

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-инновационной  
работе ФГБОУ ВО СГМУ

(г. Архангельск) Минздрава России,



Профессор,  
доктор медицинских наук,

С.И. Малявская

« 2 » апреля 2026 г.

## ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Бурменской Валентины Васильевны посвящена решению одной из наиболее актуальных задач современной фтизиатрии - повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Исследование направлено на совершенствование подходов к терапии данной категории пациентов на основе комплексной оценки фенотипической и генотипической

устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к ключевым препаратам группы А — линезолиду и бедаквилину. Выбранное направление исследования полностью соответствует приоритетам развития отечественной фтизиатрии и задачам повышения эффективности лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Включение в схемы лечения линезолида и бедаквилина стало важным этапом в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и позволило повысить частоту благоприятных исходов. Вместе с тем расширение применения данных препаратов сопровождается формированием устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к ним, что в ряде случаев приводит к снижению эффективности терапии и формированию крайне неблагоприятных клинических вариантов заболевания. Своевременное выявление мутаций молекулярно-генетическими методами, ассоциированных с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину, открывают возможности для персонализации терапии. Однако клиническая значимость выявляемых мутаций и их влияние на исходы лечения остаются недостаточно изученными. В этой связи комплексная оценка фенотипической и генотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к препаратам группы А с анализом их взаимосвязи с клиническим течением заболевания и эффективностью химиотерапии является научно обоснованной и практически значимой задачей.

**Цель, задачи и методология исследования.** Цель исследования сформулирована четко и направлена на совершенствование подходов к лечению больных ШЛУ-туберкулезом легких на основе оценки фенотипической и генотипической устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину.

Задачи исследования логически вытекают из цели и охватывают: анализ распространенности устойчивости; изучение молекулярно-генетических механизмов резистентности; оценку клинических проявлений заболевания; анализ эффективности лечения; разработку персонализированного алгоритма ведения пациентов. Методология исследования соответствует современным

требованиям доказательной медицины и включает клинические, микробиологические, молекулярно-генетические и статистические методы.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов.**

Исследование выполнено на репрезентативном клиническом материале, включает длительный период наблюдения пациентов, что позволяет объективно оценить динамику клинических, микробиологических и рентгенологических показателей. Использование стандартизированных методов фенотипического тестирования лекарственной чувствительности, таргетного секвенирования по Сэнгеру и современных методов статистической обработки данных обеспечивает высокую степень достоверности полученных результатов. Выводы исследования логично вытекают из представленных данных и не вызывают сомнений.

**Научная новизна диссертационной работы.** В диссертационной работе впервые: проведено комплексное клинико-лабораторное исследование больных ШЛУ-туберкулезом легких с одновременной оценкой фенотипической и генотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину; установлена прогностическая значимость мутаций в генах *rplC* и *mpvR* в формировании клинического течения заболевания и эффективности лечения; показано влияние сочетанной устойчивости к линезолиду и бедаквилину на формирование наиболее неблагоприятного клинического фенотипа ШЛУ-туберкулеза; разработан и апробирован композитный индекс эффективности химиотерапии; предложен персонализированный алгоритм ведения больных с учетом генотипических и фенотипических характеристик возбудителя.

#### **Анализ содержания диссертации по главам**

Диссертационная работа логично структурирована и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Во введении аргументировано обоснована актуальность

темы, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава посвящена обзору литературы и содержит глубокий анализ современных данных по проблеме лекарственно-устойчивого туберкулеза, применению линезолида и бедаквилаина, а также молекулярным механизмам формирования устойчивости *M.tuberculosis*. Обзор выполнен на высоком научном уровне и демонстрирует глубокое знание автором исследуемой проблемы.

Вторая глава подробно описывает материалы и методы исследования. Представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения, методы клинического, микробиологического и молекулярно-генетического обследования, а также методы статистического анализа. Описание методик позволяет оценить воспроизводимость и корректность исследования.

Третья глава посвящена анализу фенотипической и генотипической устойчивости *M.tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину. Детально охарактеризованы выявленные мутации в генах *rrl*, *rplC*, *mmpR*, *atpE*, а также профиль сопутствующей лекарственной устойчивости.

Четвертая глава содержит анализ клинических и рентгенологических проявлений заболевания у пациентов с различными вариантами устойчивости возбудителя. Особое внимание уделено тяжести клинического течения и осложнениям, ассоциированным с определенными генотипами *M.tuberculosis*.

Пятая глава посвящена оценке эффективности химиотерапии. Автором проведен детальный анализ сроков прекращения бактериовыделения, динамики клинических и рентгенологических изменений, а также интегральных показателей эффективности лечения с использованием композитного индекса.

**Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки.** Полученные в диссертационной работе Бурменской В.В. результаты имеют существенное значение для развития современной фтизиатрии и персонализированной медицины. Научная значимость исследования заключается в расширении представлений о клинико-

