

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России

А.С. Федонников

«6 » февраля 2017



## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Бураковой Марины Владимировны «Эффективность химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия.

### Актуальность исследования

Диссертационное исследование Бураковой М.В. выполнено на актуальную тему, так как посвящено повышению эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. МЛУ-ТБ является важнейшей проблемой современной фтизиатрии, вышедшей в настоящее время на одно из первых мест. По данным ВОЗ, в 2015г. в мире МЛУ-ТБ был зарегистрирован у 3,9% вновь выявленных больных и в 21% случаев у ранее леченых пациентов. Россия входит в число стран, имеющих наибольшую долю туберкулеза с МЛУ среди вновь зарегистрированных случаев туберкулеза – 22% и среди случаев повторного лечения – 53%. МЛУ-ТБ представляет большую эпидемиологическую опасность, значительно снижает эффективность лечения и приводит к большим экономическим затратам. Эффективность лечения больных ТБ с МЛУ в 2015 году в РФ составила 52%, что существенно ниже целевого показателя глобального плана «STOP ТВ» -75%.

Быстрое лабораторное подтверждение туберкулезной этиологии заболевания и своевременное выявление устойчивых к лекарственным препаратам штаммов МБТ является первоочередной задачей фтизиатрии. В литературе имеются публикации, указывающие на то, что 80-90% рифампицин - резистентных штаммов МБТ также устойчивы и к изониазиду, что позволяет рифампицин-устойчивые (РУ) штаммы считать своеобразным индикатором МЛУ. Наиболее обнадеживающими и перспективными в данном направлении в настоящее время являются молекулярно-генетические методы, направленные на подтверждение специфической этиологии патологического процесса и быстрое определение лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, позволяющие своевременно проводить коррекцию лечения. Диссертационное исследование Бураковой М.В. как раз и посвящено изучению эффективности использования нового молекулярно-генетического метода Xpert® MTB/Rif для обнаружения ДНК *M. tuberculosis complex* и определения ЛУ к рифампицину, а также разработке тактики химиотерапии пациентов с МЛУ, выявленной по данным этого метода.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Автором определены 6 задач, включая оценку спектра ЛУ к препаратам 1 и 2 ряда при чувствительности и резистентности к рифампицину, сравнительный анализ определения ЛУ к рифампицину с помощью метода Xpert®MTB/Rif и метода пропорций на жидких питательных средах в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960, сравнительную оценку эффективности лечения, основанную на результатах метода Xpert®MTB/Rif и разработку алгоритма химиотерапии у данной категории больных. Последовательное разрешение

поставленных задач позволило автору сделать 7 выводов, которые отражают основные результаты диссертации. В частности, автором была доказана более высокая эффективность лечения в группе больных с МЛУ, получавших IY режим химиотерапии по результатам ускоренного определения ЛУ к рифампицину методом Xpert®MTB/Rif.

Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений. Проведено комплексное (клиническое, микробиологическое, рентгенологическое) обследование - 185 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2007-2009 и 2012-2013 гг. В исследовании наряду с традиционными способами микробиологической диагностики использовался современный молекулярно-диагностический метод Xpert®MTB/Rif для ускоренного определения ЛУ к рифампицину. Учет результатов проводился на современном оборудовании с применением анализатора «GeneXpert», позволяющим в графической форме регистрировать мутации в гене гроB, кодирующие ЛУ к рифампицину. Использовались современные методы статистического анализа с применением компьютерных программ Excel и Biostat. Использовался метод  $\chi^2$ . Таким образом, объем исследуемого материала и современные методы исследования в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, которые отражают поставленные задачи, научно аргументированы, согласованы и логично следуют из полученных результатов.

### **Достоверность и новизна**

Диссертационное исследование Бураковой М.В. обладает научной новизной. Автором проведена сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных туберкулезом, с лекарственной чувствительностью и резистентностью к рифампицину, изначально основанной на быстром определении лекарственной чувствительности методом Xpert®MTB/Rif.

