

ОТЗЫВ

официального оппонента по диссертации Адамбековой Асель Доктурбековны на тему: «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 ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и уровнем развития науки и техники).

Туберкулез является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно заболевают 10,4 миллиона человек и 1,7 миллиона человек умирают от этой болезни. Особую актуальность в последнее время представляет туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, где по оценкам ВОЗ, произошло 600 тыс. новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину. По эпидемиологии примерно 64% от общего числа случаев приходится на семь стран, среди которых на первом месте находится Индия, затем идут Индонезия, Китай, Нигерия, Пакистан, Филиппины и Южная Африка, тогда как в Кыргызской Республике в последние годы по заболеваемости туберкулезом наблюдается тенденция к снижению. Однако, несмотря на положительную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в течение последних лет, проблема своевременного выявления и лечения туберкулеза продолжает оставаться актуальной проблемой. Актуальность планируемых исследований определена тем фактом, что согласно отчетам ВОЗ, Кыргызская Республика относится к одной из 27 стран в мире с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

В сложившейся ситуации особое значение приобретает внедрение и использование современных методов диагностики туберкулеза, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, позволяющих в течение нескольких

часов диагностировать как наличие самого возбудителя *M. tuberculosis*, так и выявление генных мутаций, приводящих к развитию и распространению устойчивых штаммов к противотуберкулезным препаратам.

Учитывая данные, предоставляемые Национальной противотуберкулезной программой о распространённости туберкулеза и трудностей, связанных с его диагностикой и принимая во внимание факт, что молекулярно-генетические методы исследования обладают высокой чувствительностью и специфичностью, диссертационная работа посвящена тестированию образцов патологического материала вышеуказанными методами и сравнению полученных результатов с данными традиционных методов диагностики.

В 2010 году ВОЗ одобрила новый, быстрый, автоматизированный тест амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК), Xpert®MTB/RIF, (Cepheid, Sunnyvale, США), который может одновременно выявлять туберкулез и устойчивость к рифампицину. ВОЗ рекомендует использование XpertMTB/RIF в качестве начального диагностического теста для лиц с подозрением на множественную лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* и особенно для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

В связи с актуальностью представленных проблем для современной фтизиатрии диссертационное исследование Адамбековой А.Д. посвящено изучению ряда важных вопросов, касающихся применения современных методов диагностики туберкулеза и устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам штаммов и их характеристика по сравнению с традиционными методами диагностики. Разработка эффективных и рациональных алгоритмов использования ускоренных методов диагностики и своевременное лечение туберкулезных больных в сложившихся социально-экономических условиях является актуальной проблемой.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям (п.2.10 “Правил присуждения ученых степеней и паспортов соответствующих научных специальностей” Высшей аттестационной комиссии Кыргызской Республики).

В работе представлены следующие результаты:

1. Оценена эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в условиях реализации различных противотуберкулезных программ и систем эпидемиологического надзора.
2. Определено бремя болезни туберкулеза в КР в условиях развития лекарственно-устойчивых и запущенных форм.
3. Проведен сравнительный анализ эффективности традиционных методов диагностики и современных молекулярно-генетических исследований туберкулеза.
4. Изучена чувствительность и специфичность современных лабораторных методов определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* в сравнении с классическими методами диагностики.
5. Определен характер мутаций в генах, ведущих к развитию резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину, изониазиду на территории Кыргызской Республики.
6. Усовершенствована система эпидемиологического надзора за лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Адамбековой А.Д. выполнена на достаточном количестве лабораторных материалов для получения достоверных результатов и выводов с использованием современных методов исследования, соблюдена этапность исследования и обеспечена высокая

достоверность полученных результатов, которые полностью соответствуют цели научного исследования. Поставленные в диссертации задачи выполнены в полном объеме.

Научные результаты диссертации сформулированы в семи выводах.

В первом выводе отражены полученные автором данные о том, что благодаря внедрению противотуберкулезных программ уровень заболеваемости снизился в 2 раза (170 и 98,7 на 100 000 населения в 2001-ом и 2015-ом гг., соответственно) и установилась стабильная тенденция снижения интенсивных показателей. Однако, эпидемиологическая ситуация в республике остается неблагоприятной, так как добиться снижения заболеваемости < 50 на 100 000 населения не удалось.

Во втором выводе отражаются высокие показатели заболеваемости населения ($98,7 \pm 0,005$), в том числе у 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, что определяет высокое бремя болезни туберкулеза в КР.

