

ОТЗЫВ

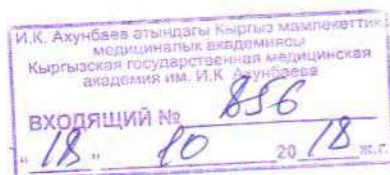
официального оппонента на диссертационную работу Адамбековой Асель Доктурбековны «Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов диагностики *M.tuberculosis* и резистентных форм в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.02.03 – микробиология, 14.01.16 - фтизиатрия

1. Актуальность темы исследования и связь ее с общенаучными и государственными задачами.

Диссертационная работа Адамбековой А. Д. посвящена одной из главных задач современного здравоохранения - снижению распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Кыргызстане путем усовершенствования эпидемиологического надзора и внедрения молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики.

Согласно докладу о глобальной борьбе с туберкулезом ВОЗ (2017 г.) туберкулез занимает девятое место среди ведущих причин смертности в мире. Число заболевших туберкулезом в 2016 г. оценивается на уровне 10,4 миллиона человек: из них 90% составляли взрослые, 65% – мужчины, 10% – люди, живущие с ВИЧ. Кроме того, появились новые составляющие эпидемического процесса при туберкулезе: лекарственно устойчивый и СПИД ассоциированный туберкулез. В 2016 г. произошло 600 000 новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, из которых 490 000 были случаями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. 16% туберкулезных пациентов умирают от этого заболевания. Большинство смертей от туберкулеза можно было предотвратить путем ранней диагностики и надлежащего лечения. Каждый год туберкулез (ТБ) диагностируется и успешно излечивается у миллионов людей, что позволяет спасти жизни миллионов людей (53 миллиона с 2000 по 2016 год), однако в работе по выявлению и лечению заболевания все еще наблюдаются значительные пробелы.

В приводимых диссертантом данных бремя ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) чрезвычайно высоко и в Кыргызстане. Так, распространённость МЛУ ТБ среди новых случаев составила 26,4% и среди ранее леченных – 51,6%. Число больных с лекарственно-устойчивым ТБ в 2015 году выросло в 2 раза по сравнению с 2010 г. и в 47 раз по сравнению с 2005 г. Отмечается выраженная тенденция роста доли лекарственно-устойчивого ТБ. Необходимость ускорения диагностики ЛРУ ТБ в целях ограничения их распространения и наличие внелегочных форм туберкулеза диктуют необходимость использования



современных молекулярно-генетические методов исследования, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.

Актуальность данной темы обусловлена в значительной степени и тем, что в последнее десятилетие, как во всем мире, так и в Кыргызстане, отмечается неуклонное увеличение заболеваемости нозологиями, приводящими к иммунодефицитным состояниям и создающими фон для широкого распространения туберкулеза различной локализации (ВИЧСПИД, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания).

Резюмируя вышеперечисленное, следует отметить, что тема диссертации является актуальной и имеет как общенаучную значимость, так и прямую связь с Национальной противотуберкулезной программой Кыргызской Республики. Исследование выполнено в рамках НИР Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и проектов «Профилактика, совершенствование методов диагностики и повышения эффективности лечения резистентных форм туберкулеза среди населения Кыргызской Республики» (государственная регистрация № 0005741, 2012 г.) и «Совершенствование методов диагностики и повышение эффективности лечения резистентных форм туберкулеза среди населения Кыргызской Республики» (государственная регистрация № 0007011, 2013г.).

2. Научные результаты в рамках требования к диссертациям (п.2.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней Высшей аттестационной Комиссии Кыргызской Республики»).

Научные результаты, полученные диссертантом в ходе проведенных исследований, изложены в основных положениях диссертации, выносимых на защиту.

