

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заведующей кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора, доктора медицинских наук Морозовой Татьяны Ивановны на диссертационную работу Бурменской Валентины Васильевны на тему: «Эффективность лечения больных с ШЛУ-туберкулезом легких в зависимости от генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Бурменской В. В. посвящена одной из наиболее сложных и социально значимых проблем современной фтизиатрии – совершенствования подходов химиотерапии у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя на основе изучения генотипической и фенотипической устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) к линезолиду и бедаквилину. Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации с постоянным снижением показателей заболеваемости и смертности от данной инфекции отмечается рост доли пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ. В 2025 году среди впервые выявленных пациентов и рецидивов туберкулеза доля лекарственно устойчивого туберкулеза составляла 37%. Течение специфического процесса у больных с МЛУ/ШЛУ МБТ характеризуется тяжелым течением и недостаточной эффективностью терапии, которая составляет по данным разных авторов от 62 до 71%. В последние годы в мире и в РФ регистрируется рост устойчивости МБТ к

наиболее эффективным резервным препаратом бедаквилину и линезолиду, что создает угрозу результативности существующих режимов лечения. В Российской Федерации эффективность терапии при пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ составляет 52,0%. Рост резистентности микобактерий к препаратам требует контроля не только за назначением противотуберкулезных препаратов в соответствии с новыми клиническими рекомендациями, но и изучение молекулярно-генетических особенностей резистентных форм возбудителя туберкулеза. Работа Бурменской В.В. посвящена изучению клинического значения конкретных генетических детерминант, их влиянию на прогноз и эффективность лечения, что определяет исключительную актуальность и востребованность данных исследований как для науки, так и для практической фтизиатрии. Особое значение приобретают знания, связанные с формированием лекарственной устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину, а также к их сочетанной устойчивости, так как эти два препарата являются основными в режимах терапии пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все положения, выносимые на защиту соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в работе, логично исходят из поставленной цели и задач. Основной целью исследования автор определила совершенствование подходов к химиотерапии больных ШЛУ туберкулезом легких на основе оценки генотипической и фенотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину. В диссертационном исследовании успешно решены задачи по изучению фенотипической устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину и характеристике молекулярно-генетических

механизмов устойчивости на основании анализов мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *atpE* и *mmpR* у клинических штаммов, выделенных от пациентов; определению клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений туберкулеза легких у больных с генотипической и фенотипической устойчивостью к линезолиду и бедаквилину; оценке эффективности лечения пациентов при различных вариантах устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину; разработке научно-обоснованного персонафицированного подхода к лечению больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя в зависимости от варианта мутации в генах.

Дизайн исследования является методологически корректным, объем выборки пациентов достаточен для получения статистически значимых результатов. Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. В анализ включены данные о 3817 пациентах с бактериологически подтвержденным туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2011 по 2022 годы. Для углубленного анализа отобран 121 пациент в широкой лекарственной устойчивостью МБТ к линезолиду и/или бедаквилину. Всем больным проводилось комплексное рентгенологическое, микробиологическое и молекулярно-генетическое обследование. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от фенотипической устойчивости к МБТ. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом таргетного секвенирования по Сэнгеру с анализом мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к линезолиду (*rrl* и *rplC*) и бедаквилину (*atpE* и *mmpR*). Эффективность лечения оценивалась с использованием разработанного автором композитного индекса эффективности химиотерапии (КИЭХ), включающего клинические, микробиологические показатели. Автором сформулированы четыре положения, выносимые на защиту. Научные положения являются аргументированными, обоснованными, полностью раскрытыми. Используемые в работе методические подходы позволили автору обосновать важные научные положения, сделать выводы и предложить

практические рекомендации. Таким образом степень обоснованности и достоверности научных положений выводов и рекомендаций следует считать высокой. Статистический анализ проведен с использованием современных методик.

Достоверность и научная новизна исследования

В диссертационном исследовании Бурменской В.В. получены новые данные по частоте лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза к линезолиду и бедаквилину в федеральном центре за 11 лет, которая составила 2,7 % среди всех бактериовыделителей. Автором установлено, что устойчивость МБТ к линезолиду ассоциирована с мутацией в гене *rplC*.

Выявлено, что устойчивость МБТ к линезолиду преимущественно ассоциирована единственной мутацией в гене *rplC* (*rplC_tgt460cgt*) – в 55,3% случаев. В 28,9% случаев зарегистрированы 6 вариантов мутаций в гене *rplC*. Устойчивость к бедаквилину в 67,5% случаев ассоциирована с мутациями в гене *ttmpR*, приводящие к изменению структуры продукта гена разной степени выраженности. При сочетанной устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину наиболее часто выявлялись комбинации мутаций в генах *rplC* и *ttmpR* (43,5%).

