

«УТВЕРЖДАЮ»

**И.о. проректора по науке НАО
«Казахский национальный
медицинский университет имени
С.Д. Асфендиярова»**

Фахрадиев И.Р.

2024

(место печати)

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации соискателя Таджикского НИИ профилактической медицины Тиллоевой Зулфии Хайбуллоевны «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии COVID-19 в городе Душанбе» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 – Эпидемиология

Актуальность темы исследования. Появление и распространение невосприимчивых к лекарствам патогенов, у которых выработались новые механизмы резистентности к противомикробным препаратам, продолжают ограничивать возможности систем здравоохранения для лечения распространенных инфекций. Множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулёза продолжает быть угрозой общественному здравоохранению во всем мире: около четверти смертей, вызванных устойчивостью к противомикробным препаратам, связаны с туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя (включает устойчивость минимум к изониазиду и рифампицину). МЛУ-ТБ осложняется частыми побочными эффектами, требует длительных дорогостоящих курсов лечения, имеет низкий уровень успеха при дополнительной резистентности возбудителя к ключевым препаратам.

Не вызывает сомнений важность проведения исследований по МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан, так как она внесена в список 30 стран мира с высоким бременем заболевания МЛУ-ТБ: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) расчетная заболеваемость МЛУ-ТБ в Таджикистане в 2019 году составила 26 на 100 000 населения, занимая четвертую позицию в мире по заболеваемости после Республики Кыргызстан (43 на 100 000 населения), Республики Молдова (34) и Российской Федерации (27).

Пандемия COVID-19 аннулировала многолетний глобальный прогресс в борьбе с туберкулёзом, и впервые за более чем десятилетие смертность от туберкулёза увеличилась. ВОЗ в начале 2020 года, подчеркнула что примерно

треть людей, живущих с туберкулёзом, либо не диагностированы и не получают лечение, либо не регистрируются; путем моделирования специалисты ВОЗ предсказали ожидаемое влияние пандемии COVID-19 на увеличение числа этих «пропавших без вести» людей, которые являются основным источником инфекции и имеют высокий риск заболеваемости и смертности от ТБ.

Таким образом, диссертационная работа Тиллоевой Зулфии, направленная на изучение уровня и структуры МЛУ-ТБ, факторов, связанных с риском распространения МЛУ-ТБ и неблагоприятным результатом его лечения до и во время пандемии COVID-19 в городе Душанбе, важна для отслеживания страновых индикаторов по снижению бремени МЛУ-ТБ, а также для адаптации противоэпидемических мер к предстоящим угрозам общественному здравоохранению, как в Республике Таджикистан, так и во всем мире.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности. Тема, цель, задачи, дизайн, методология исследования, а также содержание диссертационной работы Тиллоевой З.Х. «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии COVID-19 в городе Душанбе» соответствует специальности «Медицинские науки», шифру специальности 14.02.02 – Эпидемиология.

Связь исследования с программами, научной тематикой. Данное научное исследование проведено в рамках отслеживания индикаторов Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы. Полученные результаты дополнили глобальную базу по исследованиям в сфере туберкулёза, продиктованным в стратегии ликвидации туберкулёза ВОЗ.

Научная новизна исследования. Научная новизна проведенного исследования заключается в том, что впервые в Таджикистане изучено влияние пандемии COVID-19 на эпидемический процесс МЛУ-ТБ. В ходе исследования выявлено, что уровень первичной МЛУ-ТБ в г. Душанбе выше, чем этот показатель по стране, выявленный при национальном исследовании лекарственной устойчивости 2016-2017гг. Установлено, что в период пандемии COVID-19 увеличилась доля вторичной множественной лекарственной устойчивости в г. Душанбе. Обнаружено значительное увеличение частоты первичной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза к левофлоксацину и моксифлоксацину, основных препаратов, включённых в группу высокоэффективных препаратов современных режимов лечения ТБ с лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19, что вероятно связано с увеличением назначения этих препаратов для лечения пневмонии в период пандемии COVID-19. Проведена комплексная оценка системы регистрации, диагностики и отчетности по ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя в г. Душанбе. Автором представлены научно обоснованные рекомендации по профилактике первичной МЛУ-ТБ; внедрения приемлемых современных подходов к

контролю лечения; определены группы пациентов, среди которых наблюдается высокий риск неэффективного лечения МЛУ-ТБ в стратификации режима лечения.

