза, приводящие к нарушению репродуктивной функции, в том числе, к развитию бесплодия.

В период с 2002 по 2012 годы отмечалось снижение общего показателя заболеваемости населения Российской Федерации гонококковой инфекцией с 94,4 до 36,4 случаев на 100 000 населения, однако уровень заболеваемости в ряде регионов страны, в том числе в Архангельской области, до настоящего времени значительно превышает данный показатель, что обосновывает направление исследования Барышкова К.В. - совершенствование существующих и создание новых систем контроля над распространением заболевания на территории субъекта.

В настоящее время одним из важных аспектов эпидемиологического контроля над распространением гонококковой инфекции, основанном на изучении фенотипических свойств штаммов возбудителя заболевания, является мониторинг антибиотикорезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, позволяющий осуществлять выбор рациональной тактики antimicrobial терапии гонококковой инфекции на уровне отдельного субъекта. Изучение молекулярных особенностей и генетической изменчивости молекулярных типов *N. gonorrhoeae* дает возможность определять пути распространения и удельный вес отдельных сиквенс-типов штаммов возбудителя внутри географических территорий, отдельных эпидемиологически значимых групп и между половыми партнерами, а также устанавливать связь отдельных сиквенс-типов штаммов *N. gonorrhoeae* с антибиотикорезистентностью.

На сегодняшний день имеются единичные публикации, посвященные изучению показателей антибиотикорезистентности и распространения молекулярных типов *N. gonorrhoeae* на территории Архангельской области. Исследования по научному обоснованию выбора и разработке системы мер предупреждения распространения гонококковой инфекции с использованием методов молекулярной эпидемиологии на территории субъекта не проводились, что подтверждает актуальность и значимость диссертационной работы Барышкова К.В., как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы большим количеством клинических наблюдений, современными методиками сбора и обработки исходной информации, качественной статистической обработкой материала, квалифицированной трактовкой клинических данных. Сформулированные диссертантом положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, логичны и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, подтверждены сравнением с данными

научных исследований зарубежных и отечественных ученых по результатам публикаций последних лет.

Научная достоверность и новизна результатов диссертационной работы

Неоспоримым достоинством диссертационной работы Барышкова К.В. является большой объем клинического материала, что крайне важно для получения достоверных данных. Научная новизна исследования заключается в определении эпидемиологически значимых групп риска по распространению гонококковой инфекции на территории Архангельской области и выявлению особенностей клинического течения заболевания у больных на территории субъекта. Автором впервые установлены уникальные сиквенс-типы *N.gonorrhoeae*, характерные только для Архангельской области, определена антибактериальная чувствительность штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2006-2011 годах, и выявлены: высокий уровень резистентности возбудителя к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину; рост количества штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину и азитромицину, наличие признаков формирования резистентности к цефтриаксону и высокая частота распространения мультирезистентных штаммов. Полученные результаты позволили автору впервые разработать комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области, что представляет не только научную, но и практическую ценность.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Диссертация Барышкова К.В. имеет несомненное научное и практическое значение. Данное исследование позволило автору разработать и научно обосновать региональные клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией и комплекс мероприятий по предупреждению распространения заболевания,

включающий стандартизацию оказания медицинской помощи, проведение скрининговых обследований лиц из групп риска в отношении инфицирования и распространения заболевания и их половых партнеров, внедрение высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции, мониторинг резистентности *N. gonorrhoeae* к АМП и систему мер по предупреждению распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином III поколения.

Личный вклад

Диссертантом самостоятельно выполнены все этапы диссертационного исследования: написан обзор литературы, составлен план исследования, сформулированы цель, задачи, критерии включения в исследование, определены современные методы исследования и методы оценки полученных результатов, определен объем клинического и лабораторного обследования пациентов. Автор лично проводил анализ данных государственной статистической отчетности по заболеваемости гонококковой инфекцией населения Российской Федерации и Архангельской области; изучал гендерные, возрастные, социальные и клинические характеристики больных гонококковой инфекцией, обратившихся в медицинские организации Архангельской области в период 2001–2011 годов.

