

Государственное учреждение «Таджикский научно-исследовательский
институт профилактической медицины»

УДК 616-002.5:578.834.1 (575.3-25)

на правах рукописи

ТИЛЛОЕВА ЗУЛФИЯ ХАЙБУЛЛОЕВНА

**Туберкулёз с лекарственной устойчивостью до и во время пандемии
COVID-19 в городе Душанбе**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.02.02 – Эпидемиология

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Мирзоев А.С.

Душанбе -2024

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Общая характеристика исследования.....	11
Глава 1. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью и пандемия COVID-19: обзор литературы.....	18
1.1. Пандемия новой коронавирусной инфекции и ее влияние на распространение туберкулёза с устойчивостью возбудителя туберкулёза	18
1.2. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью M. tuberculosis: диагностика, распространенность и факторы риска распространения	21
1.3. Лечение туберкулёза с множественной устойчивостью возбудителя	29
1.3.1. Группирование и выбор лекарственных средств для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью.....	30
1.3.2. Режимы лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и их эффективность.....	32
1.3.3. Факторы, связанные с неблагоприятным исходом лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью	36
1.3.4. Инновации и имплементационные исследования в профилактике и контроле туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью	39
Глава 2. Материалы и методы исследования	44
Глава 3. Исследование лекарственной устойчивости до и в период пандемии COVID-19.....	53
3.1. Характеристика пациентов.....	53
3.2. Частота и структура туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью	56
3.3. Регистрация туберкулёза, туберкулёза с лекарственной устойчивостью, отслеживание показателей бремени туберкулёза: проблемы и достижения....	65

3.4. Факторы, ассоциированные с первичной и вторичной мультirezистентностью возбудителя туберкулёза у больных, зарегистрированных до и в период пандемии новой коронавирусной инфекции 2019 года в г. Душанбе.....	69
Глава 4. Результаты лечения пациентов туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и их детерминанты	75
4.1. Демографические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя до и в период пандемии COVID-19	75
4.2. Детерминанты неэффективного лечения больных туберкулёзом с множественной устойчивостью возбудителя	80
Глава 5. Инновации и барьеры в диагностике и лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в контексте пандемии COVID-19 в Душанбе	92
Глава 6. Обзор результатов исследования	106
Выводы	119
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	121
Список литературы.....	123
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	148
Приложения.....	152
Приложение 1.	152
Приложение 2.	153
Приложение 3.	154
Приложение 4.	155
Приложение 5.	156

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЛТБ	туберкулёз внелёгочной локализации
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБАО	Горно-Бадахшанская Автономная Область
ГЦЗ	Городские центры здоровья
ГЦЗНТ	Городской центр защиты населения от туберкулёза
ИЛУ	исследование лекарственной устойчивости
ЛТБ	туберкулёз лёгких
ЛУ-ТБ	Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулёза
МБТ	микобактерии туберкулёза
МЗСЗН РТ	Министерство здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан
МЛУ-ТБ	множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулёза
НРЛ	Национальная референс лаборатория
ПМСП	Первичная медико-санитарная помощь
Пре-ШЛУ	преширокая лекарственная устойчивость
РЦЗНТ	Республиканский центр защиты населения от туберкулёза
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
США	Соединенные штаты Америки
ТБ	Туберкулёз
МЛУ-ТБ	туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза (<i>M. tuberculosis</i>)
ТЛЧ	тест на лекарственную чувствительность
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЦГСЭН	Центры государственного санитарно-эпидемиологического надзора
COVID-19	новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS CoV-2

Аббревиатура и наименование противотуберкулёзных препаратов

AMK	Амикацин
BDQ	Бедаквилин
CDC	Центры по контролю заболеваний США
CLF	Клофазамин
Cm	Капреомицин
DLM	Деламанид
EMB	Этамбутол
FQ	Фторхинолоны
INH	Изониазид
LFX	Левифлоксацин
LZD	Линезолид
MFx	Моксифлоксацин
Ofx	Офлоксацин
Pa	Претоманид
Pto	Протионамид
PZA	Пиразинамид
RIF	Рифампицин
STR	Стрептомицин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Туберкулёз (ТБ) с лекарственной устойчивостью продолжает быть угрозой для ликвидации заболевания во всем мире, в частности в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [Alagna R. et al., 2020, Chakaya J. et al., 2020, Yun W. et al., 2022], одной из стран которой является Таджикистан. Ведение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (включает «устойчивость минимум к изониазиду и рифампицину» [WHO interim policy guidance, 2016, Stosic M. et al., 2018, Micheni L.N. et al., 2021]) *M.tuberculosis* (МЛУ-ТБ) осложняется частыми побочными эффектами, требует длительных дорогостоящих курсов лечения, имеет низкий уровень успеха при дополнительной резистентности возбудителя к ключевым препаратам и представляет собой проблему для здоровья людей во всем мире [Наумов А. Г. и др., 2018, Fox G. J. et al., 2017, Edwards B.D. et al., 2021, Sylverken A.A. et al., 2021, Tiberi S. et al., 2022].