В диссертационной работе проведена оценка эффективности реализации различных противотуберкулезных программ, системы ЭН и их влияния на эпидемический процесс при туберкулезе; определено бремя лекарственно-устойчивых и запущенных форм туберкулеза в КР в условиях внедрения ДОТЦ; проведена сравнительная оценка эффективности традиционных методов диагностики и современных молекулярно-генетических исследований с определением чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности; изучен характер мутаций в генах, ведущих к развитию резистентности МБТ к рифампицину и изониазиду на территории Кыргызской Республики; изучено применение молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза, таких как GenoTypeMTBDRplus и XpertMTB/RIF; разработан алгоритм диагностики ТБ и генных мутаций, ведущих к развитию устойчивости к противотуберкулезным препаратам, который позволит повысить уровень выявления больных среди указанных заболеваний на первичном уровне здравоохранения.

3. Степень обоснованности и достоверности результатов (научных положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе Адамбековой А. Д. использован массив клиническо-иммунологических, морфологических и эпидемиологических данных по заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза в Кыргызстане за более чем 20-летний период (1994-2016гг), который был обработан с использованием статистических программ аналитического модуля Epi Info (версия 3.7), предназначенного для специалистов общественного здравоохранения. Объем выборки и использованные программные приложения позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов.

Поставленные в диссертации задачи исследования выполнены.

Научные результаты диссертации сформулированы в семи выводах.

Первый вывод диссертационной работы сделан на основании статистического изучения заболеваемости. Согласно полученным данным, благодаря внедрению противотуберкулезных программ уровень заболеваемости снизился в 2 раза (170 и 98,7 на 100 000 населения, 2001 и 2015г, соответственно) и установилась стабильная тенденция интенсивных показателей. Однако, эпидемиологическая ситуация в республике остается неблагоприятной, так как добиться снижения заболеваемости < 50 на 100 000 населения не удалось.

Во-втором выводе диссертации представлены данные о клинических особенностях течения туберкулеза. Высокие показатели заболеваемости населения ($98,7 \pm 0,005$), в том числе детей ($31,9 \pm 0,035$) и подростков ($85,4 \pm 0,063$), смертности ($7,5 \pm 0,011$), доли запущенных ($1,38 \pm 0,1\%$) и лекарственно устойчивых форм ($17,8 \pm 1,2\%$) туберкулеза определяют высокое бремя болезни в КР.

В третьем выводе представлены результаты применения системы ВАСТЕСМГИТ 960 - достигается увеличение частоты выделения культур МБТ на 20% и более в сравнении с обычными плотными средами (в частности Левенштейн-Йенсена). Время исследования на системе ВАСТЕСМГИТ 960 существенно сокращается с 3-4 недель на первичную изоляцию МБТ на плотных средах до 6,8 суток в среднем. Окончательный результат ТЛЧ МБТ на автоматизированной системе клиницисты получают, примерно, на 21 сутки, а при использовании традиционных методов через 2 месяца и более.

В четвертом выводе описаны исследования и их результаты по изучению эффективности устойчивости к рифампицину. Возникшая в

результате мутации S531L в гене *groV* была самой распространенной ($n=1169$, 69.7%). Устойчивость к изониазиду, возникающая в результате мутации S315T в гене *katG*, была обнаружена в 1457 (86.8%) случаев.

В пятом выводе представлен материал по высокой чувствительности и специфичности для XpertMTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину, что означает, что данный метод может быть использован в качестве начального диагностического теста для определения устойчивости к рифампицину, а в условиях низкой распространенности монорезистентности к рифампицину может служить маркером МЛУ ТБ.

В шестом выводе заключается, что посевы на среду Миддлбука 7H9 в автоматизированной системе ВАСТЕСМГИТ 960 наиболее эффективны в выделении как МБТ, так и НТМ.

В седьмом выводе представлены данные об изменении свойств возбудителя туберкулеза на современном этапе, которые привели к формированию МЛУ/ПЛУ и запущенных форм, сохраняющим эпидемиологическое неблагополучие, и требующие усовершенствования существующей системы эпидемиологического надзора, для своевременного выявления указанных форм и проведения противотуберкулезных мероприятий.

Таким образом, полученные автором в ходе исследования результаты основаны на достаточном объеме исследованного материала, обработаны с применением современных методов исследования доказательной медицины, имеют научную новизну и высокую практическую значимость. Выводы, положения и рекомендации, полученные и сформулированные автором в ходе работы соответствуют поставленным задачам.