Автор самостоятельно осуществлял контроль над выполнением лабораторных исследований для верификации диагноза гонококковой инфекции и назначением антибактериальной терапии заболевания.

По результатам проведенных исследований Барышковым К.В. выявлены молекулярные особенности штаммов *N. gonorrhoeae*, распространенных на территории Архангельской области, и научно обоснован выбор препаратов для лечения гонококковой инфекции.

Достоинства и недостатки содержания и формулировки диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме и не имеет существенных особенностей, требующих специального разбора. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, четырех глав,

содержащих результаты собственных исследований и их обсуждение, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка литературы; изложена на 119 страницах компьютерного текста и включает Работу иллюстрированную 6 таблицами и 20 рисунками. В приложении к диссертационной работе автором представлены региональные клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией в Архангельской области. Указатель литературы содержит ссылки на 121 источник, из них 31 отечественных и 90 зарубежных авторов.

Главы диссертации содержат следующие сведения:

Во **введении** полно раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость изучаемой проблемы, подробно определены основные положения, выносимые автором на защиту, описаны результаты апробации, внедрение в научную и практическую деятельность полученных результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, а так же соответствие диссертации паспорту научной специальности.

В главе 1 (обзор литературы) диссертант рассматривает широкий спектр вопросов, включающий этиологические и эпидемиологические аспекты гонококковой инфекции, группы риска инфицирования и распространения заболевания. Автор подробно описывает современные методы эпидемиологического контроля за распространением возбудителя гонококковой инфекции и мониторинга чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, проводит анализ методов молекулярной эпидемиологии, внедренных в последние годы в отечественную и зарубежную практику. Данная глава, как и все последующие, разделена на подразделы, что значительно облегчает восприятие материала. Следует отметить полноту их освещения и аналитический характер изложения.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» автором представлены статистические отчетные формы, на основании которых изучались эпидемиологические аспекты гонококковой инфекции, и клиническая характеристика обследованных пациентов. Диссертантом подробно описаны клинические и лабораторные (бактериологические, молекулярно-биологические) методы исследования, применявшиеся при выполнении работы. Также приведены методы статистической обработки полученных в исследовании данных, позволяющие считать полученные диссертантом результаты достоверными.

Глава 3 «Результаты анализа заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области (2001 – 2011 гг.)» отражает результаты проведенного собственного исследования. В данной главе представлены основные аспекты организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Архангельской области. Диссертантом описаны и подробно проанализированы показатели заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации с 2001 по 2011 годы. При этом автором установлено, что в 2001-2011 годах уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области превышал таковой как в федеральном округе, так и в среднем по России, а темпы снижения показателей заболеваемости в субъекте были несколько ниже. Анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в районах Архангельской области позволил диссертанту установить территории субъекта, в которых на протяжении изучаемого периода регистрировалась наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация (от 69,6 случаев до 149,7 случаев заболевания на 100 000 населения).

Глава 4 «Возрастная, гендерная и социальная характеристика больных гонококковой инфекцией. Клинические проявления заболевания у обследованных пациентов» посвящена результатам анамнестического и клинического обследования больных гонококковой

инфекцией и анализу результатов лабораторных исследований клинического материала, полученного от пациентов с гонококковой инфекцией. Автором дана подробная половозрастная и социальная характеристика больных гонококковой инфекцией в Архангельской области, выявлены эпидемиологически значимые социальные, возрастные и гендерные показатели обследованных пациентов. При анализе субъективных и объективных симптомов заболевания у лиц, включенных в исследование, автором установлено достоверно более частое выявление в структуре заболевания неосложненных форм (98,3%), характеризующихся бессимптомным и малосимптомным течением инфекционного процесса (65,9%), по сравнению с осложненными формами (1,7%) ($p \leq 0,05$). На основании полученных данных диссертантом был сделан вывод о необходимости проведения скрининговых обследований эпидемиологически значимых групп риска – подростков и лиц мужского пола в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в районах Архангельской области с неблагополучной эпидемиологической ситуацией, выявления и обследования их половых партнеров, а также внедрения высокочувствительных методов диагностики гонококковой инфекции в районах субъекта.