Значимость исследования для науки и практики заключается в том, что в ходе исследования выявлены основные проблемы в достижении всеобщего охвата противотуберкулёзными услугами в городе Душанбе, представлены обоснованные рекомендации команде, реализующей программу защиты населения от ТБ в г. Душанбе.

Научные результаты, по которым соискателю можно присудить учёную степень. Впервые в Таджикистане проведено расширенное исследование, которое не только изучило последствия пандемии COVID-19 на распространённость первичной и вторичной МЛУ-ТБ, но и оценило противотуберкулёзные меры, предпринятые командой, реализующие программу. Определены факторы, связанные с распространением МЛУ-ТБ, в частности обнаружено, что в городе Душанбе частота первичной МЛУ штаммов *M. tuberculosis* составила 21,1%, вторичной - 39,8%. В $\frac{3}{4}$ штаммов МЛУ МБТ обнаружена устойчивость к трем и более противотуберкулёзным препаратам. Впервые были получены данные о увеличении частоты лекарственной устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину в период пандемии COVID-19 в столице страны. Обнаружено, что в период пандемии COVID-19 обнаружена статистически значимая связь МЛУ МБТ и сахарным диабетом, а также с работой в медицинских учреждениях. Выявлено, что в клиническом проявлении МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 увеличивается доля больных внелегочным МЛУ-ТБ и с распадом легочной ткани. Результаты исследования показали, что период пандемии COVID-19 несмотря на внедрение высокоэффективных режимов лечения МЛУ-ТБ ассоциация с неэффективным лечением наблюдается при индивидуальном режиме лечения, с вирусным гепатитом С, потребителей алкоголя и наркотических средств, трудовой миграцией. Среди больных, получающих индивидуальный режим лечения, сохраняется ассоциация неэффективного лечения с МЛУ-ТБ/ВИЧ - и, вирусным гепатитом С, потреблением алкоголя и наркотических средств, историей лишения свободы, трудовой миграцией, безработицей, а также отсутствием места жительства

Использование результатов на практике. Согласно представленным материалам результаты исследования «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии COVID-19 в городе Душанбе» позволило специалистам общественного здравоохранения учесть выявленные недостатки реализации противотуберкулёзной программы в период пандемии COVID-19, адаптироваться к оказанию противотуберкулёзных услуг, улучшить доступность противотуберкулёзных мер для уязвимых групп населения (трудовые мигранты, потребители наркотических средств и алкоголя, больных с сочетанными ТБ/ВИЧ-и). Для преодоления проблем, выявленных по ходу исследования автором были обучены эпидемиологи, внедрена еженедельная отчетная форма для надзора за ТБ, МЛУ-ТБ, даны

рекомендации по внедрению мер для смягчения последствий пандемии COVID-19 на оказание противотуберкулёзной помощи населению г. Душанбе с применением инновационных подходов и использованием всех доступных ресурсов. Автор участвовал в подготовке плана реализации Национальной программы защиты населения от туберкулёза на 2021-2025 гг. в г. Душанбе, совместно с научным руководителем была адаптирована форма «Извещение о больном туберкулёзом», карта эпидемиологического обследования очага туберкулёзной инфекции, санитарные нормы и правила по организации противотуберкулёзных учреждений. Учитывая рекомендации, полученные в ходе исследования на базе ГЦЗНТ установлены аппараты для быстрого определения чувствительности к препаратам второго ряда, внедрены вирусологические тесты (иммуноферментный анализ на гепатиты В, С и ВИЧ), закуплены аппарат для ультразвуковой диагностики внелегочного ТБ и рентген аппарат, использующий искусственный интеллект для диагностики ТБ. Результаты исследования опубликованы в местных и зарубежных рецензируемых научных журналах с предоставлением рекомендаций специалистам по эпидемиологическому и фармакологическому надзору по усилению контроля за неправильным назначением антибиотиков.

Обоснованность рекомендаций. Рекомендации вытекают из полученных результатов, перекрестной проверкой данных, достаточным объемом и представительностью выборки, качественного и количественного анализа с применением современных методов статистической обработки материалов. Обсуждение полученных данных проведено в процессе публикаций результатов.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В период пандемии COVID-19 отмечено статистически значимое увеличение частоты лекарственной устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину, наблюдается рост вторичной МЛУ-ТБ в три раза по сравнению с до-пандемическим периодом, среди моделей МЛУ МБТ в $\frac{3}{4}$ штаммов обнаружена устойчивость к трем и более препаратам.