Впервые оценен спектр дополнительной ЛУ МБТ у больных туберкулезом, выделяющих рифампицин-устойчивые и рифампицин-чувствительные штаммы МБТ при культивировании на жидких питательных средах в автоматизированной системе BACTEC MGIT. Определена частота совпадений рифампицин-резистентности, выявленной методом Xpert® MTB/Rif и методом посева на жидкие питательные среды. Из замечаний следует отметить, что в научной новизне диссертационной работы 3 раза звучит слово «впервые», но нет подкрепления приоритетов патентами на изобретения.

Результаты диссертационного исследования являются достоверными, что подтверждается полнотой и объемом анализируемых случаев. Обследовано 185 пациентов с туберкулезом легких, за которыми проводилось динамическое наблюдение и осуществлялась оценка эффективности химиотерапии. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от выявленной изначально ЛУ (54 человека) или чувствительности к рифампицину методом Xpert® MTB/Rif (76 человек) и представлена группа контроля (55 человек), у которых ЛУ определялась традиционным микробиологическим методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды. Объем проведенного исследования достаточен для кандидатской диссертации.

Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 147 страницах текста компьютерного набора и состоит из 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами, 21 рисунком, 7 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 174 источника, из них 65 отечественных и 109 иностранных. Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались на съездах и конференциях Международного и Всероссийского уровня. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в

рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 в иностранных изданиях.

### **Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Результаты диссертационного исследования позволили разработать научно-обоснованные рекомендации по организации комплекса мероприятий по своевременной диагностике и лечению лекарственно-резистентного туберкулеза, что может помочь повысить эффективность терапии больных МЛУ-туберкулезом.

В ходе диссертационного исследования показано, что результаты ЛУ к рифампицину, полученные методом Xpert® MTB/Rif сопоставимы с уровнем МЛУ, выявленной методом пропорций при посеве на жидкие питательные среды. Совпадение результатов по данным автора составило 100%. Полученные данные позволяют рекомендовать использование метода Xpert® MTB/Rif в качестве экспресс-теста для определения МЛУ в рутинных лабораториях практического здравоохранения, так как при этом не требуется создание специальных условий и высокотехнологичного обучения персонала. Доказана более высокая эффективность лечения туберкулеза с МЛУ при раннем начале терапии туберкулеза по IY режиму по результатам определения ЛУ к рифампицину картриджным методом по сравнению с группой пациентов с отсроченным назначением IY режима химиотерапии по результатам культурального метода. Закрытие полостей распада через 6 месяцев лечения в группе пациентов с ускоренным определением МЛУ методом Xpert® MTB/Rif составила 92% против 63% в группе с отсроченным назначением IY режима лечения, прекращение бактериовыделения 100% и 49% (по данным микроскопии) и 100% и 36,5% (по результатам посева), соответственно.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Предложенные автором рекомендации по проведению микробиологической диагностики, раннему выявлению МЛУ туберкулеза и определению тактики дальнейшего лечения могут быть использованы при организации и планировании комплекса противотуберкулезных мероприятий фтизиатрической службы конкретного региона и формировании целевых программ по туберкулезу на уровне субъекта РФ. Результаты данного диссертационного исследования находят отражение в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (Москва, 2015 г.). Результаты проведенного исследования имеют не только практическое, но и теоретическое значение и могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий, как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах дополнительного профессионального медицинского образования.

Материалы могут быть использованы в процессе преподавания фтизиатрии при изучении тем: организации противотуберкулезной помощи и лечения больных туберкулезом, микробиологической диагностики туберкулеза, лекарственно-резистентного туберкулеза.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Бураковой М.В. на тему: ««Эффективность химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности», представлена на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия является завершенной научной квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований содержится решение важной научно-практической задачи – повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ на основе разработки тактики химиотерапии, базирующейся на ускоренном определении устойчивости возбудителя к рифампицину и имеющей существенное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Бураковой М.В. соответствует п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ИДПО ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 2 от 1.02. 2018 г.).

Заведующая кафедрой фтизиатрии ИДПО  
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского  
Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор,  
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,  
Заслуженный врач РФ

/

/

Морозова Татьяна Ивановна

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (8452) 27-33-70,  
e-mail: meduniv@sgmu.ru

Подписи

ЗАВЕРЯЮ

Начальник ОК

