

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада «Клинические аспекты внедрения метода геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия. - город Душанбе, 2025. - 149 стр.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности. Работа Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада «Клинические аспекты внедрения метода геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)» посвящена непосредственному внедрению современных методов диагностики ТБ при помощи нового метода секвенирования в реальную клиническую практику. Диссертация имеет четкую практическую направленность. Автор оценивает эффективность этих методов в конкретных условиях Республики Таджикистан, что делает выводы ценными для отечественного здравоохранения.

В работе Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада применен комплексный клинико-лабораторный подход, работа корректно объединяет данные лабораторных исследований (молекулярно-генетические и бактериологические методы) с клиническими наблюдениями за пациентами. Это позволяет не просто констатировать факт устойчивости, но и проследить ее влияние на течение болезни и эффективность терапии. Диссертационная работа Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада «Клинические аспекты внедрения метода геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)» по своим цели и задачам, методологии исследования соответствует шифру 14.01.16 – Фтизиатрия.

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада «Клинические аспекты внедрения метода геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.16 – Фтизиатрия, направлена на оценку эффективности и клиническую значимость внедрения нового метода геномного секвенирования для идентификации и определения лекарственной устойчивости возбудителя ТБ -

Актуальность темы продиктована высоким уровнем туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Таджикистан и необходимостью внедрения более быстрых и чувствительных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя ТБ. Тема диссертации исключительно актуальна для здравоохранения Таджикистана и всего региона. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) является серьезной угрозой общественному здоровью, так как её лечение более затратно, эффективность её лечения ниже, лечение имеет серьёзные побочные явления. Работа направлена на решение одной из ключевых проблем – ускорение и повышение точности диагностики устойчивости, что напрямую влияет на выбор правильной схемы лечения и улучшает прогноз для пациента.

Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту. Новизна работы заключается в том, что впервые в Таджикистане внедрен метод геномного секвенирования для диагностики ТБ, улучшена идентификация МБТ и нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) и изучен спектр их чувствительности к антибактериальным препаратам через внедрение нового метода геномной идентификации микобактерий, проведено сполиготипирование штаммов МБТ, которое выявило их принадлежность преимущественно к семействам *Beiging*, проанализирована эффективность лечения больных с ТБ и МБ легких новым методом геномного секвенирования микобактерий и проведена более точное определение спектра их лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) и НТМБ.

Степень изученности научной темы. До внедрения геномного секвенирования практикующие врачи фтизиатрической встречались с образцами положительными на кислотоустойчивые микобактерии, но с отрицательными генно-молекулярными методами такими как GenExpert. Диагностика зачастую основывалась на длительных и трудоёмких культуральных методах бактериологической диагностики, что отражалось на

задержках в своевременной постановке диагноза, лечении, что негативно сказывалось на эпидемиологической ситуации и прогнозе для пациента.

Таким образом, существовала необходимость во внедрении новых более эффективных высокоспецифичных методов идентификации спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, каковым является геномное секвенирование МБТ. Новый метод геномного секвенирования способен обеспечить не только точную видовую идентификацию микроорганизма, но и определить семейство штаммов МБТ, определить лекарственную устойчивость за короткий период времени. Внедрение геномного секвенирования нового поколения стало переломным моментом в изучении данной проблемы, позволив перейти от предположений к точному и всестороннему анализу подобных сложных случаев.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 149 страницах компьютерного текста, и включает разделы: введение, общая характеристика работы, 4 глав собственных исследований, обзор полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования, списка используемой литературы. В диссертации приведены 16 таблиц и 15 рисунков, 211 литературных источников, из них на русском языке – 73, на английском – 138.

Во введении на основании актуальности выбранной темы, определены цель, задачи, объект и предмет исследования, научная новизна, практическая значимость полученных результатов. Цели и задачи исследования сформулированы логично, сфокусированы четко на внедрение нового метода секвенирования МБТ и решение задач фтизиатрии. Объектом исследования стали образцы культуры 340 больных ТБ, которые были исследованы новым методом геномной идентификации спектра лекарственной устойчивости микобактерий ТБ. Предметом исследования стало улучшение идентификации микобактерий, спектра лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к ПТП и НТМБ, что привело к повышению эффективности лечения больных ТБ и МБ легких.

В главе 1 приведен обзор литературы о проблеме современной фтизиопульмонологической науки и пути их решения с помощью внедрения секвенирования генома микобактерий туберкулеза, клиническом значении

секвенирования в диагностике ТБ в Республике Таджикистан, мутациях в генах МБТ и их причины, в том числе роли антибиотиков в развитии лекарственной устойчивости, об идентификации атипичных микобактерий, а также типичные МБТ, являющиеся классическими возбудителями туберкулёза у человека и животных. В частности, приведены сведения об особенностях патогенности МБТ и НТМБ.