Во всем мире около четверти смертей, вызванных устойчивостью к противомикробным препаратам, связаны с МЛУ-ТБ. МЛУ-ТБ стал причиной примерно 180 000 смертей в 2019 г. Только 86% больных, у которых в 2019 году был диагностирован МЛУ-ТБ начали лечение. В когорте пациентов, включенных в курс лечения от МЛУ-ТБ в 2017 г., только 57% имели успешные результаты лечения [Global tuberculosis report, 2020, Dean A.S. et al., 2022], которые определялись либо наличием признаков излечения заболевания, либо завершением лечения без признаков неэффективности лечения.

По данным ВОЗ в 2019 году МЛУ-ТБ развился у пол миллиона людей во всем мире: из них среди 3,3% новых случаев и 17,7% у ранее леченных случаев ТБ. В 2021 году эпидемия лекарственно-устойчивого туберкулёза существенно различалась между регионами и остается особенно тревожной в некоторых странах Восточной Европы и Центральной Азии, включая Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдову, Россию, Таджикистан, Туркменистан и Украину, в

которых доля новых больных туберкулёзом, устойчивым к рифампицину, превышает 20% [Тестов В.В. и др., 2019, Global tuberculosis report, 2020, Ou Z.J. et al., 2021]. Расчетная заболеваемость МЛУ-ТБ в стране 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) [Global tuberculosis report, 2020].

Высокое бремя лекарственно-устойчивого туберкулёза является главным препятствием эффективного контроля за туберкулёзом в Республике Таджикистан [Национальная программа защиты населения от туберкулёза в РТ на 2021-2025 годы].

Одновременно пандемия COVID-19 способствовала возрастанию расходов на здравоохранение [Hoffmann M. et al., 2022], отбросив все достигнутые усилия по борьбе с ТБ на уровень 2015 года во всем мире указывая на необходимость устранения пробелов в выявлении лекарственно-устойчивого туберкулёза, привлечения инвестиций в исследования [Nyang'wa B.T. et al., 2021].

Таким образом, исследование, направленное на определение влияния пандемии COVID-19 на распространение МЛУ-ТБ, определение факторов, связанных с МЛУ-ТБ, а также с неблагоприятными результатами её лечения в г. Душанбе является актуальным [WHO. Defining the tuberculosis research agenda for the WHO European Region: a study report of the European TB Research Initiative, 2019].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. К концу 2025г. Республика Таджикистан нацелена на выявление, по меньшей мере, 90% расчетных случаев МЛУ-ТБ, а также успешного излечения, по меньшей мере 75% зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ снизить пропорции множественной лекарственно-устойчивой формы туберкулёза среди новых случаев ниже 10% и среди повторных случаев ниже 35%, обеспечить доступность своевременной диагностики и адекватному лечению всех форм туберкулёза [Национальная ТБ программа 2021-2025]. Для измерения индикаторов, связанных с уровнем и

частотой МЛУ-ТБ в рамках Национальной программы защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на период 2021-2025 годы требуется активное проведение исследований, которые позволят получить надежные фактические данные по лекарственно-устойчивому ТБ и принять своевременные решения для устранения проблем здравоохранения, повышения эффективности национальной программы борьбы с туберкулёзом и предоставления данных об эффективности определенных инновационных подходов [Руководство, МЗСЗН РТ, №379 от 28.05.2019]. Подразумевается, что проведенные исследования в Таджикистане внесут вклад в дальнейшее развитие национального потенциала и накопление опыта проведения современных и обоснованных исследований, связанных с туберкулёзом, а также пополняют глобальные исследования по туберкулёзу.

Литературный обзор в PubMed, Google Scholar, E-library выявил ряд исследований по отношению к ТБ с лекарственной устойчивостью. Исследование группы авторов, проведенное в четырех странах Восточной Европы и Центральной Азии - региона с высоким бременем лекарственно-устойчивого ТБ, дефицитом гендерной информации о ТБ и различным гендерным равенством, изучало вопрос о том, могут ли факторы, связанные с гендерными нормами на то, насколько своевременно будет диагностирован туберкулёз [Turusbekova N. et al., 2022], без акцента на МЛУ-ТБ.

