

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Батыршиной Яны Рэмовны
«Клинико-эпидемиологические аспекты формирования лекарственной
устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация Я.Р. Батыршиной посвящена актуальной теме – проблеме устойчивости возбудителя туберкулеза к фторхинолонам. На сегодняшний день Российская Федерация является третьей в списке стран с наибольшим числом больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ). Удельный вес пациентов с МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулезом в РФ достиг к 2014 году 24 %, а в Новосибирской области – 25,5 %. Лечение таких пациентов длительное, требует применения противотуберкулезных препаратов второго (резервного) ряда, среди которых наиболее активными являются фторхинолоны. Возникновение и распространение лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза к фторхинолонам у больных с МЛУ (преШЛУ) влечет за собой снижение эффективности лечения. В настоящее время нет статистических данных о распространении резистентности к фторхинолонам среди больных туберкулезом, поэтому изучение эпидемиологии преШЛУ и причин ее возникновения является очень важным для фтизиатрической практики. Существующее мнение о влиянии применения фторхинолонов в общей терапевтической практике на уровень первичной лекарственной устойчивости к ним у больных туберкулезом нуждается в уточнении. Работа Я.Р. Батыршиной направлена на установление факторов риска формирования приобретенной устойчивости микобактерий к фторхинолонам, поиску путей ее прогнозирования.

Диссертационное исследование Я.Р. Батыршиной, таким образом, представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования – выявление факторов формирования и распространения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам фторхинолонового ряда и разработка способа её прогнозирования во фтизиатрической практике.

Автор ставит перед собой задачи охарактеризовать распространенность первичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области и оценить влияние использования фторхинолонов в учреждениях общей лечебной сети на селекцию резистентности к ним в популяции *M. tuberculosis*, выявить факторы, ассоциированные с приобретенной резистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам, показать влияние фторхинолон-резистентности МБТ на исходы лечения больных туберкулезом с МЛУ и разработать модель прогнозирования риска формирования фторхинолон-устойчивости МБТ.

Научная новизна результатов исследования, представленных в диссертации, не вызывает сомнений. Впервые оценены распространенность и динамика первичной и приобретенной лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам на территории Новосибирской области, применён подход популяционного микробиологического исследования для определения влияния широкого использования фторхинолонов в клинике нетуберкулезных заболеваний на формирование фторхинолон-резистентности. Автором впервые оценены и классифицированы факторы, ассоциированные с приобретённой преШЛУ, оценено влияние фторхинолон-резистентности МБТ на исходы лечения больных туберкулезом с МЛУ.

На основании полученных данных впервые предложен способ прогнозирования риска приобретенной фторхинолон-устойчивости МБТ у больных туберкулезом с МЛУ, получен патент.

Практическая значимость работы заключается в выявлении и систематизации предикторов приобретенной фторхинолон-резистентности, выявлении возможности ее прогнозирования в ходе лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. Предложенные рекомендации будут

способствовать предупреждению фторхинолон-резистентности, уменьшению числа неудач лечения, сдерживанию распространения МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Разработанные шкала и программа-калькулятор оценки риска приобретенной фторхинолон-резистентности у больных МЛУ-туберкулезом могут быть использованы врачами-фтизиатрами во время лечения данной категории больных.

Диссертация изложена на 220 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 66 таблиц и 24 рисунка. Список литературы включает 236 источников, из них 44 отечественных, 192 зарубежных авторов. Обзор показывает, что автор хорошо ориентирован в проблеме, имеет собственное мнение по ряду позиций и обосновывает актуальность данного исследования.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, решение каждой задачи основано на анализе репрезентативной выборки и адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы.

Автором использованы разнообразные методы статистической обработки, использовано программное обеспечение IBM[®] SPSS[®] Statistics ver. 20.0 и STATISTICA 64 ver. 10.0. При сравнении групп исследования использованы хи-квадрат (χ^2) Пирсона, точный тест Фишера, для непараметрических количественных переменных – U-тест Манна-Уитни. Для проверки на нормальность распределения количественных переменных применен тест Шапиро-Уилка. Вероятностная оценка факторов риска проведена с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ, ДИ – 95%) и многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии. Для оценки выживаемости в группах использован метод Каплана-Мейера, критерии Ментеля-Кокса и Гехана-Бреслоу-Вилкоксона.

Используемые методики и объем клинических наблюдений не вызывают сомнения в достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов.

