

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Плехановой Марии Александровны 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 исследования

Актуальность избранной темы не вызывает сомнений и связана с сохранением проблемы лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Несмотря на внедрение современных противотуберкулезных препаратов и новых подходов к формированию режимов химиотерапии, эффективность лечения пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ- и ШЛУ-туберкулезом остается низкой, что приводит к высокой частоте неблагоприятных исходов, а также к значительным социально-экономическим потерям.

В реальной клинической практике врач-фтизиатр все чаще сталкивается с ситуациями, когда назначение препаратов из основной группы для лечения МЛУ-туберкулеза, прежде всего линезолида и бедаквина, не приводит к ожидаемому клиническому и микробиологическому эффекту. В этих условиях особое значение приобретает оценка лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе на молекулярно-генетическом уровне для обоснованно подходить к выбору противотуберкулезного препарата. В настоящее время имеются единичные работы, посвященные исследованию ШЛУ-туберкулеза, учитывая, что подходы к оценке данной категории пациентов претерпели изменения с 2024 года. Практически отсутствуют работы по комплексной оценке наличия определенных мутаций в генах МБТ

к линезолиду и бедаквелину и их взаимосвязи с особенностями клинического течения заболевания и эффективности противотуберкулезной терапии. Также необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют диагностические тест-системы для оценки мутаций в геноме МБТ к линезолиду и бедаквелину молекулярно-генетическими методами, что затрудняет своевременное выявление ШЛУ МБТ.

Поэтому, комплексное изучение эффективности лечения больных ШЛУ-туберкулезом легких с учетом фенотипической и генотипической устойчивости возбудителя является не только актуальным, но и практически значимым направлением современной фтизиатрии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Цель и задачи диссертационного исследования Бурменской Валентины Васильевны сформулированы четко, логически взаимосвязаны и полностью реализованы в ходе работы. Представленные в диссертационной работе положения, выносимые на защиту последовательны, логичны, отражают цель и задачи исследования. Результаты обоснованы, основываются на современных клинических, лучевых, молекулярно-генетических и культуральных методах исследования.

Дизайн исследования позволяет оценить влияние различных вариантов фенотипической и генотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* на течение заболевания и результаты лечения. Все полученные данные были систематизированы и представлены в виде таблиц и рисунков. Выбранные методы статистической обработки данных соответствуют современным требованиям и обеспечивают обоснованность полученных выводов. Практические рекомендации вытекают из результатов исследования и могут быть использованы в клинической практике.

### **Достоверность и научная новизна**

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, длительным периодом наблюдения за пациентами, использованием современных методов фенотипического тестирования лекарственной чувствительности и молекулярно-генетических методов выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis* к линезолиду и бекваквину. Необходимо отметить, что высокая степень достоверности была достигнуто за счет соблюдения принципов доказательной медицины.

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые проведена комплексная клиничко-лабораторная оценка эффективности лечения больных ШЛУ-туберкулезом легких с учетом сочетания фенотипической и генотипической устойчивости возбудителя. Впервые показано, что наличие мутаций в генах *rplC* и *tmpR* оказывает самостоятельное прогностическое влияние на сроки прекращения бактериовыделения, динамику клинических проявлений и интегральные показатели эффективности химиотерапии. Установлено, что сочетанная устойчивость к линезолиду и бекваквину формирует наиболее неблагоприятный клинический фенотип: полости распада у 100% пациентов, крупные каверны (>4 см) у 69,6%, низкая частота конверсии мокроты к 6 месяцу (52,2%) и максимальная летальность (17,4%).

Полученные результаты имеют важное значение для формирования персонализированного подхода к лечению больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

По результатам проведенного исследования автором установлена взаимосвязь мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *tmpR*, *atpE*, характеризующих устойчивость МБТ к линезолиду и бекваквину, с особенностями течения ШЛУ-туберкулеза и эффективностью противотуберкулезной терапии.

Результаты диссертационного исследования обладают высокой практической значимостью, поскольку позволяют врачу-фтизиатру

прогнозировать эффективность проводимой терапии и обоснованно корректировать схемы химиотерапии у больных с ШЛУ-туберкулезом легких.

Разработанный автором персонализированный алгоритм ведения больных с учетом фенотипической и генотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину может быть использован в работе противотуберкулезных стационаров и диспансеров, а также при экспертной оценке эффективности лечения сложного контингента пациентов.

