

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Попова Александра Федоровича на диссертационную работу Абуовой Гульжан Наркеновны «Крымская геморрагическая лихорадка на территории Казахстана: клиника, диагностика, лечение, эпидемиологический надзор и система профилактики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность диссертационного исследования Абуовой Г.Н. обусловлена продолжающейся эпидемиологической напряжённостью, связанной с природно-очаговой вирусной инфекцией — Крымской геморрагической лихорадкой, имеющей высокий потенциал летальности. В южных регионах Казахстана КГЛ сохраняет устойчивую эндемичность, о чём свидетельствует стабильная циркуляция переносчиков и рост числа регистрируемых случаев. Сложности в ранней диагностике, обусловленные неспецифичностью начальных симптомов, усугубляют ситуацию и могут приводить к тяжёлым клиническим исходам. В этих условиях особенно востребованы научные разработки, направленные на совершенствование системы распознавания, маршрутизации и лечения больных. В связи с этим тема диссертации представляется не только своевременной, но и исключительно значимой в контексте инфекционной патологии с высоким эпидемиологическим потенциалом.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Цели и задачи диссертационной работы Абуовой Г.Н. чётко

соотносятся с её содержанием и научной направленностью. Представленные положения, выносимые на защиту, а также сформулированные выводы и практические рекомендации опираются на обширную фактическую базу и подтверждены современными научными методами. В исследовании использован комплексный подход к анализу клинических, эпидемиологических и молекулярных данных с применением современных методов математической статистики, включая логистическую регрессию и ROC-анализ. Степень достоверности полученных результатов подтверждается внутренней логикой изложения, последовательностью анализа, а также их апробацией в ходе научных и практических мероприятий. Работа отвечает критериям научной добросовестности и принципам доказательной медицины.

Новизна исследования

Представленная диссертационная работа содержит значительный объём оригинального научного материала и отличается высокой степенью новизны. Впервые на территории Казахстана выполнено комплексное исследование клинических особенностей КГЛ, включая сравнительный анализ симптоматики в условиях различных генотипических вариантов вируса. Установлены специфические черты течения заболевания у больных в Казахстане, отличающиеся от данных, полученных в других странах, что имеет важное значение для клинической практики. Разработаны и обоснованы прогностическая модель летального исхода, алгоритмы маршрутизации и диагностики пациентов с КГЛ, включая случаи коинфекции с COVID-19. Впервые внедрены цифровые элементы эпидемиологического надзора и даны предложения по совершенствованию лечебно-диагностической помощи в эндемичных регионах. Полученные результаты имеют существенную прикладную и теоретическую ценность.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Диссертационная работа обладает высокой теоретической и практической значимостью. Автором впервые в республиканской практике

обоснованы особенности клинического течения КГЛ у различных групп пациентов, включая беременных и больных с микст-инфекцией COVID-19. Разработанные шкалы оценки риска, алгоритмы ранней диагностики и маршрутизации больных позволяют повысить эффективность оказания медицинской помощи в условиях ограниченных ресурсов районного и регионального уровней. Особое внимание заслуживает клинико-экономическая оценка терапевтических схем, позволившая выбрать наиболее рациональный вариант лечения. Разработанные подходы уже внедрены в практику медицинских учреждений Туркестанской области и отражены в образовательных программах, что подтверждает прикладной характер полученных результатов и их высокую значимость для клинической медицины.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационная работа Абуовой Г.Н. имеет классическую схему построения и состоит из введения, обзора литературы, главу «Материалы и методы исследования» и 8 глав собственных исследований), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, приложений. Диссертация представлена на 346 страницах, содержит 58 таблиц, 58 рисунков и 214 источников литературы, из которых 52 российских и 162 зарубежных авторов.

Обзор литературы демонстрирует глубокое знание автором современных данных о КГЛ, включая эпидемиологию, клинические проявления, диагностику и профилактику. Абуова Г.Н. систематизировала данные о природных очагах КГЛ, роли иксодовых клещей рода *Nyalomma* и генетических групп вируса. Обзор включает 214 источников, из которых 162 – зарубежные, что подчеркивает учет международного опыта.

Во второй главе «Материалы и методы» методология исследования выстроена логично и включает широкий спектр методов: клинические, эпидемиологические, энтомологические, молекулярно-биологические и

статистические. Использование смешанного дизайна (ретроспективного, проспективного, наблюдательного и экспериментального) позволило обеспечить репрезентативность выборки (94 пациента, 4259 проб крови, 122 307 клещей). Применение современных статистических методов (логистическая регрессия, ROC-анализ, корреляционный анализ) усиливает достоверность результатов.

Глава третья «Проявления эпидемического процесса КГЛ на территории Казахстана» представляет детальный анализ заболеваемости КГЛ в Казахстане за 1980–2023 годы, выявляя цикличность подъемов заболеваемости (каждые 4–6 лет) и тенденцию к росту (6,5%). Установлено, что среднемноголетний показатель заболеваемости в Туркестанской области и Шымкенте в 2,67 раза выше, чем по Казахстану ($p < 0,001$). Выявлены факторы риска, такие как присасывание клещей (41,5%) и уход за сельскохозяйственными животными (34,0%). Анализ серопревалентности (2,39%) и ее обратной корреляции с заболеваемостью ($r = -0,523$, $p = 0,038$) подчеркивает новизну исследования.

