

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50
тел.: (343) 333-44-63

«Утверждаю»
Директор ФГБУ «УНИИФ»
Минздрава России, д.м.н.
С.Н. Скорняков
29 декабря 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертации
Батыршиной Яны Рэмовны
«Клинико-эпидемиологические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – «фтизиатрия»

Актуальность исследования

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России остается неблагоприятной и характеризуется ростом количества больных, у которых выявляются штаммы *M. tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ).

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза. Фторхинолоны являются одними из основных препаратов в составе резервного ряда противотуберкулезных препаратов, используемых для химиотерапии больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза (МЛУ-ТБ). Развитие устойчивости возбудителя туберкулеза к фторхинолонам (пре-ШЛУ) делает излечение чрезвычайно сложным, нередко невозможным. В современной литературе существует мнение, что широкое использование фторхинолонов для лечения различных неспецифических

заболеваний приводит к развитию к ним лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Однако это предположение не имеет убедительных доказательств и до сих пор носит дискуссионный характер. Исследования по определению факторов риска развития резистентности МБТ к фторхинолонам являются единичными, в России – отсутствуют. Кроме того, репрезентативные данные о распространённости лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам отсутствуют в большинстве регионов Российской Федерации.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования Батыршиной Я.Р., направленного на выявление причин и факторов риска формирования фторхинолон-резистентности *M. tuberculosis*, не вызывает сомнений.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук

Работа Батыршиной Я.Р. «Клинико-эпидемиологические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам» выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России и является фрагментом комплексной темы Института «Эпидемические, медико-биологические, социальные и клинические закономерности течения туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, разработка эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и прогнозирования», номер государственной регистрации 01201361711. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации» № 4 от 13.05.2014 г.

Новизна исследований

и наиболее существенные научные результаты

Для решения одной из поставленных задач оценки влияния использования фторхинолонов при заболеваниях немикобактериальной

этиологии на селекцию резистентности к ним в популяции *M. tuberculosis* автором впервые применен подход популяционного микробиологического исследования. В результате выполненного Я.Р. Батыршиной ретроспективно-проспективного микробиологического исследования выявлены ассоциации между фторхинолон-резистентностью *M. tuberculosis* и МЛУ (ОШ (95 %ДИ): 15,8 (2,9–84,5)) и периодом активного использования их в терапии МЛУ-ТБ (2006–2010 гг.) (ОШ (95 %ДИ): 7,0 (1,4–35,3)). Сделано заключение о том, что формирование лекарственной устойчивости (ЛУ) к ФХ в популяции *M. tuberculosis* происходит в большей степени в результате использования этих препаратов в химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, чем в результате применения их в клинике других инфекционных заболеваний.

По итогам выполненного соискателем ретроспективного когортного исследования с включением 463 пациентов туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя впервые дана детальная и системная оценка, ранжирование факторов, ассоциированных с приобретенной фторхинолон-устойчивостью МБТ у данной категории больных. Автор выделяет три основные группы факторов риска – факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных, клинико-микробиологические и социально-демографические, указывая на причинную значимость первых. В этом исследовании Батыршиной Я.Р. обнаружены и оценены не описанные ранее в литературе связи между развитием приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам у больных МЛУ-ТБ и распространённостью и характером туберкулезных изменений легких, массивностью бактериовыделения, наличием начальной устойчивости к другим антимикобактериальным препаратам, сопутствующей патологии у пациента, способами применения противотуберкулезных препаратов, организационными формами химиотерапии (амбулаторно, стационарно), применением хирургических методов лечения.

Значение лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам как предиктора неблагоприятных исходов лечения больных с МЛУ-ТБ убедительно доказано автором в условиях исключения других факторов неудач лечения (ОШ 10,45, 95% ДИ: 3,81–28,61, $p < 0,0001$).

На основании полученных данных Я.Р. Батыршиной впервые предложен способ прогнозирования риска приобретенной фторхинолон-устойчивости *M. tuberculosis* (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ, разработана прогностическая шкала, которая может быть использована врачами-фтизиатрами в повседневной клинической практике.