В 5 главе «Анализ показателей антибиотикорезистентности и молекулярно-генетические особенности штаммов *N.gonorrhoeae* на территории Архангельской области» проанализированы результаты изучения биологических и молекулярно-биологических особенностей штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области. В результате исследований, описанных в данной главе, удалось установить, что на территории субъекта выделено достоверно большее число штаммов возбудителя с наличием признаков формирования резистентности к препарату выбора для терапии заболевания – цефтриаксону, чем в Российской Федерации (МПК выше 0,032 мкг/мл - у 12% и 6,7% штаммов соответственно), а также определена высокая частота распространения мультирезистентных штаммов (от 40,0% до 57,1% за

исследуемый период). Результаты анализа показателей аннтибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции, представленные в данной главе, позволили автору научно обосновать выбор лекарственной терапии заболевания и разработать систему мер, направленных на предотвращение распространения резистентных к цефалоспорином III поколения штаммов возбудителя.

По результатам молекулярно-биологических методов исследования автором выявлена гетерогенность выборки штаммов, распространенных на территории Архангельской области (преобладание единичных сиквенс-типов штаммов *N.gonorrhoeae* - 72,4%), а также установлены сиквенс-типы *N.gonorrhoeae* (26; 51%), не встречающиеся на других территориях.

В 6 главе «Разработка и оценка эффективности внедрения комплекса профилактических мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области» представлена система мер контроля над распространением заболевания на территории субъекта, включающая стандартизацию оказания медицинской помощи, проведение скрининговых обследований лиц из групп риска в отношении инфицирования и распространения заболевания и их половых партнеров, внедрение высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции, мониторинг резистентности *N. gonorrhoeae* к АМП и систему мер по предупреждению распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином III поколения.

Для оценки результатов внедрения разработанного комплекса мероприятий автором было проведено изучение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2012 и 2013 годах и анализ показателей резистентности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. Автором установлено, что внедрение разработанного комплекса мероприятий позволило предупредить распространение штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину и азитромицину и штаммов с наличием признаков формирования резистентности к

цефтриаксону, а также снизить количество мультирезистентных штаммов возбудителя.

В заключении автор обобщает материалы диссертации, в конце работы сформулированы **выводы**, которые отвечают на поставленные задачи и логически вытекают из полученных в работе результатов.

Практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из результатов проведенного исследования и содержат основные направления комплекса мероприятий для предупреждения распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области. Практические рекомендации имеют доступную форму восприятия и могут быть рекомендованы к внедрению в практическую деятельность специалистов в медицинских организациях дерматовенерологического профиля.

Вместе с тем, при ознакомлении с работой возник ряд вопросов.

1. На Ваш взгляд, чем могут быть обусловлены столь значительные колебания удельного веса штаммов *N. gonorrhoeae*, устойчивых к тетрациклину (2008 – 54,0%; 2009 – 6,2%) и ципрофлоксацину (2007 – 41,3%; 2008 – 8,0%) в течение такого короткого временного отрезка?
2. Какие антибактериальные препараты были рекомендованы для лечения гонококковой инфекции на территории Архангельской области в качестве альтернативных, допустим, при непереносимости цефалоспоринов?

Заключение

Диссертационная работа Барышкова К.В. «Организационные и лечебно-диагностические мероприятия по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента М.Р. Рахматулиной, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – разработка системы мер по предупреждению распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области. Представленные в диссертационной работе

теоретические положения и практические рекомендации имеют важное значение для дерматовенерологии.

Работа выполнена автором самостоятельно на высоком научном уровне.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Барышков Константин Витальевич, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Кожные и венерические болезни».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни),
доцент, профессор кафедры
дерматовенерологии и косметологии
ГБОУ ВПО «Омская государственная
медицинская академия»
Минздрава России



Новиков Юрий Александрович

644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,

Тел. 8 (3812) 23-32-89

e-mail: rector@omsk-osma.ru; <http://www.omsk-osma.ru>

Тел. 8(913)973-95-45

e-mail: marina7881@rambler.ru

Подпись д.м.н., доцента Новикова Ю.А. заверяю: