

## О Т З Ы В

**официального оппонента на диссертационную работу Тилловой Зулфии Хайбуллоевны «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии COVID-19 в городе Душанбе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02-Эпидемиология**

**Актуальность темы диссертации.** Диссертационная работа Тилловой Зулфии актуальна, так как посвящена изучению вопросов туберкулёза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью, которая продолжает быть угрозой общественному здравоохранению во всем мире, в том числе и в Республике Таджикистан. Высокое бремя лекарственно-устойчивого туберкулеза является главным препятствием эффективного контроля за туберкулезом в Республике Таджикистан. Кроме того, пандемия COVID-19 способствовала возрастанию расходов на здравоохранение, отбросив все достигнутые усилия по борьбе с ТБ на уровень 2015 года во всем мире указывая на необходимость устранения пробелов в выявлении лекарственно-устойчивого туберкулеза, привлечения инвестиций в исследования.

**Научная, практическая, социально-экономическая значимость результатов диссертации.** Научные исследования являются главной составляющей частью реализации Национальной программы защиты населения от ТБ в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы, так как они дают ответ на вопрос о том, как реализуется программа, как достичь всеобщего охвата противозидемическими услугами тех, кто нуждается в этом. В этой связи проведение исследование, направленное на определение влияния пандемии COVID-19 на определение факторов, связанных с распространением МЛУ-ТБ, а также с неблагоприятными результатами лечения МЛУ-ТБ в г. Душанбе является актуальным и соответствует государственным приоритетам, отраженным в Национальной программе защиты населения от туберкулеза в РТ на 2021-2025.

Цель работы и задачи, поставленные Тилловой З.Х. сформулированы правильно, отражают значимость полученных результатов. Подбор методов исследований адекватен поставленной цели и вытекающей из неё задачам.

Работа состоит из шести глав:

1. В первой главе приведена информация о пандемии COVID-19, описана история её распространения, мутация SARS-CoV-2, влияние пандемии на успех достигнутый в борьбе с туберкулёзом, результаты исследований авторов со всего мира о влиянии пандемии COVID-19 на эпидемический процесс ТБ, МЛУ-ТБ. Также описаны особенности диагностики, лечения МЛУ-ТБ в мире и в Таджикистане, факторы, влияние которых изучено на особенности распространения МЛУ-ТБ зарубежными и местными учёными. В этой главе автор приводит информацию о лекарственных средствах и инновациях влияющих на лечение МЛУ-ТБ.

2. Вторая глава описывает материалы и методы, использованные в исследовании: для решения поставленных задач автор использует количественные (кросс-секционный метод, когортный метод) и качественное (описательно-оценочное) методы исследования. Обоснована причина выбора места исследования: город Душанбе - самом крупном административном центре Республики Таджикистан, в котором заболеваемость и распространённость ТБ в городе Душанбе за 2016-2020 гг. были выше показателей по стране, а показатели эффективности лечения больных с легочным ТБ за 2015-2019 годы в г. Душанбе не только ниже республиканских показателей, но и ниже показателей по регионам страны.

3. В третьей главе приведены результаты исследования лекарственной устойчивости до и в период пандемии в когортах больных, зарегистрированных для получения лечения от туберкулёза в 2018-2021 годы в г. Душанбе (1996 человек): описание начинается с характеристик больных с лёгочным ТБ, далее приведена частота и структура МЛУ-ТБ до и в период COVID-19, описаны недостатки в регистрации, учёта и отчетности ТБ и МЛУ-ТБ, изучены факторы, связанные с распространением МЛУ-ТБ. Обнаружено, что частота первичной МЛУ штаммов *M. tuberculosis* составила 21,1%, вторичной - 39,8% в когорте 2018-2021 гг. До пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) распространённость первичной МЛУ-ТБ была выше 20% в районах Сино, И.Сомони и Шохмансур, а в районе Фирдавси составляла 20%. В период пандемии COVID-19 первичная МЛУ ТБ в районах Сино, И.Сомони и Шохмансур не превысил 16%, а в районе Фирдавси составил 30%. более 55% как впервые выявленных больных, так и повторных выпадает на возрастные группы 20-44 лет. Доля женщин составила 52%, соотношение мужчин и женщин в данной когорте составило 1:1,1.

Медработники составили около 2%, безработные и домохозяйки около 64%, на ВИЧ обследовано 98,8% больных, на вирусные гепатиты В и С 97%; обнаружена статистически значимая связь МЛУ -ТБ и работой в медицинских учреждениях (ОШ- 3,21; 95% ДИ 1,50-6,89;  $p=0,05$ ).

Исследование выявило искажение показателей заболеваемости, распространенности и смертности ТБ среди населения г.Душанбе, которое происходит за счёт внутренней миграции населения страны: население города по официальным данным на 01.01.2021 составил 880,8 тыс. человек, фактически поликлиники города обслуживают 1,2 млн. жителей, в то время как по данным WorldPop оценочное число жителей Душанбе в 2020 году составило 1,6 миллион человек.

4. В четвертой главе изучаются социально-демографического и клинко-эпидемиологические характеристики, определены детерминанты неэффективного лечения больных туберкулёзом с множественной устойчивостью возбудителя. Выявлено, что в когортах 2017-2021 годов в городе Душанбе доля больных с гипотрофией составила 29,7% (129/435) больных. В клиническом проявлении МЛУ-ТБ как у впервые выявленных (ОР 3,4; 95%ДИ 1,99-5,87;  $p < 0,001$ ), так и у повторных больных (ОР 4,2; 95%ДИ 1,38-12,99;  $p = 0,002$ ) отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов с распадом легочной ткани.

Наибольшая эффективность отмечена у больных с МЛУ-ТБ, получающих короткий полностью пероральный режим лечения 98% (76/77), на втором месте следуют короткий модифицированный режим лечения и короткий бедаквилин, претоманид, линезолид содержащий (ВРaL) режим 92% (34/37 и 12/13), краткосрочный режим лечения 85% (51/60).

Успешность длительных режимов составила 76% (121/160) для режима индивидуального режима лечения МЛУ-ТБ и 70% (59/84) для полностью перорального длительного режима лечения. При изучении факторов, установлено, что неэффективный исход статистически значимо чаще встречается у больных мужского пола (ОР=2,1; 95%ДИ 1,3-3,2;  $p=0,002$ ). Также риск неэффективного лечения МЛУ-ТБ статистически значимо выше у больных с ТБ легких (ОР=1,99; 95%ДИ 1,04-3,8;  $p=0,04$ ), больных с МЛУ ТБ/ВИЧ-и (ОР= 2,4; 95%ДИ 1,5-3,8;  $p < 0,001$ ), больных с гепатитом С (ОР=3,1; 95% ДИ 2,1-4,7;  $p < 0,001$ ), лиц, употребляющих наркотические средства (ОР=4,2; 95% ДИ 2,8-6,2;  $p < 0,001$ ) и

алкоголь (OR=3,5; 95% ДИ 2,3-4,8;  $p<0,001$ ), больных, с историей лишения свободы (OR=4,2; 95% ДИ 2,8-6,2;  $p<0,001$ ), трудовых мигрантов (OR=1,2; 95% ДИ 1,05-1,4;  $p<0,0015$ ), безработных (OR=2,8; 95% ДИ 1,7-4,6;  $p<0,001$ ), лиц, не имеющих жильё (OR=3,8; 95% ДИ 2,2-6,3;  $p=0,001$ ).

5. В пятой главе оценено влияние имплементационного исследования на регистрацию и лечение МЛУ-ТБ. позволило получить глубокое понимание барьеров в обеспечении приверженности к раннему выявлению и адекватной диагностике ТБ и ТБ с лекарственной устойчивостью. Исследование указало на ограничения осуществимости противотуберкулёзной программы проблемами нехватки штатных единиц и квалифицированных кадров, недостаточным планированием бюджета, большой рабочей нагрузкой как на противотуберкулёзную службу, так и на ПМСП. Нагрузка на участковых врачей-фтизиатров превышает от 2,5 до 8 раз выше штатного норматива, установленного МЗиСЗН РТ.

6. В шестой главе приведен обзор результатов исследования, обсуждены причины изменения эпидемического процесса МЛУ-ТБ, необходимость совершенствования мер противотуберкулёзного инфекционного контроля.

7. Выводы и предлагаемые рекомендации по практическому применению результатов исследования основаны на доказанных исследованием данных, обоснованы. Диссертант рекомендует направить меры по улучшению доступности и контроля лечения у лиц, с отсутствием постоянного места жительства, безработных, лиц 18-44 лет, трудовых мигрантов, бывших заключённых, потребителей наркотических средств и алкоголя, больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-и, гепатитом С, сопутствующими заболеваниями, сочетанной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу с или без устойчивости к стрептомицину и пипразинамиду.

