

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Батыршиной Яны Ремовны на тему: «Клинико-эпидемиологические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность проведенного диссертационного исследования определяется растущей значимостью проблемы туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. Несмотря на повсеместное на территории Российской Федерации снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, в виду большого абсолютного количества больных, зарегистрированных в стране, Россия относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза. При этом наличие множественной лекарственной устойчивости МЛУ у каждого пятого впервые выявленного больного туберкулезом – бактериовыделителя и у каждого второго больного, состоящего на учете в противотуберкулезной службе, создает дополнительные трудности в плане возможности их полноценного излечения. Лечение пациентов с МЛУ-туберкулезом требует особого режима с включением противотуберкулезных препаратов второго ряда, который является значительно более дорогим и длительным, а также, хуже переносимым пациентами.

Наиболее важными и эффективными препаратами, обязательно включаемыми в режим лечения МЛУ-туберкулеза, являются респираторные фторхинолоны, высоко эффективные и малотоксичные препараты. Развитие устойчивости к препаратам этой группы делает шансы на полноценное клиническое излечение больного туберкулезом с МЛУ возбудителя заболевания крайне низкими, и наличие устойчивости к изониазиду, рифампицину и респираторному фторхинолону определяется как пре-ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость).

В отечественной литературе публикации, посвященные формированию и распространенности лекарственной резистентности к фторхинолонам, отсутствуют, по проблеме имеются немногочисленные зарубежные данные.

Представляет интерес выяснение причин и факторов риска формирования фторхинолон-резистентности *M. tuberculosis*, в регионе, где фторхинолоны широко и давно используются в лечении разных категорий больных туберкулезом. Представляется значимым в плане получения достоверных результатов исследования, что в Новосибирской области, на материале которой выполнена данная диссертационная работа, отмечается более высокий, чем в среднем по России, уровень множественной лекарственной резистентности МБТ, как у впервые выявленных больных, так и в контингентах противотуберкулезных учреждений, и фторхинолоны широко используются в лечении больных туберкулезом в течение более чем десяти лет.

В связи с этим, диссертационное исследование Батыршиной Яны Ремовны посвящено актуальному и практически не изученному направлению по разработке способа прогнозирования развития лекарственной устойчивости к фторхинолонам во фтизиатрической практике на основе выявления основных факторов ее формирования и распространения.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и трех приложений. Всего 220 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 236 источников научной литературы, в том числе 44 отечественных и 192 зарубежных. Написан хорошим литературным языком, ясно и чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по отдельным ее составляющим, определяет не изученные или спорные вопросы, составившие цель исследования. В обзоре раскрываются причины и механизмы лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, приводятся существующие методы определения лекарственной резистентности МБТ, в том числе описываются возможности определения резистентности МБТ к фторхинолонам. Дается детальная характеристика изучаемых препаратов с приведением данных по их использованию во фтизиатрической практике. Приводятся данные по

распространенности лекарственной устойчивости и отрывочные эпидемиологические сведения о распространенности устойчивости МБТ к фторхинолонам.

Проблема резистентности МБТ к фторхинолонам, отраженная в обзоре литературы, доказывает и актуальность, и практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором, дает полное представление об идее исследования. Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели. Все задачи, поставленные диссертантом, разрешены в работе.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, решение каждой задачи основано на анализе достаточного числа клинических наблюдений и методах исследования, которые позволяют сделать репрезентативные выводы.

Иллюстративный материал (66 таблиц, 24 рисунка), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

В главе 2 «Материал и методы исследования» представлена полная характеристика микробиологического и клинического материала от 807 пациентов, который разделен по этапам исследования на группы сравнения в соответствии с целью и задачами исследования. В главе представлены схемы решения всех задач исследования, изложены методики проведения лабораторных исследований. Помимо этого, представлены параметры, по которым автор определял принадлежность пациентов к различным этапам исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все аспекты цели исследования. Вместе с представительной выборкой, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности основных положений и выводов работы.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

Глава 3 посвящена анализу формирования первичной лекарственной

устойчивости к фторхинолонам в регионе, в ней рассматривается влияние на ее формирование использование фторхинолонов в общей медицинской практике. Приводится анализ распространенности первичной фторхинолон-устойчивости *M. tuberculosis* в Новосибирской области.

Большой интерес представляет **4 глава диссертации**, в которой рассматриваются аспекты формирования приобретенной фторхинолон-резистентности микобактерий туберкулеза с выделением основных факторов риска ее формирования. Приводится анализ данных по распространенности приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам на территории Новосибирской области

В **5 главе диссертации** анализируется влияние устойчивости МБТ к фторхинолонам на непосредственные и отдаленные результаты лечения туберкулеза.

В **6 главе диссертации** на основании результатов предыдущих трех глав строится модель прогнозирования риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам у больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания.

Заключение представляет собой краткое обобщение всего изложенного в работе, что помогает окончательно сформировать представление о диссертации.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными.

Научная новизна. Диссертантом впервые оценены распространенность и динамика первичной и приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам на территории региона с высоким уровнем заболеваемости и распространенности туберкулеза и большой долей среди бактериовыделителей МЛУ МБТ, установлена связь между распространенностью первичной и приобретенной фторхинолон-резистентности у больных туберкулезом, определен прогноз этих показателей.

Автором впервые использованы преимущества и особенности популяционного микробиологического исследования для доказательства отсутствия влияния широкого использования фторхинолонов в общей медицинской практике нетуберкулезных учреждений на формирование фторхинолон-резистентности *M. tuberculosis*.