4. Степень новизны научных результатов (положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

В результате проведенных комплексных исследований диссертантом вынесены на защиту следующие положения:

1. Уровень заболеваемости, смертности и распространенности по туберкулезу в республике в результате реализации противотуберкулезных программ в 1994-2015 г. снизились на 49,4%, 52,5% и 44,2% соответственно по сравнению с годами высокой заболеваемостью (2000-2001гг). Однако по критериям ВОЗ эпидемиологическая ситуация в стране остается неблагополучной т.к. уровень заболеваемости превышает пограничные показатели в два раза.

2. Развитие лекарственно-устойчивых и запущенных форм туберкулеза в республике повысило бремя болезни.

3. Современные молекулярно-генетических методы диагностики имеют высокую чувствительность и специфичность по сравнению с традиционными методами выявления туберкулеза и сокращает время исследований.

4. Изучение характера мутаций в генах, ведущих к развитию резистентности МБТ к рифампицину и изониазиду, поможет определить останутся ли мутации устойчивости в бактериальной популяции в отсутствие антимикробной терапии на территории Кыргызской Республики.

5. Усовершенствование системы ЭН за туберкулезом с учетом лекарственно устойчивых форм позволит обеспечить раннее выявление лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, проведение адекватного и раннего лечения и своевременный учет случаев позволит проводить противотуберкулезные мероприятия, направленные на предупреждение дальнейшего распространения этих форм.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационное исследование характеризуется внутренним единством, обеспеченным логикой планирования и преподнесения материала исследований. Использовались современные подходы к представлению полученных результатов в статистических таблицах и диаграммах, повышающих информативность изложения научных данных и их интерпретацию.

В работе прослеживается логическая структура, которая определяется последовательным подходом к изложению полученных данных и их соответствии задачам исследования. Структура диссертации построена по традиционному плану. Все разделы взаимосвязаны и обоснованно вытекают один из другого. Итоги проведенного исследования позволяют положительно оценить научную и практическую значимость работы.

6. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Основные положения, результаты, выводы и заключение диссертации отражены в 37 печатных работах. Диссертация изложена на 216 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 7-ми глав, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 55 таблицами. Библиографический указатель содержит 251 источник.

7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям, установленным в инструкции по его оформлению ВАК КР.

8. Соответствие содержания диссертации специальности, по которой представляется к защите.

Диссертационная работа соответствует специальностям: 03.02.03 – микробиология, 14.01.16 – фтизиатрия.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Оценивая научную работу в целом, необходимо отметить её масштабность и комплексность. Полученные диссертантом результаты проверены ею на статистическую достоверность, проиллюстрированы таблицами и диаграммами. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы Адамбековой А. Д. нет. Диссертация заслуживает положительной оценки. Вместе с тем, в работе есть некоторые спорные вопросы, требующие обсуждения:

1. Заявленная цель диссертации выходит широко за рамки темы исследования и реальные возможности одного, конкретно взятого диссертационного исследования. Имеющаяся формулировка не позволяет сделать заключение о достижении диссертантом цели исследования. Рекомендуется внести редакционные правки.

2. Имеются и замечания по редакционному изложению Положений, выносимых на защиту, и выводов. Так, Положения 2 и 3, Выводы 4-6 следует аргументировать имеющимися в диссертации статистическими сопроводительными данными. А Положение 4 носит исключительно гипотетический характер.

Указанные замечания не снижают научной ценности диссертации и могут быть легко устранены.

10. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики».

Диссертационная работа Адамбековой Асель Доктурбековны «Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов диагностики M.TUBERCULOSIS и резистентных форм в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике» является законченным научно-квалифицированным трудом, вносящим вклад в концептуальное развитие актуального научного направления. Диссертация соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней»

ВАК КР к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.02.03 – микробиология, 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук,
профессор, профессор каф.
микробиологии, иммунологии
АО «Медицинский университет Астана»



Табаева А.А.