прогностической роли генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к ключевым препаратам группы А (линезолид и бекваквонин). Автором впервые на репрезентативном клиническом материале доказано, что наличие специфических мутаций в генах *rplC* и *mmpR* ассоциировано с более тяжелым течением ШЛУ-туберкулеза и низкой эффективностью химиотерапии. Важным теоретическим вкладом работы является установление взаимосвязи между молекулярно-генетическими характеристиками возбудителя и клиническим фенотипом заболевания. Это позволяет по-новому взглянуть на патогенез ШЛУ-туберкулеза: не просто как на результат накопления мутаций резистентности, но как на процесс, при котором конкретные генетические варианты *M. tuberculosis* определяют агрессивность течения инфекционного процесса, объем деструктивных изменений в легочной ткани и ответ на проводимую терапию. С практической точки зрения значимость работы состоит в обосновании необходимости рутинного молекулярно-генетического тестирования на мутации резистентности к линезолиду и бекваквону у пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ-туберкулезом. Результаты исследования создают научную базу для пересмотра существующих алгоритмов лечения: отказ от эмпирического назначения препаратов группы А в пользу персонализированного подхода, при котором выбор режима химиотерапии определяется не только фенотипическим профилем устойчивости, но и генотипом возбудителя. Разработанный и апробированный композитный индекс эффективности лечения представляет собой новый инструмент для интегральной оценки результатов терапии, который может быть использован в клинических исследованиях для сравнения различных режимов химиотерапии и прогнозирования индивидуальных исходов. Кроме того, полученные данные имеют значение для эпидемиологического мониторинга распространенности генетических вариантов лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* на популяционном уровне. Выявление и отслеживание мутаций, ассоциированных с неблагоприятными исходами лечения, позволит своевременно выявлять появление и распространение наиболее опасных штаммов возбудителя, что

важно для планирования противотуберкулезных мероприятий на региональном и федеральном уровнях. Перспективы дальнейших научных исследований, открываемые данной работой, включают: изучение клинической значимости вновь выявляемых мутаций в генах *rrl*, *rplC*, *mmpR*, *atpE*; разработку ускоренных методов детекции этих мутаций для рутинной диагностики; а также оценку экономической эффективности персонализированного подхода к лечению ШЛУ-туберкулеза по сравнению со стандартными режимами химиотерапии.

Таким образом, диссертационное исследование Бурменской В.В. вносит существенный вклад как в фундаментальное понимание патогенеза лекарственно-устойчивого туберкулеза, так и в развитие практических подходов к персонализированной терапии этой тяжелой категории пациентов.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты диссертационного исследования Бурменской В.В. рекомендуются к внедрению в практическую деятельность противотуберкулезных учреждений различного уровня (стационары, диспансеры). Разработанный персонализированный алгоритм ведения пациентов с ШЛУ-туберкулезом легких может быть использован врачами-фтизиатрами для выбора оптимальной схемы химиотерапии, своевременной коррекции лечения и прогнозирования его эффективности. Целесообразно включение метода таргетного секвенирования генов *rrl*, *rplC*, *mmpR*, *atpE* в алгоритм расширенного молекулярно-генетического обследования больных с пре-ШЛУ и ШЛУ-туберкулезом до начала лечения. На основании полученных результатов предлагается внести изменения в локальные клинические протоколы и стандарты оказания медицинской помощи больным с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, предусматривающие обязательное определение генотипической устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину перед назначением схем лечения, включающих данные препараты. Это позволит снизить частоту неэффективного применения резервных противотуберкулезных препаратов, уменьшить

финансовые затраты на терапию и предотвратить дальнейшее распространение устойчивых штаммов возбудителя. Разработанный автором композитный индекс эффективности химиотерапии может быть рекомендован для использования в качестве дополнительного критерия оценки результатов лечения в клинических исследованиях и реальной клинической практике, особенно в случаях, когда традиционные критерии (прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада) не позволяют в полной мере оценить динамику процесса. Индекс может быть полезен для объективизации сравнения эффективности различных режимов химиотерапии при проведении многоцентровых исследований. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней медицинских вузов, а также в системе дополнительного профессионального образования при подготовке врачей-фтизиатров. Рекомендуется включение раздела о молекулярно-генетических механизмах устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам группы А в программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов противотуберкулезной службы.

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи, проведен анализ литературы, выполнен сбор и обработка клинических, микробиологических и молекулярно-генетических данных, осуществлен статистический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации. Личный вклад автора является существенным и не вызывает сомнений.

**Замечания по оформлению работы.** Существенных замечаний к диссертации нет, диссертация соответствует критериям, предъявляемым к работам подобного уровня.

### **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 бемаквилину» является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком научно-методическом уровне и посвященным решению актуальной и социально значимой научной задачи современной фтизиатрии - повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, путем изучения фенотипической и генотипической устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к препаратам группы А (линезолиду и бемаквилину) и их влияния на клиническое течение туберкулеза, что имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение.

Полученные результаты расширяют современные представления о механизмах формирования неблагоприятных исходов лечения при ШЛУ-туберкулезе легких и имеют существенное значение для развития персонализированных подходов к терапии данной категории пациентов. Важно подчеркнуть, что предложенный автором персонализированный алгоритм ведения пациентов с ШЛУ-туберкулезом легких, основанный на интегральной оценке фенотипической и генотипической устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду и бемаквилину, может быть непосредственно использован в клинической практике противотуберкулезных учреждений. Внедрение данного алгоритма позволит оптимизировать выбор режимов химиотерапии, снизить частоту неэффективного применения резервных препаратов, сократить сроки достижения благоприятных исходов лечения, а также предотвратить дальнейшее распространение устойчивых штаммов возбудителя среди населения.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), и ее автор, Бурменская Валентина Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Диссертация и отзыв о ней обсуждены и одобрены на заседании кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Протокол заседания № 8 от «25» марта 2026 г.).

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.01.16 Фтизиатрия (медицинские науки)),  
профессор, член-корреспондент РАН

Марьяндышев Андрей Олегович



«2» апреля 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН  
Марьяндышева А.О. удостоверяю:

Учёный секретарь ученого совета ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)  
Минздрава России,  
кандидат филологических наук

Корниенко Кристина Борисовна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России);

163000, Российская Федерация, Архангельская область, г. Архангельск, пр-т. Троицкий, д. 51; тел.: +7 (8182) 28-57-91;

сайт: <https://www.nsmu.ru>; e-mail: [info@nsmu.ru](mailto:info@nsmu.ru)