В третьем выводе отражена эффективность микробиологических исследований при использовании системы BACTECMGIT 960, которая достигается увеличением частоты выделения культур микобактерий на 20% и более в сравнении с применением обычных плотных питательных сред. Время исследования на системе BACTECMGIT 960 существенно сокращается с 3-4 недель на первичную изоляцию *M. tuberculosis* на плотных средах до 6,8 суток в среднем. Окончательный результат лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* на автоматизированной системе клиницисты получают, примерно, на 21 сутки, а при использовании традиционных методов, более чем через 2 месяца, что позволяет существенно раньше начать антибактериальное лечение.

В четвертом выводе отражена устойчивость к рифампицину, возникшая в результате самой распространенной мутации S531L в гене *rpoB* ($n=1169$, 69.7%). Устойчивость к изониазиду, возникшая в результате мутации S315T в

гене *katG* была обнаружена в 1457 (86.8%) случаев, что объясняет распространенность лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis*.

В пятом выводе представлены результаты о том, что высокая чувствительность и высокая специфичность для XpertMTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину 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 множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

В шестом выводе представлены результаты о том, что посеvy на среду Миддлбука 7Н9 в автоматизированной системе BACTECMGIT 960 наиболее эффективны для выделения как *M. tuberculosis*, так и других видов микобактерий.

В седьмом выводе отражаются изменения свойств возбудителя туберкулеза на современном этапе, привело к формированию множественно лекарственно-устойчивых штаммов и запущенных форм, которые сохраняют эпидемиологическое неблагополучие, и требуют усовершенствования существующей системы эпидемиологического надзора для своевременного выявления указанных форм и проведения противотуберкулезных мероприятий.

4. Степень новизны каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

В результате проведенных комплексных исследований диссертантом получен ряд новых положений:

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 с высокой заболеваемостью (2000-2001 гг). Однако, по

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-генетические методы диагностики имеют высокую чувствительность и специфичность по сравнению с традиционными методами выявления туберкулеза и сокращают время исследований.

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

5. Усовершенствование системы эпидемиологического надзора за туберкулезом с учетом лекарственно-устойчивых форм позволит обеспечить раннее выявление лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, проведение адекватного и раннего лечения и своевременный учет случаев, а также осуществление противотуберкулезных мероприятий, направленных на предупреждение дальнейшего распространения этих форм.

5. Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Положения диссертации Адамбековой Асель Доктурбековны на тему: «Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов диагностики *M.tuberculosis* и резистентных форм в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике» представляют собой комплексное исследование, посвященное изучению вопросов, касающихся применения быстрых методов диагностики туберкулеза и устойчивых к основным противотуберкулезным

препаратам форм, и их характеристику по сравнению с традиционными методами диагностики, разработку эффективных, рациональных алгоритмов использования быстрых методов в сложившихся социально-экономических условиях.

6. Подтверждение опубликованных основных положений, результатов и выводов диссертации.

По теме диссертации опубликовано 39 научных статей, в том числе 20 работ в ведущих рецензируемых научных журналах в Кыргызской Республике и более 10 работ в рецензируемых научных журналах Российской Федерации.

7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Процесс сопоставления автореферата и диссертации Адамбековой А. Д. на тему: «Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов диагностики *M.tuberculosis* и резистентных форм в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике», находится в полном соответствии с содержанием диссертационной работы и в полном объеме включает в себя результаты проведенных исследований и соответствует всем требованиям ВАК КР.

Согласно требованиям в автореферате имеется резюме на трех языках: кыргызском, русском и английском языках, оформленное надлежащим образом.

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

Диссертация Адамбековой А. Д. соответствует специальностям: 03.02.03 – микробиология, 14.01.16 – фтизиатрия.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Рассмотрение диссертации Адамбековой А.Д. дает основание для ее положительной оценки. Вместе с тем, по долгу официального оппонента, хочу высказать следующие замечания и предложения:

1. Недостаточно полно освещены проблемы оценка бремени туберкулеза в Кыргызской Республике.

2. Необходимо более четко обозначить вопросы оценки показателей заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза.

Следует отметить, что указанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования А. Д. Адамбековой и носят рекомендательный характер.

10. Соответствие диссертации требованиям, предъявляемым “Правилами присуждения ученых степеней” Высшей аттестационной комиссии Кыргызской Республики.

Диссертационная работа Адамбековой Асель Доктурбековны на тему: «Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов диагностики *M.tuberculosis* и резистентных форм в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике», представляет собой законченный самостоятельный квалифицированный научный труд, посвященный актуальной проблеме микробиологии и фтизиатрии, имеет важное медицинское и социальное значение.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Адамбековой А.Д. соответствует требованиям раздела 2 п. 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Кыргызской Республике» ВАК КР,