Автором установлено, что у пациентов, выделяющих МБТ с одновременной устойчивостью к линезолиду и бедаквилину отмечается более тяжелое течение заболевания с преобладанием фиброзно-кавернозной формы туберкулеза – 87,0%. Впервые для оценки результатов лечения применен композитный индекс эффективности химиотерапии, который позволит персонализировать алгоритмы ведения пациентов.

Достоверность проведенной Бурменской В.В. работы не вызывает сомнений так как обеспечена существенным объемом клинического материала, применением современных методов фенотипического и

генотипического изучения лекарственной устойчивости МБТ и использованием методологически обоснованных статистических способов анализа полученных данных.

Основные научные положения данного исследования опубликованы в пяти работах, в том числе две статьи - в научных журналах и изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикаций основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 154 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 142 источника, из них 112 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14-ю рисунками и 34-мя таблицами. Результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах различного уровня, в том числе с международным участием.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования обладают высокой теоретической и практической значимостью. Представленные данные углубляют современные представления о роли генотипической лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину и ее влиянии на клиническое течение и исходы лечения больных ШЛУ-туберкулезом легких.

Разработанный автором персонализированный алгоритм ведения больных с учетом фенотипической и генотипической устойчивости возбудителя туберкулеза позволяет оптимизировать выбор схем

химиотерапии, повысить вероятность благоприятных исходов лечения. Практические рекомендации, разработанные автором в ходе исследования, были внедрены в повседневную деятельность отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также используются в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации последипломного образования и телемедицины.

Необходимо отметить, что в практических рекомендациях автор предлагает всем пациентам с подозрением на ШЛУ туберкулез легких включать в стандартный объем обследования молекулярно-генетическое тестирование устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину с определением мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *atpE* и *mmpR*. Результаты генотипирования очень важны для быстрого определения лекарственной устойчивости МБТ и выбора интенсивности режима химиотерапии, так как фенотипические данные о лекарственной устойчивости будут получены не в первые дни пребывания больного в стационаре. Однако по ряду причин в противотуберкулезных диспансерах регионального значения выполнить молекулярно-генетическое исследование методом таргетного секвенирования по Сэнгеру не представляется возможным в связи с ограничениями по наличию соответствующего оборудования, расходных материалов, подготовки кадров. Более целесообразно разработать программу по данному виду исследований на федеральной базе ФГБНУ «ЦНИИТ». По полученной в ходе исследования интегральной оценке ранней результативности терапии автор разработала композитный индекс эффективности химиотерапии. При значениях КИЭХ < 0,70 рекомендован срочный пересмотр режима химиотерапии и консультация торакального хирурга. В индекс КИЭХ не входит определение генетических мутаций МБТ, что особо важно с практической точки зрения о доступности молекулярно-генетических исследований высокого уровня. По разработанному индексу практикующему врачу можно опосредованно ориентироваться в возможных генетических мутациях МБТ, что позволяет повысить эффективность терапии и уменьшить риск неблагоприятных

исходов при ШЛУ туберкулезе легких. Таким образом результаты диссертационного исследования имеют высокую значимость для развития медицинской науки и практики и будут способствовать улучшению эпидемиологической обстановки по туберкулезу в целом.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Бурменской В.В. оформлена в соответствии с действующими требованиями, предъявляемыми к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка используемой литературы.

В разделе введение отражена актуальность выбранной темы исследования, четко сформулирована цель, определены задачи исследования, а также научная новизна и практическая значимость работы .

Обзор литературы подробно и полно отражает основную проблематику, опубликованные данные и результаты научных работ, отражающих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, современные подходы к лечению лекарственно устойчивых форм заболевания, механизмы действия линезолида и бедаквилина, а также вопросы формирования лекарственной устойчивости МБТ к исследуемым препаратам. Проведенный автором анализ 142 источников научных публикаций обосновывает необходимость уточнения роли линезолида и бедаквилина в современных схемах лечения, учитывая их центральное значение в режимах химиотерапии лекарственно устойчивого туберкулеза.

Во второй главе (материалы и методы) представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов для наблюдения. В окончательный анализ включено 101 наблюдение за пациентами, которые были распределены на 3 группы в зависимости от лекарственной устойчивости МБТ к линезолиду, бедаквилину и их сочетанию. Подробно описаны клинические, микробиологические и молекулярно-генетические методы, которые использовались в диссертационной работе, а также способы статистической обработки данных.