Опубликованные ранее результаты исследований не учитывают особенности диагностики и лечения МЛУ-ТБ в контексте пандемии COVID-19, не изучают особенности распространения МЛУ-ТБ в столице страны-главной стратегическом городе, не определяют роль таких факторов как ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, наркомании, алкоголизма, сахарного диабета, наличия контакта с ТБ больными, миграции. К примеру, одно исследование в Таджикистане изучало причины потери для последующего наблюдения после лечения ТБ в когортах 2011-2012гг. [Wohlleben J. et al., 2017], другое было направлено на изучение факторов, связанных с неблагоприятными результатами лечения в когорте пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ в 2012-2013гг. [Makhmudova

М. et al., 2019]. Следует учесть, что по данным РЦЗНТ потребности в культуральном исследовании и тест на лекарственную чувствительность/восприимчивость (ТЛЧ) в 2013 г. были покрыты примерно лишь на 35%, фактический охват технологией Xpert MTB/RIF не превышал 20% от оценочных потребностей населения, так как в стране было всего 12 аппаратов Xpert MTB/RIF [Руководство, МЗСЗН РТ, №379 от 28.05.2019].

После вышеуказанных исследований несколько раз были пересмотрены определения ВОЗ по лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* [WHO, 2014, WHO, 2021], пересмотрены алгоритмы диагностики лекарственной устойчивости [Руководство, МЗСЗН РТ, №461 от 28.06.2019], обновлены подходы к исследованию распространенности ТБ с лекарственной устойчивостью [WHO, 2015; WHO, 2020], внедрены амбулаторное лечение для лечения большинства пациентов без тяжелого течения заболевания [WHO Regional Office for Europe, 2018] и новые рекомендации и схемы лечения ЛУ ТБ [WHO, 2013, WHO, 2014, WHO, 2016, WHO, 2018, WHO, 2020, WHO, 2022]. Режимы лечения, изученные в указанных работах в настоящее время, не применяются, по рекомендациям ВОЗ инъекционные препараты, применяемые в указанных режимах лечения более не рекомендованы для дальнейшего применения [WHO, 2020, Migliori G.B., Tiberi S., 2022]. Кроме того, вышеуказанные исследования не учитывают влияние пандемии COVID-19 на распространенность МЛУ-ТБ. Данные исследователей относительно влияния пандемии COVID-19 на течение МЛУ-ТБ по всему миру показывают противоречивые.

Исходя из вышесказанного, проведение исследования, изучающего влияния пандемии COVID-19 на распространенность МЛУ-ТБ, оценки системы регистрации и отчетности по лекарственно-устойчивому ТБ, факторов ассоциированных с неблагоприятным исходом лечения МЛУ-ТБ, влияние имплементационных исследований на регистрацию МЛУ-ТБ в городе Душанбе -главном стратегическом центре страны продиктовано необходимостью

разработки и усовершенствования научных, методических и организационных основ эпидемиологического надзора за МЛУ-ТБ.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Проведенные в рамках данной научной работы исследования отслеживают главные страновые индикаторы, отраженные в Национальной программе защиты населения от ТБ на 2021-2025гг. В основе исследования лежит изучение факторов (социально-демографических, клинико-эпидемиологических, бактериологических характеристик больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя), влияющих на распространенность МЛУ-ТБ, моделей МЛУ-ТБ, а также факторов ассоциированных с неблагоприятным результатом лечения до (I группа: 2018 (2017) -2019) и в период пандемии COVID-19 (II группа: 2020-2021гг.) в г. Душанбе, что важно для повышения эффективности противоэпидемических мероприятий, направленных на сдерживание распространения МЛУ-ТБ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Выработать рекомендации для улучшения эпидемиологической ситуации по МЛУ-ТБ на основании определения факторов, связанных с риском распространения МЛУ-ТБ и неблагоприятным результатом лечения до (2018-2019) и во время пандемии COVID-19 (2020-2021гг.) в г. Душанбе.

Задачи исследования:

1. Изучить и сравнить частоту и структуру первичной и вторичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и факторов риска множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* до (2018-2019гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020-2021гг.) в г. Душанбе у больных с туберкулёзом лёгких.
2. Идентифицировать и сравнить демографические и клинико-эпидемиологические характеристики больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированными до (2017-2019гг.) и за период (2020-2021гг.) пандемии COVID-19 в г. Душанбе.
3. Определить факторы, влияющие на неэффективный результат лечения больных МЛУ-ТБ до и во время пандемии COVID-19 и изучить изменения в результатах лечения больных туберкулёзом с множественной устойчивостью в зависимости от режима лечения.
4. Описать и оценить результаты вмешательств и их влияние на регистрацию МЛУ-ТБ в г. Душанбе в 2021г.

Объект исследования. Объектом исследования диссертационной работы явились штаммы 559 впервые выявленных и 87 ранее леченных больных туберкулёзом лёгких, зарегистрированных в период 2018-2021гг., а также данные 431 пациентов зарегистрированных для получения лечения по режиму МЛУ-ТБ 2017 -2021гг. в Городском центре защиты населения от туберкулёза Душанбе до и во время пандемии COVID-19.

Объект исследования. Объектом исследования диссертационной работы явились штаммы 559 впервые выявленных и 87 ранее леченных больных туберкулёзом лёгких, зарегистрированных в период 2018-2021гг., а также данные 431 пациентов зарегистрированных для получения лечения по режиму МЛУ-ТБ 2017 -2021гг. в Городском центре защиты населения от туберкулёза Душанбе до и во время пандемии COVID-19.

Предмет исследования. Предметом исследования были частота и структура первичной и вторичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, факторы, связанные с распространением МЛУ-ТБ и неблагоприятным исходом лечения МЛУ-ТБ, демографические, клинико-эпидемиологические, бактериологические характеристики больных МЛУ-ТБ, темпы выявления и регистрации МЛУ-ТБ.

Научная новизна исследования. Научная новизна нашего исследования заключается в том, что впервые в Таджикистане изучено влияние пандемии COVID-19 на эпидемический процесс туберкулёза. 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, указывающая на необходимость соблюдения правил контролируемого лечения, внедрения приемлемых современных подходов к контролю лечения; определены группы пациентов, среди которых высок риск неэффективного лечения МЛУ-ТБ в стратификации режима лечения.

Использование программы «Географические информационные системы QGIS» показал, что в период пандемии COVID-19 первичная МЛУ-ТБ в районах Сино, И. Сомони и Шохмансур г. Душанбе не превысил 16%, а в районе Фирдавси г. Душанбе составил 30%; в период пандемии COVID-19 частота вторичной МЛУ ТБ в районе Сино составила 40%, а в районах Фирдавси, Шохмансур и И. Сомони превысила 40%.

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.

Проведена комплексная оценка системы регистрации, диагностики и отчетности по ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, которая указала на необходимость ее пересмотра. Рекомендованы научно обоснованные меры профилактики первичной МЛУ-ТБ.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования заключается в том, что полученные данные дополнили глобальную базу данных по проблеме диагностики и лечения МЛУ-ТБ, в частности влияние пандемии COVID-19. Даны рекомендации команде, реализующей национальные программы защиты населения от ТБ в г. Душанбе. Полученный материал позволил 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 2021-2025гг. 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 2 аппарата GX Ultra cartridge для определения чувствительности к препаратам второго ряда (один 6 цветный для определения R-устойчивости, 10 цветный для определения ТБ с широкой лекарственной устойчивостью МБТ (ШЛУ-ТБ)), 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. Материалы исследования использованы для обучения медицинских работников ГЦЗНТ, ГЦЗ г. Душанбе, эпидемиологов страны.

Положения, 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 по сравнению с пред - пандемическим периодом отмечается статистически значимый рост МЛУ-ТБ среди: работающих больных по сравнению с неработающими; а также среди работников медицинских учреждений; рост внелегочного МЛУ-ТБ; больных с распадом легочной ткани, как среди новых, так и повторных случаев. Вышеуказанные факты, требуют 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. Продолжить использование мультисекторального подхода в организации противоэпидемических мер, на фоне которого отмечено улучшение доступа к диагностике МЛУ -ТБ в период пандемии COVID-19 у студентов и школьников по сравнению с работающими, а также у контактных и больных с лабораторным подтверждением диагноза.

Степень достоверности результатов. Для обеспечения достоверности данные, полученные из журналов и государственной электронной базы больных ТБ (OpenMRS), сверялись с данными лабораторий, информацией из карт больных. Также достоверность обеспечена достаточным объемом выборки. Ввод, статистическая обработка и анализ данных проводился при использовании программы Epi Info/СДС, версия 7.2, Statistic 6.0. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования и обеспечены представительностью выборки, достаточным объемом первичного материала, качественного и количественного анализа с применением современных методов статистической обработкой материалов. Обсуждение полученных данных проведено в процессе публикаций результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В соответствии с паспортом специальностей Государственного учреждения «Высшая аттестационная комиссия при Президенте Республики Таджикистан», утвержденного решением Президиума Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан от 28 сентября 2017 г. № 4/1 работа соответствует специальности «Медицинские науки», шифру специальности 14.02.02 – Эпидемиология, область исследования соответствует подпункту 3.1.

