

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Бураковой Марины Владимировны «**Эффективность химиотерапии туберкулеза множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность темы. Проблема туберкулеза в Российской Федерации сохраняет свою высокую актуальность в настоящее время, несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по этому заболеванию. При положительной динамике основных эпидемиологических показателей регистрируется значительное распространение штаммов микобактерий туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МБТ МЛУ/ШЛУ), что требует своевременного назначения рациональных режимов специфической химиотерапии, позволяющих добиться полноценного и эффективного излечения больных туберкулезом. Использование молекулярно-генетических методов, направленных не только на обнаружение ДНК возбудителя заболевания, но и на определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), пригодных для применения в условиях противотуберкулезных учреждений, представляется весьма актуальным. Одним из таких является картриджный метод, позволяющий одновременно выявлять ДНК МБТ в диагностическом материале и мутации в гене *rpoB*, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, демонстрирующий высокую чувствительность и специфичность в сочетании с безопасностью и относительной простотой использования. В связи с этим, диссертационная работа М.В. Бураковой, посвященная изучению роли этого метода в алгоритме обследования больных туберкулезом и его влиянию на эффективность лечения, несомненно, является актуальной.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя путем разработки тактики химиотерапии на основе ускоренной диагностики лекарственной устойчивости

возбудителя к рифампицину с использованием картриджной тест-системы. Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 6 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Научная новизна Впервые проведена сравнительная оценка спектра дополнительной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом, выделяющих рифампицин-резистентные и рифампицин-чувствительный штаммы МБТ по результатам тестов лекарственной чувствительности методом пропорций при культивировании на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью рифампицин-резистентностью возбудителя, изначально основанной на результатах картриджного теста и посева на жидких средах. Впервые показано влияние раннего определения устойчивости МБТ к рифампицину на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. Показана частота совпадения рифампицин-резистентности и МЛУ МБТ

Теоретическая и практическая значимость работы: Полученные результаты позволили создать научно обоснованный подход к выбору химиотерапии туберкулеза легких на основании определения лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину. Разработан двуступенчатый алгоритм диагностики устойчивости МБТ к препаратам первого и второго ряда у больных с различной исходной лекарственной чувствительностью возбудителя. Разработан алгоритм назначения химиотерапии у больных туберкулезом легких в зависимости от результатов тестирования мокроты с помощью картриджной технологии и последующей коррекции на основании тестов лекарственной чувствительности по данным посева на жидких питательных средах.

Личное участие соискателя в получении результатов: вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки задач, их реализации, обобщение и обсуждение полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором



лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала, дано научное обоснование выводов.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации: Объем проведенных исследований, корректная математическая обработка полученных результатов, методическая четкость при формировании исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Структура и объем диссертации: Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 публикации, в том числе 65 отечественных и 109 зарубежных. Работа проиллюстрирована 42 таблицами и 21 рисунком, 7 клиническими примерами.

Во Введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, степень разработанности проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту работы и внедрение результатов исследования в практику.

В Обзоре литературы диссертантом отражены актуальные проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в современных условиях. Анализируется заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ в различных странах мира и России. Проведен анализ причин развития устойчивости возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и сложностей, возникающих при проведении противотуберкулезной терапии у таких больных. Особое внимание уделено молекулярно-генетическим аспектам исследуемой проблемы, возможностям диагностических тест-систем, в том числе картриджного метода. В заключение обзора диссертантом сформулирована актуальность проводимой работы, заключающаяся в

совершенствовании молекулярно-генетической диагностики возбудителя туберкулеза, позволяющей, по мнению автора, повысить эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

В Главе 2 представлены материалы и методы исследования. Работа выполнена в условиях ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2007 г. по 2013 г. Автором представлен дизайн научного исследования. Дана подробная характеристика 185 больных туберкулезом легких, включенных в научное исследование, а также методов исследования, режимов химиотерапии и статистической обработки полученных результатов.

В Главе 3 автором проведена сравнительная оценка результатов микробиологических методов выявления микобактерий и определения лекарственной устойчивости. В исследование включено 130 пациентов, выделявших по крайней мере ДНК МБТ, образец мокроты которых исследовался с помощью картриджной тест-системы и посева на жидкие питательные среды. Сделан вывод о высокой чувствительности и специфичности картриджного метода в выявлении ДНК МБТ и определении резистентности МБТ к рифампицину.

В Главе 4 диссертантом исследована динамика нормализации клинико-лабораторных показателей и прекращения бактериовыделения у 185 больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в зависимости от тактики химиотерапии. Показаны преимущества раннего назначения химиотерапии по результатам картриджного метода с последующей быстрой коррекцией по результатам посева на ВАСТЕС MGIT 960 у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ в достижении этих показателей.

В Главе 5 автором проанализирована динамика рентгенологических показателей у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от тактики химиотерапии. Отмечено, что темпы и частота рассасывания инфильтративных изменений и закрытия деструкции легочной ткани были выше в группе больных туберкулезом легких с



множественной лекарственной устойчивостью МБТ, где химиотерапия назначалась по результатам картриджного метода с последующей быстрой коррекцией по результатам посева на ВАСТЕС MGIT 960.

В Заключении кратко отражены все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные результаты, полученные автором в процессе проведения научной работы. Выводы и практические рекомендации являются обоснованными и конкретными, соответствуют поставленной цели, задачам и результатам, которые получены автором в итоге научного исследования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную, лечебную и учебную работу ФГБНУ «ЦНИИТ». Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в процесс лечения больных в отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ», используются в преподавании на курсах тематического усовершенствования врачей, ординаторов и аспирантов. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 работы в иностранных изданиях.

Диссертационное исследование выполнено по плану НИР ФГБНУ «ЦНИИТ». Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта фтизиатрии (медицинские науки).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

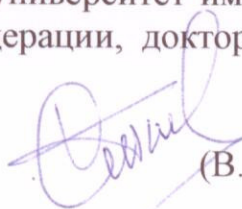
Таким образом, диссертационное исследование Бураковой Марины Владимировны «Эффективность химиотерапии туберкулеза множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной актуальной научной задачи – повышение эффективности

химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанное на ускоренном определении резистентности микобактерий туберкулеза к рифампицину, что имеет важное значение для фтизиатрии.

По актуальности, новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Бураковой Марины Владимировны «Эффективность химиотерапии туберкулеза множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Буракова Марина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Стаханов Владимир Анатольевич.



(В.А. Стаханов)

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, телефон: 8(495)4348464, 8(499)1208295, e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), [stakhanov03@rambler.ru](mailto:stakhanov03@rambler.ru), ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**

**УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ФГБОУ ВО РНИМУ**

**им. Н.И. Пирогова Минздрава России**

26 ок 2018.

