

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01- 18/016 -2024

решение диссертационного совета от 20 марта 2024 года № 9

О присуждении Бурмистровой Ирине Александровне, гражданке РФ, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя» в виде рукописи по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, принята к защите 14 февраля 2024 года, протокол №7, диссертационным советом ДСУ 208.001.22 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0866/Р от 18.07.2022г.).

Бурмистрова Ирина Александровна, 1985 года рождения, в 2012 году окончила ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2021 года соискатель научного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бурмистрова Ирина Александровна работает в должности врача-

фтизиатра Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2018 года по настоящее время; в должности ассистента кафедры фтизиатрии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2022 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя» в виде рукописи по специальности 3.1.26. Фтизиатрия выполнена в научном отделе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Васильева Ирина Анатольевна**, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор.

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой.

Валиев Равиль Шамилович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном чл.-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором Марьяндышевым Андреем Олеговичем, заведующим кафедрой фтизиопульмонологии указала, что диссертационная работа Бурмистровой Ирины Александровны на тему: «Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – оптимизации лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину, имеющей существенное значение для фтизиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объёму и уровню проведённого исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Бурмистрова Ирина Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,2 печатных листа; все публикации в журналах, входящих в международную индексируемую базу данных Scopus, из них 4 – научные статьи и 1 статья – материалы Всероссийской конференции с международным участием.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Бурмистрова, И.А.** Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) / **И.А. Бурмистрова, А.Г. Самойлова, Т.Е. Тюлькова, Э.В. Ваниев, Г.С. Баласанянц, И.А. Васильева** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 54–61. [Scopus]
2. **Бурмистрова, И.А.** Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом / **И.А. Бурмистрова, О.В. Ловачева, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2023. – Т. 101. – № 3. – С. 37–43. [Scopus]
3. **Бурмистрова, И.А.** Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких / **И.А. Бурмистрова, Э.В. Ваниев, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева, И.А. Васильева И.А.** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2023. – Т. 101. – № 5. – С. 26–30. [Scopus]

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Пьянзовой Татьяны

Владимировны; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Стрельцовой Елены Николаевны; доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Челноковой Ольги Германовны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области фтизиатрии и имеет учёных, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований диссертационная работа является одним из первых в России научных трудов, посвящённых оптимизации лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину на основе краткосрочного безинъекционного 4-компонентного режима химиотерапии.

Впервые на большом количестве клинического материала (1860 пациентов) изучен полный спектр лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного ряда у больных туберкулёзом с резистентностью к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину, определены частота и риск амплификации лекарственной устойчивости микобактерий (МБТ) при различных схемах химиотерапии и частота возникновения рецидивов. Клинически обосновано применение краткосрочной 4-компонентной безинъекционной схемы лечения на основе применения рифампицина и левофлоксацина у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом органов дыхания.

На основе ретроспективного анализа установлены факторы риска развития множественной лекарственной устойчивости МБТ (к рифампицину в 37,6% случаев, фторхинолонам в 15,8% случаев) и рецидивов у пациентов с изониазид-резистентным туберкулёзом. Факторами риска являются: эмпирическое применение комбинации противотуберкулёзных препаратов основного ряда в период ожидания результата тестов лекарственной чувствительности (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,24–0,57; $p<0,05$), наличие хронических сопутствующих заболеваний различных органов и систем (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,00–2,07; $p<0,05$), наличие хронического алкоголизма (ОШ=2,25; 95% ДИ 1,02–5,00; $p<0,05$), отсутствие работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=1,98; 95% ДИ 1,36–2,88; $p<0,05$).

Доказана эффективность и безопасность безинъекционного 4-компонентного 6-месячного режима химиотерапии для лечения больных с изониазид-резистентным туберкулёзом в сравнении с 5-компонентным 9-месячным режимом с включением инъекционного препарата (результаты сопоставимы по прекращению бактериовыделения – 94,4% и 95,1% соответственно, $p>0,05$; по закрытию полостей деструкции – 86,6% и 87,7% соответственно, $p>0,05$) при одновременном сокращении сроков лечения на 3 месяца.

Разработан и внедрён в практическую деятельность метод

краткосрочного 6-месячного курса лечения пациентов с изониазид-устойчивым туберкулёзом органов дыхания с включением в схему химиотерапии препаратов рифампицина и левофлоксацина на основе установления лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и чувствительности к рифампицину и левофлоксацину.

Предложены практические рекомендации по исключению эмпирического режима до определения лекарственной устойчивости МБТ быстрыми методами и формированию схемы терапии больных с изониазид-резистентным туберкулёзом на основе назначения рифампицина и левофлоксацина при доказанной сохранённой к ним чувствительности.

Теоретическая значимость научного исследования обусловлена тем, что доказаны положения, подтверждающие высокую эффективность укороченного 6-месячного курса химиотерапии на основе рифампицина и левофлоксацина у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.