- Закономерности возникновения и особенности распространения эпидемического процесса инфекционных и паразитарных болезней для

выявления причин, условий и механизмов его развития; подпункт 3.7. - Разработка и усовершенствование противоэпидемических мероприятий (средств), а также новых организационных форм противоэпидемического (профилактического) обеспечения населения; подпункт 3.8.- Разработка и усовершенствование научных, методических и организационных основ эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Автором самостоятельно выбрана тема исследования, определен дизайн исследования, лично собраны материалы исследования, произведён ввод информации в базу данных, проведен анализ данных, подготовлены рисунки и таблицы с отображением результатов исследования, включая отображение распространения первичной и вторичной МЛУ МБТ на картах города Душанбе, подготовлены статьи с рекомендациями для членов национальной противотуберкулёзной программы.

Апробация и реализация результатов диссертации. 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).

По результатам исследования в г. Душанбе были внедрены имплементационное исследование с инновационным подходом позволившая

адаптироваться к условиям пандемии COVID-19, была усовершенствована система надзора путём обучения эпидемиологов и 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, возрастных групп (дети, подростки, взрослые), лабораторного подтверждения (лабораторно-подтверждённые или клинически установленные случаи) и анатомической локализации (лёгочная, внелёгочная); 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.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации подготовлено 22 работ, из них 8 в журналах, индексируемых в базе Scopus, включая 5 в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан.

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.

ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЁЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ПАНДЕМИЯ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пандемия новой коронавирусной инфекции и ее влияние на распространение туберкулёза с устойчивостью возбудителя туберкулёза

В декабре 2019 года у группы пациентов с пневмонией неизвестной этиологии в г. Ухань, столицы провинции Хубэй, Китая был зарегистрирован новый коронавирус, который в настоящее время называют коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [94, 70, 76, 77, 78, 155, 205].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала глобальной угрозой для здоровья населения мира из-за его быстрого распространения по всему миру [50, 53, 58, 68, 71, 92, 104, 122, 132, 134, 145, 171, 173].

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), высоко-контагиозное инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом - 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), оказало катастрофическое влияние на демографию мира, став самым серьезным глобальным кризисом в области здравоохранения со времен пандемии гриппа 1918г. [61, 108, 111]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения до 25 апреля 2022 во всем мире было зарегистрировано 507 501 771 подтвержденных случаев COVID-19, из них 6 220 390 со смертельным исходом [190], несколько десятков миллионов людей сталкиваются с последствиями [70, 96, 136].

Мутированные варианты данной инфекции представляют высокий глобальный риск внезапного увеличения числа инфекций [57, 71, 99, 103, 118, 128, 164, 168, 178, 217].

Пандемия COVID-19 привела к огромным изменениям в службах здравоохранения, особенно в распределении ресурсов, рабочей силы и инфраструктуры: «серьезно пострадали другие секторы здравоохранения, в том числе услуги, связанные с туберкулёзом, ведущей болезнью связанной с

высоким уровнем смерти от инфекционного заболевания до появления COVID-19» [169, 171], по данным наблюдений и моделирования.

Всемирная организация здравоохранения в начале 2020 года, подчеркнула что примерно треть людей, живущих с туберкулёзом, либо не диагностированы и не получают лечение, либо не регистрируются, а путем моделирования предсказала 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 [153]. Учитывая вышесказанное, ВОЗ представила рекомендации для стран по реагированию на COVID-19 и ТБ [129].

Пандемия COVID-19 аннулировала многолетний глобальный прогресс в борьбе с туберкулёзом, и впервые за более чем десятилетие смертность от туберкулёза увеличилась. Согласно глобальному отчёту по ТБ Всемирной организации здравоохранения число людей, впервые диагностированных и зарегистрированных с ТБ сократилось с 7,1 миллиона в 2019 году до 5,8 миллиона в 2020 году; приблизительно 1,5 миллиона умерло от туберкулёза среди ВИЧ-отрицательных людей (по сравнению с 1,2 миллионами в 2019 году) и дополнительно 214 000 среди ВИЧ-положительных людей (по сравнению с 209 000 в 2019 году); на 15% сократилось число людей, получающих лечение от ТБ с лекарственной устойчивостью (со 177 100 до 150 359, что составляет примерно 1 из 3 нуждающихся) [173, 195]. Согласно исследованию Stop TB Partnership, уровни заболеваемости и смертности от ТБ в 2020-2025 годы в глобальных масштабах увеличатся до показателей, которые последний раз наблюдались в период между 2013-2016 годами, что обусловлено пандемией COVID-19 [71]. В первый год пандемии снижение выявления МЛУ-ТБ наблюдалось как в отдельных регионах, так и во всем мире, что по мнению специалистов связано с перепрофилированием всех служб здравоохранения на борьбу с пандемией [10, 69, 74, 83, 87, 90, 95, 137, 146, 195]. Отмечены ограничения в получении медицинских услуг, включая лечение отдельных заболеваний в Республике Таджикистан [173].