2. В период пандемии COVID-19 отмечается статистически значимый рост МЛУ-ТБ среди работающих по сравнению с неработающими больными, а также среди работников медицинских учреждений, рост внелегочного МЛУ-ТБ и больных с распадом легочной ткани, как среди новых, так и повторных случаев, требующих усиления мер противотуберкулёзного инфекционного контроля на уровне всех лечебно-профилактических учреждений.

3. Низкая эффективность лечения МЛУ-ТБ отмечена у больных с вирусными гепатитами С, у лиц, употребляющих алкоголь и наркотические средства, лиц с историей лишения свободы, трудовых мигрантов и больных с сопутствующими заболеваниями, как в общей когорте, так и в когорте зарегистрированной в период пандемии COVID-19.

4. Отмечено улучшение доступа к диагностике МЛУ - ТБ в период пандемии COVID-19 у студентов и школьников по сравнению с

работающими в период, а также у контактных и больных с лабораторным подтверждением диагноза.

Основные положения диссертации доложены на: Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития семейной медицины в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2019), конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и Содружества Независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» (Душанбе, 2019), научно-практической конференции на тему «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» (Душанбе, 2020), международных конференциях (TERPHINET 2022, UNION-2022), годичной научной конференции Государственного учреждения «Таджикский научно-исследовательский центр профилактической медицины» (2022), XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» "Наука и инновации в медицине" (Душанбе, апрель 2023).

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению. Материалы диссертации изложены на 158 страницах и включают: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы результатов собственных исследований, обзор результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, список литературы и приложения. В диссертации приведены 16 таблиц, 12 рисунков. В списке литературы приведены 217 источников, из них 49 на русском и 168 на английском языках.

По теме диссертации подготовлены 22 работы, в том числе 13 работ, опубликованных в рецензируемых научно-практических журналах, из них 8 в журналах индексируемых в базе Scopus, санитарные нормы и правила по организации противотуберкулёзных учреждений-1.

Практические рекомендации конкретизированы и основываются на полученных результатах.

Замечания. В диссертационной работе имеются некоторые опечатки, однако на качество, теоретическую и практическую значимость работы они не влияют.

Вопросы, назревшие при изучении диссертационной работы к диссертанту:

1. Имеется ли статистическая связь между ростом распространенности МЛУ-ТБ и пандемией COVID-19 в исследуемой диссертантом популяции?
2. С какими факторами ассоциируются потеря для последующего наблюдения и неэффективное лечение МЛУ-ТБ?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тилловой Зулфии Хайбуллоевны «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время

пандемии COVID-19 в г. Душанбе» по своим целям и задачам, методологии исследования соответствует специальности «Медицинские науки», шифру специальности 14.02.02 – Эпидемиология. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 33, 34 «Порядка присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267 (с внесением изменений и дополнений от 26.06.2023, №295), предъявляемым к кандидатским диссертациям и её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02-Эпидемиология.

Диссертация, автореферат и отзыв на диссертационную работу Тиллоевой Зулфии Хайбуллоевны «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии COVID-19 в г. Душанбе» обсуждены на заседании кафедры эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции НАО Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, отзыв одобрен единогласно, протокол №2а от «04» октября 2024 года. На заседании присутствовало 9 человек. Проголосовали: «за» 9 человек, «против»-нет, «воздержавшихся»-нет.

Председатель заседания:

заведующая кафедрой «Эпидемиология с курсом ВИЧ инфекции»,
к.м.н, магистр по эпидемиологии

Мергенова Г.А.

Эксперт:

доцент кафедры «Эпидемиология с курсом ВИЧ инфекции», к.м.н.

Алимханова К.Н.

Ученый секретарь:

Подписи заверяю:

Отдел кадров:

Контактная информация: НАО Казахский Национальный медицинский университет имени Асфендиярова

Адрес: Республика Казахстан, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94.

Телефон: +997 (727) 338 -70 -90.

Адрес электронной почты: info@kaznmu.kz

04.10.2024г.