

**УТВЕРЖДАЮ**  
Директор Центрального  
научно-исследовательского  
института туберкулеза РАН  
д.м.н., профессор А.Э. Эргешов

« 27 » сентября 2018 г.

## ОТЗЫВ

**Ведущей организации по диссертации**  
**Адамбековой Асель Доктурбековны на тему: «Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов для диагностики туберкулеза 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 развития науки и техники)**

Несмотря на положительную динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире в течение последних лет проблема своевременного выявления и лечения туберкулеза продолжает оставаться актуальной. В Кыргызской Республике также отмечается снижение заболеваемости туберкулезом. Актуальность планируемых исследований определена тем, что согласно отчетам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) Кыргызская Республика относится к одной из 27 стран в мире с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ).

В сложившейся ситуации особое значение приобретает внедрение и повсеместное использование быстрых методов диагностики туберкулеза, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, позволяющих в течение нескольких часов диагностировать как наличие самого комплекса *M. tuberculosis*, так и генных мутаций, приводящих к развитию устойчивости к противотуберкулезным препаратам.



Применение вышеуказанных методов диагностики должно привести к сокращению пребывания больного туберкулезом (часто заразного) в обществе, скорейшему началу его лечения и, что крайне важно для общественного здравоохранения, – прерыванию трансмиссии возбудителя.

Учитывая данные, предоставляемые Национальной противотуберкулезной программой о распространённости туберкулеза и трудностях, связанных с его диагностикой, и принимая во внимание то, что молекулярно-генетические методы исследования обладают высокой чувствительностью и специфичностью, было запланировано тестирование образцов патологического материала вышеуказанными методами и сравнение полученных результатов с данными традиционных методов.

В 2010 году ВОЗ одобрила использование нового, быстрого, автоматизированного теста амплификации нуклеиновых кислот – Xpert®MTB/RIF, (Cepheid, Sunnyvale, США), который может одновременно выявлять микобактерии туберкулеза и устойчивость к рифампицину. ВОЗ рекомендует использование XpertMTB/RIF в качестве начального диагностического теста, в первую очередь, у лиц с подозрением на МЛУ-ТБ, или при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе.

В связи с актуальностью рассмотренных проблем для современной фтизиатрии, можно констатировать, что представленное диссертационное исследование посвящено изучению ряда вопросов эффективности применения быстрых методов диагностики туберкулеза и определения устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам форм заболевания по сравнению с традиционными методами диагностики; разработке эффективных, рациональных алгоритмов диагностики, что необходимо в сложившихся социально-экономических условиях.

**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:

Целью диссертации является снижение распространенности лекарственно устойчивых форм туберкулеза в Кыргызстане, путем усовершенствования эпидемиологического надзора и внедрения молекулярно генетических методов лабораторной диагностики. Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Оценена эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в условиях реализации различных противотуберкулезных программ и систем эпидемиологического надзора (ЭН).

2. Определено бремя болезни туберкулезом в Кыргызской Республике в условиях развития лекарственно-устойчивых и запущенных форм.

3. Проведен сравнительный анализ эффективности традиционных методов диагностики и современных молекулярно-генетических исследований.

4. Изучена чувствительность и специфичность современных лабораторных методов определения лекарственной чувствительности МБТ в сравнении с классическими методами.

5. Определен характер мутаций в генах, ведущих к развитию резистентности МБТ к рифампицину и изониазиду, на территории Кыргызской Республики.

6. Усовершенствована система ЭН 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 решены в полном объеме.

Научные результаты диссертации сформулированы в семи выводах.

Первый вывод основан на полученных автором данных о том, что благодаря внедрению противотуберкулезных программ уровень заболеваемости в Кыргызстане снизился в 2 раза (170 и 98,7 на 100 000 населения, 2001 и 2015г, соответственно) и установилась стабильная тенденция к снижению интенсивных показателей. Однако, эпидемиологическая ситуация в республике остается неблагоприятной, так как добиться снижения заболеваемости до  $< 50$  на 100 000 населения не удалось.

Второй вывод основан на том, что в Кыргызстане: определяется высокое бремя болезни 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.