По данным исследователей пандемия COVID-19 повлияла на регистрацию МЛУ-ТБ по-разному в разных странах земного шара [42]. В Адис Абабе, Эфиопия за период пандемии по сравнению с пандемическим периодом устойчивость к рифампицину увеличилась на 27,7% на фоне снижения выявления ТБ [104]. В Российской Федерации по данным И.А. Васильевой и соавторов наблюдается продолжение тенденции к снижению заболеваемости и распространенности ТБ в 2020-2021 годы на фоне ухудшения клинической структуры ТБ по сравнению с 2015-2019 годы, что проявилось ростом частоты деструкции легочной ткани, массивного бактериовыделения (метод бактериоскопии мокроты), фиброзно-кавернозной формы ТБ легких; такая же тенденция отмечается в регистрируемой заболеваемости и распространенности МЛУ-ТБ с бактериовыделением с 2017г по 2021г., при росте числа случаев ТБ, выявленного посмертно и одногодичной летальности и деструктивных форм туберкулёза [10]. Мнение авторов согласовывается с мнением экспертов ВОЗ о том, что указанные изменения свидетельствуют о недостаточном выявлении больных ТБ в 2020 г. [90] и данными Masina H. и соавторов [115]. Следует учесть, что в Российской Федерации в отличие от стран бывшего СССР, расположенных в Центральной Азии, широко применяется аутопсия для дальнейших исследований причин смерти больного; сбор данных о смертности от туберкулёза в Российской Федерации также обеспечивается существующими национальными системами регистрации актов гражданского состояния, что способствует практическому совпадению данного показателя с его определением, рекомендуемым ВОЗ [10]. Увеличение регистрации МЛУ-ТБ отмечено также в провинции Гуйчжоу Китая, причем по сравнению с 2019 годом в 2020 г. регистрация МЛУ-ТБ увеличилась на 62% [216].

Противоречивые данные представил в своем исследовании En-Cheng Lin в 7 административных регионах Тайвань за 2011-2021, который считает, что в период пандемии COVID-19 наблюдается тенденция к снижению заболеваемости ТБ и МЛУ-ТБ, однако в регионах с низкой заболеваемостью COVID-19 наблюдается высокий уровень заболеваемости туберкулёзом; авторы

считают, что данное явление связано с ношением масок, которое могло способствовать снижению передачи COVID-19, но не влияет на передачу ТБ [113].

Первые случаи COVID-19 в Республике Таджикистан официально были зарегистрированы в апреле 2020 и до 1-го марта 2022 было зарегистрировано 17786 подтвержденных случаев COVID-19, из них 125 со смертельным исходом [158, 207].

Хотя данных о влиянии пандемии COVID-19 на регистрацию туберкулёза в Республике Таджикистан, опубликованных в рецензируемых журналах не обнаружено, тем не менее о недостаточном выявлении больных с ТБ в Таджикистане за предыдущие годы свидетельствуют труды Сироджидиновой У.Ю. и соавторов: так за 1995-2011 годы доля выявленных случаев в Таджикистане колебалась в пределах 20-48%. По мнению данных авторов статистика смертности не отражает реальную действительность из-за неполноценной системой диспансеризации и отсутствием аутопсии по религиозным соображениям. Авторы утверждают, что ситуация изменилась в 2012 году, где доля выявленных по оценкам ВОЗ составила 75%. В своем исследовании противотуберкулёзная служба Республики Таджикистан обнаружила, что в 2009г. у 17% впервые выявленных и 60% повторных случаев отмечалась МЛУ-ТБ [38].

1.2. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью М. tuberculosis: диагностика, распространенность и факторы риска распространения

По данным ВОЗ и наблюдателей «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» [21, 57, 65, 79, 80, 135, 156, 187].

Распространение МЛУ-ТБ угрожает дальнейшему контролю за туберкулёзом в отдельных странах мира, так как 25% смертей от ТБ связана с лекарственной устойчивостью, представляя угрозу для искоренения туберкулёза [30], а также работников здравоохранения и требуя неприемлемо высоких затрат на лечение [143]. МЛУ-ТБ значительно снижает эффективность противотуберкулёзных мероприятий и является барьером к достижению обозначенных Всемирной организацией здравоохранения целевых показателей «ликвидировать туберкулёз к 2035 г.» [24, 30, 135].

Глобальный проект по эпиднадзору за устойчивостью к противотуберкулёжным препаратам был инициирован в 1994 году [199]. с целью систематического и постоянного сбора и оценки данных об устойчивости к противотуберкулёжным препаратам во всем мире и в рамках стандартизированной методологической базы рекомендует использовать два подхода в проведении исследований: (1) непрерывный эпиднадзор, основанный на рутинном проведении тестов на лекарственную чувствительность для большинства больных ТБ с использованием фенотипических и/или генотипических тестов, и (2) периодические обследования репрезентативной выборки больных ТБ легких [201]. Своевременное выявление лекарственной устойчивости имеют важное значение для снижения его глобального бремени [128].