Третья глава содержит анализ фенотипической и генотипической устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину, включая характеристику выявленных мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *atpE* и *tmpR*, а также профиль дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя. Проведенный анализ зарегистрировал значимый рост доли резистентных изолятов к линезолиду и бедаквилину за период 2011- 2022 гг. ($p < 0,05$) с пиковыми значениями в 2022 году 5,5% и 12,2% соответственно. Генотипический анализ подтвердил высокую частоту выявленных мутаций у фенотипически резистентных изолятов. При сочетанной устойчивости (линезолид+бедаквилин) мутации обнаруживались почти во всех случаях, наиболее часто встречались комбинации мутаций в генах *rplC* и *tmpR*.

Четвертая глава посвящена анализу клинических проявлений туберкулеза органов дыхания у больных с ШЛУ- МБТ. Установлено, что клинические проявления туберкулеза у пациентов с вариантами фенотипической ШЛУ возбудителя значимо не различаются, однако у пациентов, выделяющих МБТ с сочетанной устойчивостью к линезолиду и бедаквилину, зарегистрировано более тяжелое течение заболевания с преобладанием фиброзно-кавернозного туберкулеза 87,0 %, тотальным поражением легких с полостями распада у 100% пациентов, высокой частотой крупных каверн 69,6%. Особый интерес представляет выявленная связь мутаций в гене *rplC* с тяжестью поражения трахеобронхиального дерева.

Пятая глава посвящена оценке эффективности химиотерапии у больных с ШЛУ МБТ в зависимости от фенотипической и генотипической устойчивости МБТ к линезолиду и бедаквилину. Композитный индекс эффективности химиотерапии, включающий купирование клинической симптоматики, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, отсутствие летальности к 6-ти месяцам лечения является прогностически значимым показателем для комплексной оценки эффективности химиотерапии ШЛУ -ТБ. Генотип лекарственной устойчивости МБТ оказывает существенное влияние на эффективность лечения. Наиболее высокая результативность выявлена у пациентов с диким типом по бедаквилину, наименьшая – при сочетании устойчивости к линезолиду и бедаквилину. Мутации в гене *ttprR* достоверно снижают абациллярный эффект терапии бедаквилином, что требует усиления режима химиотерапии дополнительными препаратами с выраженным бактерицидным действием. Мутация в гене *rplC* ассоциированы с замедленным закрытием полостей распада. Сочетанная устойчивость к линезолиду и бедаквилину достоверно характеризуется более низкой эффективностью лечения по сравнению с изолированной устойчивостью к одному из препаратов ($p < 0,01$).

Заключение представляет собой краткое изложение глав данного диссертационного исследования, включая материалы и методы, полученные результаты с их анализом и обоснованием промежуточных выводов. По результатам работы сформулированы 7 выводов, соответствующих целям и задачам, разработаны практические рекомендации, состоящие из 5-ти этапов. Предложенный алгоритм позволяет персонафицировать подбор режимов химиотерапии у больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя на основе молекулярно-генетического профилирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину. Работа является цельным изложением исследования и анализа рассматриваемой автором научной проблемы. Автореферат полностью отражает содержание работы.


Диссертационное исследование Бурменской Валентины Васильевны вызывает профессиональный интерес. Однако для подтверждения впервые установленной новизны исследования целесообразно подать заявку по патенту на изобретение, зарегистрировать полезную модель, получить свидетельство о государственной регистрации базы данных и др. Данное замечание относится к пожеланиям автору для будущей работы.

Заключение

Диссертационная работа Бурменской Валентины Васильевны на тему «Эффективность лечения больных с ШЛУ-туберкулезом легких в зависимости от генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научно-практической задачи по повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя на основе изучения генотипической и фенотипической устойчивости микобактерии туберкулеза к линезолиду и бедаквилину и использования композитного индекса эффективности химиотерапии, что имеет существенное значение для медицинской науки в целом и фтизиатрии в частности.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, методическому подходу, научно-практическому уровню, структуре и объему диссертация Бурменской В.В. соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Бурменская В.В, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
Им. В. И. Разумовского МЗ РФ, доктор медицинских наук
(научная специальность 14.01.16. Фтизиатрия), профессор
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ  Морозова Татьяна Ивановна

« 8 » апреля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел: +7 (8452) 49-33-03, почта: meduniv@sgmu.ru, сайт: <https://sgmu.ru>.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Морозовой Т. И.
удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
Им. В. И. Разумовского МЗ РФ,
Доктор медицинских наук



Липатова Татьяна Евгеньевна