Впервые оценены и классифицированы факторы, ассоциированные с приобретённой ЛУ МБТ к ФХ (пре-ШЛУ), действующие в регионе. Впервые обнаружены и измерены связи между развитием приобретенной фторхинолон-резистентности МБТ у больных МЛУ-ТБ и распространённостью и характером туберкулезных изменений легких, массивностью бактериовыделения, наличием начальной устойчивости к другим ПТП, наличием сопутствующей патологии у пациента, способами применения ПТП, организационными формами химиотерапии, применением хирургических методов лечения.

Элементы научной новизны содержат доказательства подтверждения гипотезы об универсальности факторов формирования лекарственно-устойчивых фенотипов микобактерий туберкулеза на индивидуальном и популяционном уровнях.

Впервые детально оценено влияние фторхинолон-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) на исходы лечения больных МЛУ-туберкулезом.

Новизна результатов исследования подтверждается наличием патента на изобретение способа прогнозирования риска приобретенной фторхинолон-устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ у больных МЛУ-туберкулезом (Патент 2558992 РФ, № 2014127473; опублик. 10.08.2015; Бюл. № 22. – 15 с.)

Практическая значимость представленной работы заключается в выявлении и систематизации клинико-микробиологических, терапевтических, социальных предикторов приобретенной фторхинолон-резистентности МБТ, что позволяет прогнозировать ее развитие в ходе лечения больных МЛУ-туберкулезом. Предложенные рекомендации по использованию фторхинолонов в ситуациях высокой вероятности формирования приобретенной фторхинолон-устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ 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 шкала и программа-калькулятор оценки риска приобретенной фторхинолон-резистентности (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-туберкулезом могут быть использованы врачами-фтизиатрами во время лечения данной категории больных или при отсутствии лабораторных данных об устойчивости. Предлагаемый способ прогнозирования риска приобретенной фторхинолон-резистентности позволяет определить лечебную тактику, касающуюся выбора схемы и режима химиотерапии, её продолжительности, организационной формы, необходимость хирургического лечения.

Результаты исследования внедрены в практику работы Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, использованы в медицинской информационной системе ДОКА+ (ООО «МедИнТех»). Прогностическая шкала оценки риска приобретенной фторхинолон-резистентности МБТ (пре-ШЛУ) у больных МЛУ-ТБ внедрена в клиническую практику Томского фтизиопульмонологического медицинского центра и Амурского областного противотуберкулезного диспансера.

Основные положения диссертации изложены в 10 научных работах, опубликованных в российских, в т.ч. 3 статей в журналах по перечню ВАК, и зарубежных изданиях, имеется патент на изобретение. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на XX конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2012), на XXIII конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, 2013), на 44-й Всемирной конференции Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Париж, 2013), на Межрегиональной научной конференции с международным участием «Эффективность методов раннего выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения» (Владивосток, 2013), на XXIV конгрессе Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014), на 45-й Всемирной конференции международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Барселона, 2014), на XXV конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2015).

Автореферат соответствует тексту диссертации, полностью отражает

основные положения, выводы и практические рекомендации.

В ходе работы над диссертацией появились несущественные для общей оценки работы замечания, и к диссертанту возник ряд вопросов: 1. Считаю не вполне корректным и избыточным русскоязычное заимствование термина prevalence (пер. с англ. – распространенность), вполне достаточно использования русского значения показателя – распространенность. 2. В задачах исследования заявлено, что в разработку по оценке распространенности и факторов формирования первичной и приобретенной лекарственной устойчивости взяты годы с 2000 по 2010 и с 2003 по 2010. Представляется целесообразным при оценке лекарственной устойчивости и фторхинолон-резистентности рассмотреть ситуацию и в более поздние годы, тем более что данные за 2011-2012 год, а возможно и 2013 имелись в распоряжении диссертанта и должны были сопровождаться ростом фторхинолон-резистентности. 3. Насколько корректно использовать термин фторхинолон-резистентность при определении устойчивости только к одному препарату из группы фторхинолонов, офлоксацину? 4. На этапе тестирования изолятов *M. tuberculosis* при рассмотрении их клинической характеристики указывается, что небольшая часть изолятов (6) выделена из промывных вод желудка. У пациентов какого возраста для исследования брались промывные воды желудка? Какова доля включенных в исследование пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, соответствует ли она доле детей в генеральной совокупности пациентов, учитываемой при расчете объема необходимой выборки? 5. В 4-й главе пишется, что «В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению ТОД интенсивная фаза ПХТ МЛУ-ТБ, проводится в специализированном стационаре (отделении). Фаза продолжения проводится в амбулаторных либо санаторных условиях» далее по тексту - «В соответствии с национальным стандартом ПХТ МЛУ-ТБ проводится в условиях строгой контролируемости [23; 30]». Но клинический материал для исследования набран за 2000-2010 годы и ссылка на Федеральные и национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза, датированные 2014 годом, в данном контексте не вполне уместна.

Сделанные вопросы и замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Батыршиной Яны Ремовны 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи по разработке способа прогнозирования развития резистентности к фторхинолонам у больных с МЛУ-туберкулезом, предназначенного для предотвращения формирования пре-ШЛУ в клинике туберкулеза и повышения результатов его лечения, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Батыршиной Яны Ремовны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии
ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский
университет» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия),
доцент

почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
ОмГМУ, кафедра фтизиатрии и фтизиохирургии

телефон: 8-3812-40-45-15

адрес электронной почты: amordik@mail.ru

 А.В. Мордык




27.11.15г.