Глава четвертая «Эпидемиологическая и энтомологическая характеристика природных очагов КГЛ на эндемичных территориях Казахстана» демонстрирует глубокое изучение природных очагов КГЛ, включая видовой состав клещей (*H. asiaticum* – 21,86%, *H. anatolicum* – 21,4%) и их вирусоформность (3,88%). Установлена корреляционная связь между численностью клещей и заболеваемостью ($r_s = 0,663$, $p = 0,014$), а также между вирусоформностью и случаями КГЛ ($r_s = 0,870$, $p = 0,001$). Анализ климатических факторов выявил слабую корреляцию с температурой ($r_s = 0,313$, $p = 0,009$), но отсутствие связи с осадками требует дальнейшего изучения.

Глава пятая «Характеристика возбудителя КГЛ»: впервые в Казахстане проведен филогенетический анализ, показавший преобладание генотипа Азия-2 (80%) над Азия-1 (20%). Это важный вклад в понимание циркуляции

вируса в регионе. Результаты подкреплены секвенированием S- и M-сегментов РНК вируса.

Глава шестая «Клинические особенности КГЛ» выявляет различия в клиническом течении КГЛ в Казахстане по сравнению с Россией: реже встречаются лихорадка (37,2% против 100%, $p < 0,001$) и геморрагическая сыпь (55,3% против 100%, $p < 0,001$), но чаще – кровотечения из мест инъекций (10,6% против 0,8%, $p < 0,001$). Высокая летальность у беременных (до 40% после 20-й недели) подчеркивает необходимость специализированного подхода.

Глава седьмая «Анализ диагностических ошибок и алгоритмы дифференциальной диагностики»: разработанные алгоритмы дифференциальной диагностики сократили гиподиагностику КГЛ с 41,2% до 11,6% ($p < 0,01$), что является значимым результатом. Анализ ошибочных диагнозов в раннем периоде болезни (ОРВИ, ОКИ, хирургические патологии) выявил причины поздней диагностики.

Глава восьмая «Прогнозирование риска летального исхода КГЛ»: разработанная балльная шкала оценки риска летального исхода (чувствительность 100%, специфичность 98%) основана на клинико-лабораторных параметрах (возраст, тромбоцитопения, МНО). Это позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, снижая риск ИСМП.

Глава девятая «Клинико-экономический анализ различных схем лечения КГЛ»: комбинированная терапия рибавирином и иммунизированной плазмой показала клинико-экономическую эффективность, ее использование значительно сократило продолжительность лечения и затраты на терапию.

Глава десятая «Оптимизация системы эпиднадзора за КГЛ и мер ее профилактики в Республике Казахстан»: внедрение автоматизированной платформы мониторинга увеличило охват наблюдения с 78,5% до 99,7% ($p < 0,0001$). Акарицидные обработки коррелируют со снижением заболеваемости ($r = -0,68$, $p = 0,04$). Санитарно-просветительная работа сократила сроки обращения за помощью с 3,1 до 1,5 дней.

В заключительной главе диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными научной литературы.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы.

Апробация результатов

По материалам диссертационной работы автором опубликовано 47 работ, из них: 11 статей - в журналах, рекомендованных ВАК РФ по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология» для публикации основных научных результатов диссертаций и 6 - в зарубежных журналах, входящих в базу Scopus. Материалы диссертации обсуждены более, чем на 30-ти научно-практических конференциях международного и республиканского уровней.

По материалам диссертации автором оформлен и получен патент на изобретение «Способ прогнозирования исхода Крымской геморрагической лихорадки» (RU 2706603 от 19.11.2019).

По результатам работы получены 8 авторских свидетельств о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемых авторском правом Республики Казахстан (рационализаторских предложений):

Эпидемиологический мониторинг — карта расследования случая КГЛ в южных регионах Казахстана № 16828 (10.06.2018 г.); Мониторинг эпидемиологического надзора за контактными лицами с больным КГЛ в соответствии со сроком инкубационного периода № 24780 (25.11.2019 г.); Исследования населения на предмет серопревалентности к вирусу ККГЛ в южных регионах Казахстана № 9612 (01.12.2019 г.); Классификатор населенных пунктов в соответствии со степенью эндемичности по КГЛ № 7766 (01.12.2019 г.); Алгоритм дифференциальной диагностики КГЛ № 7163 (01.12.2019 г.); Методика определения риска летальных исходов при КГЛ № 7160 (01.12.2019 г.); Критерии клинических проявлений КГЛ у детей в Туркестанской области № 15457 (20.11.2020 г.); Эпидемиологический

мониторинг за контактными лицами с больным КГЛ в соответствии со сроком инкубационного периода № 15456 (22.02.2021 г.).

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает все ключевые положения диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ, даёт полное представление о цели, задачах, методах, результатах исследования и полностью вытекает из основных положений диссертационной работы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Абуовой Г.Н. нет. В процессе рецензирования возникли вопросы, на которые прошу ответить диссертанта: Как можно объяснить различия в клиническом течении КГЛ у жителей Казахстана и россиян, представленные в диссертации? Наблюдались ли побочные явления от этиотропного лечения КГЛ при использовании рибавирина?

Заключение

Диссертация Абуовой Гульжан Наркеновны на тему «Крымская геморрагическая лихорадка на территории Казахстана: клиника, диагностика, лечение, эпидемиологический надзор и система профилактики», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по оптимизации диагностики и лечения Крымской геморрагической лихорадки, системы эпидемиологического надзора и профилактических мер в природных очагах, имеющей важное народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней»,