Установлены факторы риска формирования множественной лекарственной устойчивости МБТ в процессе химиотерапии больных изониазид-устойчивым туберкулёзом: первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=3,86; 95% ДИ 1,12–6,88; $p<0,05$); назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда (I режим химиотерапии) до получения результата теста на лекарственную чувствительность (ОШ=2,09; 95% ДИ 1,11–3,99; $p<0,05$) и распространённый деструктивный процесс в лёгких (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,14–4,03; $p<0,05$).

Обосновано использование безинъекционных коротких 4-компонентных схем химиотерапии для лечения больных изониазид-резистентным туберкулёзом, что позволяет сократить сроки химиотерапии и обусловить её высокую эффективность за счет снижения частоты отрыва больных от лечения.

При сравнительной оценке частоты и сроков прекращения бактериовыделения культуральным методом, клинико-рентгенологической

динамики закрытия полостей распада в легочной ткани показано, что эффективность лечения 4-компонентной безинъекционной схемы сопоставима со стандартной 5-компонентной схемой, при этом сроки лечения сократились на 3 месяца.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представленные данные позволяют рекомендовать пациентам с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких короткий 6-месячный курс химиотерапии с включением в схему рифампицина и левофлоксацина, и тем самым снижают частоту отрыва больных от лечения.

По результатам исследования установлены причины амплификации лекарственной устойчивости микобактерий, что позволяет правильное ведение пациентов с исключением эмпирических режимов химиотерапии при неустановленной резистентности к рифампицину и фторхинолонам. Доказано, что формирование множественной лекарственной устойчивости МБТ в процессе лечения больных с изониазид-резистентным туберкулёзом является ведущей причиной развития рецидивов у больных данной категории.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, позволили включить короткий 6-месячный курс химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулёза на основе рифампицина и левофлоксацина в клинические рекомендации «Туберкулёз у взрослых» 2022 года, размещённые на сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ранее результаты исследования были внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России и в практическую деятельность ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И.Ф. Копыловой». Основные результаты диссертационного исследования включены в программы ординатуры и дополнительного профессионального образования врачей по специальности «Фтизиатрия», материалы исследования используются при проведении практических занятий и лекций

обучающимся.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

идея базируется на достижении высокой эффективности химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя, путём оптимизации лечения больных данной категории. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным клиническим материалом (1860 пациентов с изониазид-резистентным туберкулёзом, зарегистрированных для лечения в 18 субъектах Российской Федерации: 1220 – впервые выявленные и 640 – ранее получавшие лечение). Обязательным условием включения субъектов РФ в исследование было достижение ими следующих критериев: не менее 50% зарегистрированных больных с положительным результатом посева диагностического материала на наличие МБТ, охват определением лекарственной чувствительности возбудителя – не менее 95% зарегистрированных больных с положительным результатом посева мокроты, доля совпадений результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду по данным Федеральной системы внешней оценки качества – не менее 95%. Всем пациентам проведён комплекс современных базовых клинических, микробиологических и лучевых методов исследования. В работе использованы современные подходы к выбору дизайна исследования. Полученные данные согласуются с результатами исследований, опубликованных в журналах, входящих в перечень Сеченовского Университета/ВАК, международную базу цитирования. Первичная документация, подготовленная согласно актуальным требованиям, подтверждает достоверность полученных результатов.

Сформулированные выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, в полной мере отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

При обработке результатов применены необходимые и достаточные методы статистического анализа: для доказательства достоверности

результатов применялись методы медицинской статистики с использованием приложений программного обеспечения «Microsoft Excel». Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона (в случае минимального ожидаемого числа наблюдений в таблице сопряженности >5) и точный тест Фишера (в случае минимального ожидаемого числа наблюдений в таблице сопряженности ≤ 5). Для оценки силы связи между бинарными показателями использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Диссертационная работа соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. О достоверности полученных результатов свидетельствуют аргументированный выбор цели и постановка задач исследования, репрезентативность выборки пациентов, применение современных методов обследования и методов статистической обработки полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

автором было выбрано направление исследования исходя из самостоятельного анализа данных отечественной и зарубежной литературы, из которых в обзор литературы вошло 132 источника.

Автору принадлежит непосредственное участие на всех этапах работы, включая определение цели и постановку задач, выборку и формализацию данных с внесением в электронную, деперсонифицированную компьютерную базу данных, динамическое ведение базы данных по субъектам исследования, промежуточный и заключительный анализ полученных данных, оценку результатов, подведение итогов, формулировку выводов, интерпретацию и анализ практического применения полученных результатов, подготовку текста диссертации. В работе автором лично подготовлены наглядные научные материалы и клинические примеры, таблицы (31), рисунки (32).

Автором самостоятельно разработан алгоритм составления схемы терапии больных с изониазид-резистентным туберкулёзом, заключающийся в

принятии клинических решений о включении противотуберкулёзных препаратов в режим лечения в зависимости от наличия лекарственной устойчивости к препаратам основного и резервного ряда.

На основании анализа результатов исследования Бурмистрова Ирина Александровна лично подготовила и опубликовала статьи по теме диссертации в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Соискатель лично докладывала результаты исследования на Всероссийских научных конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Бурмистрова Ирина Александровна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 20 марта 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – оптимизация лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину.

Присудить Бурмистровой Ирине Александровне учёную степень