В главе 2 описаны используемые материалы и методы исследования. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность обеспечена достаточным объемом выборки на примере 340 образцов больных, детальным анализом данных с использованием программы R Studio, сравнением чувствительности и специфичности молекулярно-генетических и фенотипических методов лабораторной диагностики туберкулёза примененных методов. В анализе данных после оценки распределения данных при помощи статистических тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, использованы непараметрические методы как U-тест Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп; тест Краскела-Уоллиса для сравнения более чем двух групп, а коэффициент ранговой корреляции Спирмена для оценки взаимосвязей между переменными. Различия между группами статистически значимыми при p (p -значение двухсторонний) $< 0,05$, использованием теста Фишера. Для измерения диапазона значений был измерен 95% доверительного интервала (95% ДИ), при этом вариация 95% ДИ не включающая 1, при $p < 0,05$ расценена как статистически значимое различие между сравниваемыми переменными. Отношение шансов (ОШ) совместно с 95% ДИ и p -значением использовались для оценки степени связи между двумя категориальными переменными (воздействия и исхода). Диссертант сравнивает и обосновывает свои выводы с данными мировой литературы.

Глава 3 отражает результаты идентификации микобактерий и спектра их лекарственной устойчивости с применением секвенатора, проведено сравнение методов GeneXpert с методом L-J/MGIT, GeneXpert с секвенированием как "истинным стандартом", сравнение результатов тестирования на наличие возбудителя туберкулёза методами Левенштейна-Йенсена и секвенированием, что показало высокую степень совпадений

между применяемыми методами. Сопоставление результатов теста на лекарственную чувствительность с использованием разных методов, также показало способность и преимущество каждого метода.

Сполиготимирование 340 штаммов МБТ выявило, что наиболее распространённой линией в Таджикистане является – Beijing, с которым ассоциируется лекарственная устойчивость.

В частности, из числа 340 штаммов в 12 случаях удалось обнаружить принадлежность к разным семействам НТМБ, в четырёх случаях выявлено одновременное присутствие микобактерий, относящихся как к НТМБ, так и к комплексу МТБК.

В главе 4 приведены результаты лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулёза лёгких и микобактериоза лёгких, а также описан клинический случай излечения больного с тотальной лекарственной устойчивостью, лечение которого было адаптировано при помощи секвенирования.

Глава 5 обсуждает результаты проведенных исследований.

В диссертационной работе Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада «Клинические аспекты внедрения метода геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)» выявлены значимые связи между лекарственной устойчивостью и линиями семейства МБТ, превалирующая роль штаммов семейства Beijing в эпидемии МЛУ-ТБ в Таджикистане, что важно для понимания эпидемиологических особенностей распространения туберкулёза в стране, реагированию на высокое бремя этой инфекции.

Введение нового метода геномного секвенирования позволила быстро, более точно идентифицировать возбудителя заболевания, определить спектр лекарственной устойчивости, подобрать режим лечения даже для больных с ранее определенным ТБ с тотальной лекарственной устойчивостью и успешно излечить больных.

Заключение состоит из 5 пунктов. Сформулированные выводы соответствуют целям и задачам, которые достигнуты в полном объеме. Научные положения, выносимые на защиту, являются новыми и доказаны в ходе исследования. Выводы конкретны, логичны и имеют важное практическое значение для улучшения ситуации с туберкулезом в

Таджикистане. Практические рекомендации являются конкретными, обоснованными и готовыми к применению. Работа вносит существенный вклад в отечественную фтизиатрию.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации заключается в решении проблемы ранней диагностики; точности определения семейства МБТ; правильного подбора лекарственных средств для лечения больных ТБ; результаты внедрения нового метода секвенирования нашла своё практическое применение в диагностике ТБ; ранняя верификация диагноза с помощью нового метода способствует экономической выгоде для пациентов, что несомненно отражается и на их социальном статусе.

Публикации результатов исследования по теме диссертации: По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан и Министерства образования и науки Российской Федерации. В опубликованных работах все этапы научного исследования отражены полностью.

Диссертация и автореферат диссертации соответствуют требованиям Правил присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июля 2021 года, №267.

Несмотря на это, в диссертации имеются некоторые недостатки, спорные положения, грамматические и орфографические ошибки.

Указанные замечания и недостатки в целом не снижают качество и положительную научную оценку данной диссертации и не оказывают отрицательного влияния на ее научный уровень.

В целом, диссертационная работа Пирмахмадзода Бободжона Пирмахмада на тему «Клинические аспекты внедрения метода геномной идентификации микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан (клинико-лабораторное исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия является актуальным, высококачественным, законченным, самостоятельным научно-исследовательским трудом, востребованным в Республике Таджикистан. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций соответствует

требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней, утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
заведующая кафедрой фтизиатрии и туберкулеозологии
ГОУ «Институт последипломного образования
в сфере здравоохранения
Таджикистан»



04 12 2025 г.

[Signature]
Закирова К.А.

Адрес: 734025, Республика Таджикистан
город Душанбе, район Сино,
проспект Исмоили Сомони 59
Тел: (+992) 935985917
E-mail: dr.zakirova@gmail.com

Подпись д.м.н., доцента Закировой К.А. подтверждаю:

Начальник отдела кадров:

[Signature]

Хафизова Ф.А.

Адрес: 734025, Республика Таджикистан
город Душанбе, район Сино,
проспект Исмоили Сомони 59
Тел: [+992 \(37\) 2503101](tel:+992372503101)
E-mail: gou@ipovszrt.tj