В результате выполненных Я.Р. Батыршиной исследований получены отсутствовавшие ранее данные о распространенности первичной и приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам в динамике на территории региона, в котором проведены исследования (Новосибирской области). Впервые установлена связь между распространенностью первичной МЛУ МБТ и распространенностью приобретенной фторхинолон-резистентности у больных туберкулезом, определен прогноз этих показателей.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы Я.Р. Батыршиной очевидна.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Диссертационное исследование Батыршиной Я.Р. является законченной работой. Обоснованность научных положений, выводов, сформулированных автором, достигается адекватным выбором и тщательной разработкой дизайна исследования. В тексте диссертации автор приводит расчеты необходимой для достижения репрезентативности численности выборок; проанализированные данные соответствуют необходимому количеству объектов исследования. Лабораторные методы исследования, примененные в работе Батыршиной Я.Р., являются унифицированными, с доказанной высокой чувствительностью и специфичностью, использованные оборудование и материалы сертифицированы. Методы статистического

анализа, примененные автором, корректны в отношении типа переменных и измерительных шкал. Кроме основных, автор применил целый набор дополнительных статистических и аналитических методов, направленных на оценку и верификацию получаемых результатов.

Обзор литературы охватывает современные литературные источники, автор проводит критический разбор имеющейся информации.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертации обсуждены, четко аргументированы, и логически вытекают из результатов исследования.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Научная значимость диссертационного исследования Батыршиной Я.Р. заключается в том, что на примере препаратов группы фторхинолонов подтверждены закономерности формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* на индивидуальном и популяционном уровнях. Для эпидемиологических аспектов фтизиатрии важна оценка масштабов этой устойчивости и факторов, влияющих на динамику в рамках лечебного учреждения, населенного пункта и территории.

Выявленные и систематизированные в результате исследования клинико-микробиологические, терапевтические, социальные предикторы приобретенной фторхинолон-резистентности МБТ позволяют прогнозировать ее развитие в ходе лечения больных МЛУ-ТБ. Предложенные практические рекомендации в ситуациях высокой вероятности формирования приобретенной фторхинолон-устойчивости *M. tuberculosis* (пре-ШЛУ) будут способствовать ее предупреждению и сохранению клинической эффективности этих препаратов, уменьшению числа неудач лечения МЛУ-ТБ, сдерживанию распространения форм *M. tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Разработанные автором шкала и программа-калькулятор оценки риска приобретенной фторхинолон-резистентности *M. tuberculosis* (пре-ШЛУ) у

больных МЛУ-ТБ помогают врачам-фтизиатрам в определении адекватной лечебной тактики.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов

Результаты диссертационной работы Батыршиной Я.Р. обосновывают необходимость внедрения мер по предупреждению формирования и распространения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам как одного из ведущих факторов риска неблагоприятных исходов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Результаты работы устанавливают возможность оценки степени риска и прогнозирования развития фторхинолон-резистентности МБТ даже в случаях отсутствия лабораторных данных о свойствах возбудителя туберкулеза, а также необходимость ее мониторинга в ходе лечения больных МЛУ-ТБ и при организации противотуберкулезной деятельности в регионах.

Материалы работы могут быть рекомендованы для широкого круга специалистов, в частности фтизиатров, эпидемиологов, организаторов здравоохранения, а также для преподавания соответствующих дисциплин студентам медицинских вузов, слушателям ФУВ.

Оценка содержания диссертации

Работа изложена на 220-х страницах компьютерного текста, иллюстрирована 66-мя таблицами, 24-ю рисунками. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, главы, описывающей материалы и методы исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 236 источника, в том числе 44-отечественных, 192 – зарубежных авторов.

Основные положения диссертации отражены в 10 печатных работах, в том числе в 3 изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. По

материалам диссертационной работы получен патент на изобретение «Способ прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя»

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации. Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и логично следуют из основных результатов проведенных исследований. Принципиальных замечаний по работе нет.

Автор демонстрирует свободное владение тематикой исследования, умение ставить научные гипотезы, планировать работу, применять современные методы фтизиатрии, микробиологии, клинико-диагностических испытаний, статистического анализа и представления данных.

Заключение

Диссертационная работа Батыршиной Яны Рэмовны на тему «Клинико-эпидемиологические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение научной задачи – выявление факторов формирования и распространения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам фторхинолонового ряда и разработка способа ее прогнозирования, что имеет существенное значение для фтизиатрии. По актуальности, методологическому уровню, научной новизне, практической значимости, содержанию и форме, полноте изложения и обоснованности выводов работа Батыршиной Я.Р. полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – «фтизиатрия».

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от 02.12.2015 г.

Отзыв составил:

Заместитель директора
по научной работе, д.м.н.
620039, г. Екатеринбург,
ул. 22-го партсъезда 50,
medvinsky@uniif.ru,
8 (343)333-44-59



И.Д. Медвинский

Отзыв заверяю:

Ученый секретарь УНИИФ, к.б.н.



Д.В. Вахрушева