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертационная работа имеет логичную структуру и последовательное изложение материала. Она состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Во **введении** автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, представлены положения, выносимые на защиту, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы.

**Первая глава** представляет собой развернутый обзор отечественной (30 источников) и зарубежной литературы (112 источников), посвященной эпидемиологии туберкулеза, современным подходам к лечению лекарственно-устойчивых форм заболевания, применению линезолида и бедаквилина, а также вопросам формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*. Обзор выполнен на высоком научном уровне и демонстрирует глубокое знание автором изучаемой проблемы.

**Вторая глава** посвящена материалам и методам исследования. Подробно описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов, клинические, микробиологические и молекулярно-генетические методы, а также методы статистической обработки данных.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом таргетного секвенирования по Сэнгеру с анализом мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к линезолиду (*rrl*, *rplC*) и бедаквилину (*mmpR*, *atpE*).

Представленные методики позволяют объективно оценить полученные результаты и обеспечивают воспроизводимость исследования.

**Третья глава** содержит анализ фенотипической и генотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину. Автором подробно охарактеризованы выявленные мутации в генах *rrl*, *rplC*, *mmpR* и *atpE*, а также представлен профиль сопутствующей лекарственной устойчивости, что имеет важное значение для интерпретации клинических данных. Было установлено, что при сочетанной устойчивости к линезолиду и бедаквилину доля штаммов с резистентностью к 9–10 препаратам достигала 82%, что отражало тяжесть и длительность лекарственного воздействия.

При устойчивости к линезолиду наиболее часто выявлялись мутации в гене *rplC* (55,3%), при устойчивости к бедаквилину доминировали мутации в регуляторном гене *mmpR* (67,5%).

**Четвертая глава** посвящена анализу клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза органов дыхания у больных с различными вариантами фенотипической и генотипической устойчивости возбудителя. Автором показаны различия в тяжести клинического течения заболевания, характере деструктивных изменений в легких и частоте осложнений, что представляет значительный интерес для практического врача. Было установлено, что мутации в гене *rplC*, ассоциированные с устойчивостью МБТ к линезолиду, обладают самостоятельным клинико-прогностическим значением и определяют тяжесть бронхиальных осложнений.

**Пятая глава** посвящена оценке эффективности химиотерапии у больных ШЛУ-туберкулезом легких. В главе подробно проанализированы сроки прекращения бактериовыделения, динамика клинических симптомов и

рентгенологических изменений, а также интегральные показатели эффективности лечения. Использование композитного индекса эффективности химиотерапии позволяет комплексно оценить результаты лечения и продемонстрировать различия эффективности терапии в зависимости от генотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*. Было установлено, что мутации в гене *mmpR* (к беквадвину) ассоциированы со снижением эффекта терапии по показателю «прекращение бактериовыделения», мутации в *rplC* (к линезолиду) — по показателю «закрытие полости распада», а сочетанная устойчивость к линезолиду и беквадвину характеризовалась наихудшими показателями эффективности лечения.

В **заключении**, выводах и практических рекомендациях автор обобщает полученные результаты; выводы логично вытекают из представленных данных и полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

### **Замечания и вопросы к работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет. Диссертация носит целостный и завершённый характер.

### **Заключение**

Диссертационная работа Валентины Васильевны Бурменской на тему «Эффективность лечения больных с ШЛУ-туберкулезом легких в зависимости от генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и беквадвину», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 «Фтизиатрия», является завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научно-практическая задача повышения эффективности лечения больных ШЛУ-туберкулезом легких.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная работа соответствует требованиям пунктов 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 Валентина Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

заместитель главного врача по  
научной работе ГБУЗ МО  
«МОКПТД», доктор  
медицинских наук (14.01.08 –  
Педиатрия, 14.01.16 –  
Фтизиатрия), доцент



Плекханова Мария Александровна

«16» апреля 2026 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», 141132, Московская область, Мытищи, п. Здравница, ул. Дубки д. 7, тел: 8(496) 588-41-29, почта: [mz\\_mokptd@mosreg.ru](mailto:mz_mokptd@mosreg.ru), сайт: <https://mokptd.ru/>

Подпись заместителя главного врача по научной работе, доктора  
медицинских наук, доцента Плекхановой М.А. удостоверяю:

Заместитель главного врача по кадрам

ГБУЗ МО «МОКПТД»



Рыжкина Мария Сергеевна