В мае 2014 года, в рамках Всемирной ассамблеи здравоохранения, проводимой в Женеве под эгидой ВОЗ, было одобрено решение, которое безоговорочно выразило поддержку введению новой Глобальной стратегии борьбы с туберкулёзом, задающей амбициозные задачи на период, последующий за 2015 годом. Основная цель данной стратегии, рассчитанной на период с 2015 по 2035 год, заключается в ликвидации эпидемии туберкулёза по всему миру. Это предполагает сокращение уровня смертности, вызванной туберкулёзом, на 95% и снижение количества новых случаев инфекции на 90%. [186].

Оценки показали, что всего в 2015 году во всех странах были зарегистрированы 132120 случаев МЛУ-ТБ, что составляло около 40% от оценочного числа больных (340000 в 2015 г.), если бы исследования лекарственной чувствительности возбудителя ТБ было бы проведено у всех больных туберкулёзом легких, зарегистрированных этом году, и около 23% от оценки числа всех инцидентных случаев туберкулёза с МЛУ-ТБ (580000). Половина этих больных МЛУ-ТБ была зарегистрирована в Индии (28876 больных), ЮАР (19613 случаев) и России (17132 случаев). Наряду с Китаем (9 662 случаев) и Украиной (9397 больных) число больных туберкулёзом с МЛУ в этих странах составляет две трети от общего числа таких больных в мире [9]. В Кыргызской Республике за 2011 уровень МЛУ-ТБ среди больных ТБ легких составлял 26% среди впервые выявленных и 52% у повторно-леченных больных [19, 20]. Распространенность МЛУ-ТБ в Российской Федерации в 2019г. составила 34,2 на 100 000 населения [26].

По данным Engstrom A. и соавторов в странах Центральной Азии среди устойчивых форм *M. tuberculosis* превалируют клинические изоляты линии Beijing, обладающий высоким уровнем вирулентности и трансмиссивности. В Республике Таджикистан среди устойчивых форм *M. tuberculosis* на первом месте стоит изоляты линии Beijing (75%), за которым следуют Haarlem (6.3%), H37Rv-like (5,8%), URAL (5,3%), NEW-1 (4,9%), LAM (2,4%), TUR (0,5%). Распространение 2-х больших кластеров Beijing 94-32 и Beijing 100-32 свидетельствует о сильной трансграничной трансмиссии ТБ с лекарственной в Средней Азии [138]. Высокая распространенность (80%) штаммов Beijing отмечена и в Казахстане [99].

Новые технологии для быстрой диагностики МЛУ-ТБ существенно изменили доступ к своевременной диагностике и адекватному лечению МЛУ-ТБ. В консолидированном руководстве ВОЗ по ТБ диагностические тесты разделены на начальные тесты с определением лекарственной чувствительности (относительно быстрые молекулярные тесты, рекомендуемые для первоначального выявления штаммов МБТ) и последующие

диагностические тесты. Начальные тесты с определением лекарственной чувствительности составляют Xpert MTB/RIF Ultra и Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA), также тесты Truenat MTB, MTB Plus и MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, India) и петлевая изотермическая амплификация (TB-LAMP; Eiken Chemical, Japan). В дополнение к данным тестам рекомендован новый класс NAAT (автоматизированные методами амплификации нуклеиновых кислот средней сложности, которые выявляют не только ТБ с устойчивостью к рифампицину, но и устойчивость к изониазиду), включая Abbott RealTime MTB и MTB RIF/INH (Abbott Laboratories, Abbott Park, USA), анализ BD MAX MDR-TB (Becton, Dickinson and Company, USA), Анализ Hain FluoroType MTBDR (Bruker/Hain Lifescience, Germany) и анализ Roche cobas MTB и MTB-RIF/INH (Hoffmann-La Roche) [212]. Внедрение новых технологий и лекарственных средств способствовало пересмотру определения широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ-ТБ) [192]. С 2021 года в стандартное определение ШЛУ-ТБ введены изменения, впредь ШЛУ-ТБ устанавливается в том случае, если обнаружена устойчивость к рифампицину, любому фторхинолону и одному из препаратов группы А (бедаквилин или линезолид) (приложение 2) [200, 203].

