

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Валиева Равиля Шамиловича на диссертационную работу Бурмистровой Ирины Александровны на тему: «Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия**

### **Актуальность выбранной темы**

Туберкулез остается одной из наиболее актуальных инфекций в мире и России, и выполнение стратегии Всемирной организации здравоохранения «EndTB» требует повышения эффективности лечения туберкулеза. Недостаточная оценка лекарственной устойчивости при проведении этиотропного лечения, неадекватная химиотерапия и незавершенное лечение приводят к селекции и амплификации устойчивых штаммов возбудителя и формированию резистентного туберкулёза. Лекарственная устойчивость к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину повышает риск формирования МЛУ-ТБ, а также является фактором неблагоприятного отдалённого результата лечения туберкулёза. Применяемые до настоящего времени схемы лечения изониазид-резистентного туберкулёза включают инъекционный препарат, который по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относится к препаратам группы С и не рекомендуется к широкому применению ввиду серьезных побочных реакций. Кроме этого, применение инъекционных препаратов проводится в стационаре, что повышает риск отрывов от лечения и финансовые затраты системы здравоохранения. Это обуславливает необходимость разработки безинъекционного режима химиотерапии больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.

## **Степень обоснования научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Бурмистровой Ирины Александровны основана на анализе достаточного количества клинических наблюдений (1860 больных), положенных в основу данного исследования, которые подвергнуты тщательному и всестороннему анализу, что позволило автору сформулировать и доказать основные научные положения работы. Цель исследования последовательно конкретизирована и раскрывается в отдельных поставленных задачах.

Работа Бурмистровой Ирины Александровны базируется на системном и комплексном подходе к изучению проблемы и направлена на решение поставленных задач с использованием фундаментальных методологических принципов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, опирается на широкий спектр современных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования и подтверждается адекватной статистической обработкой.

Представленные в работе научные положения и выводы изложены логично и последовательно и полностью отражают суть научного исследования.

Практические рекомендации обобщают полученные в работе результаты и рекомендуют новый режим лечения больных с изониазид-резистентным туберкулезом, что позволяет сократить сроки химиотерапии и повысить её эффективность за счет снижения частоты отрыва больных от лечения.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность представленных в исследовании результатов основана на достаточной выборке пациентов и подтверждена результатами решения стоявших перед диссертантом задач, которые представляют научный и практический интерес и не вызывают возражений.

Научная новизна исследования определена ясно, корректно и в полном объеме подтверждается материалами исследования. Автором впервые в современных условиях изучен полный спектр лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам первого и второго ряда у больных туберкулёзом с резистентностью к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину, определены предикторы риска развития рецидивов, частота и риск амплификации лекарственной устойчивости микобактерий при различных схемах химиотерапии; впервые клинически обосновано применение четырехкомпонентной безинъекционной схемы лечения у этого контингента больных.

### **Значение для науки и практики полученных автором результатов**

Представленные в работе сведения имеют важное практическое и научное значение. Как медицинская тема, результаты проведенного исследования дают дополнительные знания о частоте, спектре и предикторах амплификации лекарственной устойчивости МБТ у больных с изониазид-резистентным туберкулезом и факторах развития рецидивов у этой категории больных. Предложенная сравнительная оценка укороченного безинъекционного режима лечения показала его высокую эффективность, что позволяет уменьшить сроки лечения, данный режим также способствует формированию приверженности пациентов к терапии. Результаты исследования стали основой для включения нового режима по вопросу лечения больных изониазид-резистентным туберкулезом в клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022 года.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

По теме, методам научного исследования, а также предложенным научным положениям представленная научно-исследовательская работа соответствует

паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, пунктам 6 и 8 направлений исследований.

**Полнота освещения результатов диссертации в печати**  
**Количество публикаций в журналах из Перечня Сеченовского**  
**Университета/ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ в журналах, входящих в международную индексируемую базу данных Scopus, из них 4 – научные статьи и 1 статья – материалы Всероссийской конференции с международным участием.