Третий вывод основан на том, что высокой является эффективность использования системы ВАСТЕС MGIT 960 – достигается увеличение частоты выделения культур микобактерий на 20% и более в сравнении с применением «обычных» плотных сред. Время исследования на системе ВАСТЕС MGIT 960 существенно сокращается – с 3-4 недель на первичную изоляцию МБТ на плотных средах до 6,8 суток в среднем на жидких средах. Окончательный результат оценки ЛЧ МБТ на автоматизированной системе клиницисты получают в среднем на 21 сутки, а при использовании традиционных методов, более чем через 2 месяца.

Четвертый вывод основан на том, что устойчивость к рифампицину, возникшая в результате мутации S531L в гене *rpoB*, была самой распространенной ( $n=1169$ , 69,7%). Устойчивость к изониазиду, возникшая в результате мутации S315T в гене *katG* была обнаружена в 1457 (86,8%) случаев.

Пятый вывод основан на полученных результатах, свидетельствующих о том, что высокая чувствительность и высокая специфичность XpertMTB/RIF при обнаружении устойчивости к рифампицину означает, что данный метод может быть использован в качестве начального диагностического тес-

та, а в условиях низкой распространенности монорезистентности к рифампицину может служить маркером МЛУ ТБ.

Шестой вывод основан на представленных результатах, свидетельствующих о том, что посевы на среду Миддлбрука 7Н9 в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 наиболее эффективны в выделении как МБТ, так и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Седьмой вывод основан на данных, свидетельствующих о том, что изменение свойств возбудителя туберкулеза на современном этапе, привело к формированию МЛУ/ШЛУ и запущенных форм туберкулеза, в результате чего сохраняется эпидемиологическое неблагополучие, и требуется усовершенствование 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 туберкулеза в республике в результате реализации противотуберкулезных программ в 1994-2015 г. снизились на 49,4%, 52,5% и 44,2% соответственно по сравнению с соответствующими высокими показателями в 2000-2001гг. Однако по критериям ВОЗ эпидемиологическая ситуация в стране остается неблагополучной, так как 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 сокращают время исследований.

4. Изучение характера мутаций в генах, ведущих к развитию резистентности МБТ к рифампицину и изониазиду, поможет определить какую роль они могут играть в разных условиях антимикробной терапии на территории Кыргызской Республики (адекватная терапия, ее отсутствие).

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

#### **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» представляет собой комплексное исследование, посвященное изучению вопросов, касающихся применения быстрых методов диагностики туберкулеза, определения устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам форм заболевания и характеристике их эффективности по сравнению с традиционными методами диагностики. В исследовании осуществлена разработка эффективных, рациональных алгоритмов использования быстрых методов, что необходимо 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 Кыргызстане, и более 10 работ в рецензируемых научных журналах Российской Федерации.

### **7. Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Содержание автореферата диссертационной работы А. Д. Адамбековой в полном объеме включает в себя результаты проведенных исследований и соответствует содержанию диссертации требованиям ВАК Кыргызстана. Общая характеристика работы по актуальности, научной и практической значимости, выводам в диссертации и автореферате одинаковы. Резюме на кыргызском и английском языках отражает суть материалов диссертационного исследования.

### **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**

Оценивая научную работу в целом, необходимо отметить ее высокий уровень. Полученные диссертантом результаты тщательно обработаны, проиллюстрированы таблицами и рисунками хорошего информационного и технического качества. Диссертация написана грамотным литературным языком, легко читается и воспринимается. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы Адамбековой А. Д. нет. В тексте диссертационной работы местами имеются опечатки и стилистические ошибки, которые не снижают ценности работы и не искажают его смысла.

### **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 ква-

лификационный 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 А.Д. Адамбековой соответствует требованиям раздела 2 п. 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Кыргызской Республике» ВАК Кыргызстана, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор работы достоин искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.02.03 – микробиология, 14.01.16 – фтизиатрия.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета ЦНИИТ РАМН. Протокол № 7 от 25 сентября 2018 года.

Зав. отделом микробиологии ЦНИИТ РАМН  
доктор медицинских наук, профессор

Черноусова Л.Н.

Подпись заверяю

Ученый секретарь ЦНИИТ РАМН  
кандидат биологических наук

Шепелькова Г.С.