Значительный научный и практический интерес представляют результаты собственных наблюдений автора. Исследования позволили установить, что в период до 2002 года фторхинолон-резистентность не выявлялась среди штаммов МБТ, полученных от больных туберкулезом, а с 2006 по 2010 год, когда начато было использование фторхинолонов в лечении туберкулеза, стали выявляться изоляты с устойчивостью к фторхинолонам. Применение фторхинолонов в общей лечебной сети не оказало влияния на формирование к ним первичной устойчивости возбудителя туберкулеза.

Автор показала, что за период с 2001 по 2010 гг. доля больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в Новосибирской области выросла с 4,9 до 22,8 % среди впервые выявленных пациентов ТОД, а среди контингентов-бактериовыделителей – с 8,7 до 47,3 %. Установлена связь между МЛУ и фторхинолон-резистентностью, рассчитана скорость прироста МБТ с первичной ФХ-устойчивостью, которая составила 0,33 % в год. На основании построения линейной регрессии автор прогнозирует рост первичной лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам до 30 %-го уровня в течение 25 лет.

В результате однофакторного и многофакторного анализа установлены факторы, увеличивающие или снижающие риск вторичной фторхинолон-резистентности.

В результате оценки факторов, связанных с лечением туберкулеза с МЛУ в качестве значимых факторов риска вторичной фторхинолон-резистентности МБТ автор предлагает выделить: перерывы в лечении туберкулеза, назначение индивидуализированных режимов химиотерапии, не соответствующих стандартам лечения больных туберкулезом, заниженные дозы фторхинолонов. С клинической точки зрения предикторами

фторхинолон-резистентности являются: тяжесть клинических проявлений туберкулеза, распространенность и выраженность специфических изменений, массивность популяции МБТ в очагах поражения и устойчивость к инъекционным аминогликозидам/полипептиду до начала химиотерапии, сопутствующее нарушение функции почек.

Снижение риска фторхинолон-резистентности ассоциировано с соблюдением стандартных режимов химиотерапии, проведением интенсивной фазы лечения в условиях стационара, внутривенным введением препаратов и применением резекционной хирургии.

К социально-демографическим факторам риска МЛУ отнесены низкий уровень жизни, отсутствие постоянного места работы, организационные трудности оказания фтизиатрической помощи пациентам, живущим в сельской местности, а также асоциальное поведение пациентов.

Автор установила статистически значимую связь между наличием приобретенной устойчивости МБТ к фторхинолонам у пациентов с МЛУ-туберкулезом и неудачами их лечения. Выраженность этой связи позволяет рассматривать лекарственную устойчивость МБТ в качестве предиктора неблагоприятных исходов терапии туберкулеза с МЛУ – формированию хронических форм, а также летальных исходов. Не вызывает сомнения, что больные хроническими формами туберкулеза с МЛУ способствуют поддержанию эпидемического процесса с увеличением доли лекарственно-устойчивого туберкулеза к противотуберкулезным препаратам 1-го и 2-го ряда.

Оригинальный способ прогнозирования приобретенной фторхинолон-резистентности может и должен быть использован при выборе режима лечения, определения его продолжительности и организационной формы.

Заключение отражает суть работы, в нём проведено обсуждение полученных результатов исследования. Выводы, научные положения, достоверность, научная и практическая новизна полученных результатов обоснованы.

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки.

В целом диссертация Я.Р. Батыршиной оценивается положительно, имеются следующие замечания и вопросы, не умаляющие значение диссертации:

1. Автор с помощью линейной регрессии осуществляет прогнозирование первичной лекарственной резистентности к фторхинолонам на 25 лет вперед на основании 4-летнего интервала (2007-2010 гг.). Насколько корректным и достоверным можно считать этот прогноз?

2. По структуре диссертации имеется замечание – на мой взгляд, в главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика пациентов по всем сравниваемым параметрам в двух группах (с фторхинолон-резистентностью и без нее). Целесообразно было бы выделить этот раздел в главу собственных исследований.

Результаты исследования представлены в виде 10 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных положений диссертаций на соискание учёных степеней. Имеется 1 патент на способ прогнозирования фторхинолон-резистентности.

Автореферат соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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 завершённой научной квалификационной работой. В этой работе на основании выполненных автором исследований решена научная задача по определению распространенности и выявлению клинико-

эпидемиологических предикторов фторхинолон-резистентности микобактерий туберкулеза. Разработан способ прогнозирования приобретенной фторхинолон-резистентности, который может быть использован в ходе ведения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также при отсутствии лабораторных данных о *M. tuberculosis*.

Диссертация 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 туберкулеза

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования» Минздрава России,

д.м.н., доцент

664079 г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100

м. тел. +79500517012

zorkaltsewa@mail.ru

04.12.2015



Е.Ю. Зоркальцева