**Характеристика структуры и оценка содержания диссертации**

Диссертация Бурмистровой Ирины Александровны изложена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Список литературы включает 132 работы, из которых 60 принадлежат отечественным, а 72 – иностранным авторам. Работа содержит 31 таблицу и иллюстрирована 32 рисунками.

**Во введении** автор широко аргументирует актуальность проведенной работы, четко формулирует цель и поставленные задачи.

**В обзоре литературы**, который является первой главой, автор дает полное представление о современном состоянии проблемы, представлен подробный обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных историческим и современным аспектам проблемы лекарственной устойчивости МБТ в широком диапазоне и отдельно - проблеме изониазид-устойчивого туберкулеза, методам определения лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, а также схемам лечения различных вариантов резистентного

туберкулеза и их эффективности, включая предикторы неблагоприятных исходов лечения. Подробно оценены генетические аспекты резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам.

**Во второй главе** автором подробно описан дизайн проведенного исследования, дана подробная характеристика групп пациентов, основанная на возрасте, поле, клинических формах, бактериовыделении и наличии полостей распада в легких.

**В третьей главе** автором подобно проанализирована данная когорта пациентов, изучен спектр устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного ряда у больных туберкулёзом с резистентностью к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину. Анализ показал, что благоприятные отдаленные результаты лечения фиксируются достоверно чаще у больных с впервые выявленным туберкулезом по сравнению с ранее лечеными пациентами. В качестве негативного фактора, статистически значимо влияющего на эффективность химиотерапии, определена исходная устойчивость МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам независимо от длительности течения туберкулеза органов дыхания. Важным фактом стало выявление формирования резистентности МБТ к рифампицину в процессе лечения. Наиболее значимыми медицинскими факторами, способствующими амплификации лекарственной устойчивости до МЛУ, являются первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон», назначение режима химиотерапии до получения результата теста на лекарственную чувствительность и распространенный деструктивный процесс в легких.

**В четвертой главе** автором проводится изучение частоты и рисков формирования рецидивов у больных изониазид-резистентным туберкулезом. Автором установлено, что факторами риска, способствующими развитию рецидивов, является устойчивость МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон», эмпирическое применение

противотуберкулезных препаратов основного ряда в период ожидания результата тестов лекарственной чувствительности.

**В главе 5** представлены результаты лечения изониазид-резистентного туберкулеза двумя схемами лечения, отличающимися по длительности курса химиотерапии и количеству противотуберкулезных препаратов. Показано, что эффективность нового и стандартного режимов по частоте прекращения бактериовыделения и закрытию деструкций не имели достоверной статистически значимой разницы. В главе представлены два иллюстрированных клинических примера, демонстрирующие возможность излечения больных с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких с прекращением бактериовыделения и закрытием полости распада через 6 месяцев лечения без использования в схеме лечения аминогликозидов.

**В главе «заключение»** кратко перечислены основные этапы работы. **Выводы** диссертационной работы автором сформулированы четко на основании поставленных в диссертационной работе задач.

**В практических рекомендациях** автором отражены рекомендации по использованию полученных в ходе диссертационной работы результатов.

Принципиальных замечаний нет.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы, в том числе соответствует основным положениям и выводам диссертации. Замечаний нет.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Бурмистровой Ирины Александровны на тему: «Эффективность химиотерапии у больных

туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - оптимизация лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину, имеющей существенное значение для фтизиатрии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых 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 ее автор, Бурмистрова Ирина Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии

КГМА - филиала ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России,

д.м.н., профессор



Валиев Равиль Шамилович

Подпись профессора Р.Ш. Валиева заверяю.

Ученый секретарь

КГМА - филиала ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

д.м.н., доцент



Ацель Евгения Александровна

Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Телефон: +7(987)2961060; e-mail: ravil.valiev@tatar.ru

« 26 » февраля 2024 г.