**Научная новизна исследования.** Полученные автором результаты отличаются достаточной степенью научной новизны, впервые 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, обнаружено значительное увеличение частоты первичной лекарственной устойчивости МБТ 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. Данное исследование еще раз подчеркнуло важность соблюдения принципов ВОЗ «не использования противомикробные препараты, отнесенные к критически важных для медицины».

**Достоверность и обоснованность результатов, выводов и рекомендаций, рассмотренных в диссертации.** Достаточный объем исследований, правильный выбор объектов и методов исследований, грамотная интерпретация полученных результатов, позволяют рассматривать основные положения и выводы диссертации весьма достоверными.

Научно-практическая составляющая работы несомненна, полученные данные расширили базу фактических данных по эпидемиологической ситуации, касательно МЛУ-ТБ в Таджикистане.

Получены данные об особенностях распространения МЛУ-ТБ среди групп высокого риска, которые могут быть применены для расширения доступности уязвимых групп населения к услугам по профилактике МЛУ-ТБ. Изучены факторы, ассоциированные с неблагоприятным результатом лечения МЛУ-ТБ в городе Душанбе, что важно для организации противотуберкулёзных мер.

**Применение её результатов в производстве.** Работа имеет большой практический выход, исследование 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).

**Личный вклад соискателя в достигнутые результаты.** Автор входил в команду, которая внедрила имплементационное исследование с инновационным подходом для адаптации к условиям пандемии COVID-19, разработала систему эпиднадзора путём оценки системы эпидемиологического надзора за МЛУ-ТБ, установления еженедельной отчётности на уровне первичной медико-санитарной

помощи (ПМСП) по выявлению больных с предполагаемым ТБ, регистрации ТБ и ТБ с ЛУ МБТ с внедрением новой отчётной формы, которая включала информацию о регистрации лиц с предполагаемым ТБ, диагностикой ТБ и ТБ с ЛУ МБТ на уровне ПМСП с учётом пола, лабораторного подтверждения; адаптированы Санитарные нормы и правила «Организация противотуберкулёзных учреждений», пересмотрена «Карта эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулёзной инфекции», даны рекомендации по усилению фармакологического надзора за применением левофлоксацина и моксифлоксацина.

**Соблюдение требований к составлению диссертации.** Диссертация и автореферат составлены согласно требованиям Президиума ВАК при Президенте Республики Таджикистан и состоит из титульного листа, материалов и методов исследования, результатов, общей характеристики работ, выводов и рекомендаций по практическому применению полученных результатов, списка опубликованных работ, списка сокращений, аннотации на 3-х языках.

**Структура и объём диссертации.** Материалы диссертация изложены на 151 страницах и включает: 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 (из них 2 отражены картами пространственно-временного характера). В списке литературы приведены 217 источников, из них 49 на русском и 168 на английском языках. Диссертация написана без заметных погрешностей, по теме диссертации подготовлено 22 работ, в том числе 13 работ опубликованы в рецензируемых научно-практических журналах.

### **Заключение**

Таким образом, считаю, что диссертационная работа Тилловой Зулфии Хайбуллоевны «Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии COVID-19 в г. Душанбе» 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 «Порядок 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.

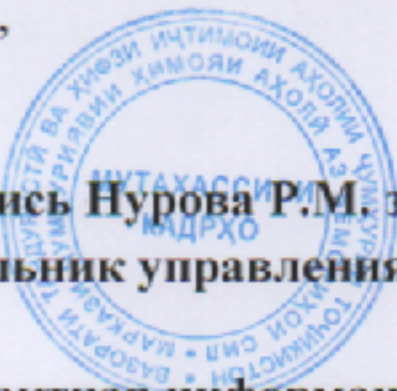
**Официальный оппонент:**

Директор ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза»,  
д.м.н.,



Р.М. Нуров

Подпись Нурова Р.М. заверяю:  
начальник управления кадров:



*Директор Аминова Б.У.*  
*30.08.2024г.*

**Контактная информация:** ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза»

**Адрес:** 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Бухоро 51

**Телефон:** +(992 37) 227-74-20

**Электронная почта:** mudir@ntp.tj, rustaminur@mail.ru