В Республике Таджикистан для быстрой диагностики ТБ и определения чувствительности к рифампицину в качестве базового теста для определения ШЛУ-ТБ внедрен Xpert MTB/RIF тест в качестве основного теста в диагностике и лечении ТБ. Алгоритм диагностики ТБ пересмотрен в 2019 году [35] (Приложение 1). За последние 10 лет страна добилась значительного прогресса в установлении адекватной диагностики лекарственной чувствительности при помощи технологии Xpert®MTB/Rif, в некоторых лабораториях также установлены GenoType MTBDR^{plus} LPA, версия 2.0 (Hain Lifescience, Nehren, Germany) I и II, MGITTM, фенотипические тесты лекарственной чувствительности (фТЛЧ). К 2021 году в стране было установлено 46 аппаратов GeneXpert MTB/Rif в 43 лабораториях страны, позволяющих на раннем этапе диагностики определить чувствительность к рифампицину [29].

В Республике Таджикистан в 2020 году 46 аппаратов Xpert MTB/RIF были установлены и используются в 43 лабораториях страны, что позволило обеспечить доступ к диагностике МЛУ-ТБ для 90% пациентов, увеличился охват культуральными методами диагностики до 80% [36].

Благодаря внедрению индукции мокроты для обследования детского ТБ в стране в 2018г. по сравнению с 2014г. доля больных с МЛУ-ТБ возросла с 4% до 12% среди всех случаев детского ТБ по данным Пирмахмадзода и соавторов [36, 180].

Биологические образцы из города Душанбе до марта 2022 направлялись с соблюдением правил биобезопасности в лабораторию Республиканского центра защиты населения от туберкулёза (РЦЗНТ) или Национальную лабораторию общественного здравоохранения (НЛОЗ), где проводятся молекулярно-генетические исследования (Xpert MTB/RIF, Genotype I и II), при положительном результате которых должно проводится микроскопическое исследование материала. В НЛОЗ также проводится культивирование образцов на жидкие и твердые питательные среды, откуда полученные культуры МБТ направляются в Национальную референс-лабораторию (НРЛ) для проведения фенотипических тестов на лекарственную чувствительность. НРЛ установлена на базе Национального центра туберкулёза, болезней легких и торакальной хирургии (поселок Мачитон, г. Вахдат) и в нем проводятся все доступные в Таджикистане методы лабораторных исследований на ТБ и лекарственную восприимчивость: Xpert MTB/RIF, LPA, микроскопия, посеvy культуры, тест лекарственной чувствительности к препаратам для лечения ТБ первого и второго рядов. На основе рекомендаций ВОЗ для посева образцов в стране используются твердые питательные среды Левенштейна-Йенсена и жидкие среды с использованием индикаторных пробирок для детекции *M.tuberculosis* (MGIT™) в автоматизированной системе MGIT 960 TB System. MGIT тест разработан компанией Becton Dickinson, США и позволяет получить результаты фТЛЧ в течении 2-3 недель, в отличие теста на средах Левенштейна-Йенсена, который становится доступным после второго месяца от момента сбора

образца. Фенотипические анализы лекарственной чувствительности (ТЛЧ) для стрептомицина (Str), офлоксацина (Ofx) и капреомицина (Cm) были доступны до 2017 года. Для пиразинамида (PZA) тест лекарственной чувствительности доступен только для теста на жидких питательных средах с использованием автоматизированной системы MGIT 960 TB System. Определение восприимчивости к левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx), протионамиду (Pto) в стране установлено с 2017 г., для бедаквилина (Bdq), линезолида (Lzd) с 2018 г., для деламанида (Dlm) и клофазамина (Cfz) с 2019 г. Следует учесть, что с 2017 года тестирование лекарственной чувствительности к левофлоксацину проводится одновременно с препаратами первого ряда, не зависимо от наличия устойчивости к противотуберкулёзным средствам 1-го ряда. Внешний контроль качества фенотипического ТЛЧ проводится в супранациональной лаборатории ВОЗ в Гаутинге, Германия [180].

Среди 27 стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ уровень МЛУ разнообразен: к примеру, в Намибии МЛУ МБТ был выявлен у 4,5% (95% ДИ 3,7–5,4) новых и у 7,9% (95% ДИ 6,0–10,1) ранее леченных больных. МЛУ-ТБ был в значительной степени связан с предшествующим лечением (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,3–2,5), но не с ВИЧ-инфекцией, полом, возрастом или другими демографическими факторами [154]. Первое национальное исследование в Ганне показала, что МЛУ была обнаружена у 3,2% (95% ДИ: 1,9–4,9) изолятов МБТ; распространенность МЛУ составила 1,3% (95% ДИ: 0,5–2,6) среди впервые выявленных и 25% (95% ДИ: 13,6–39,6) среди ранее леченных пациентов; МЛУ-ТБ был положительно связан с предшествующим лечением от ТБ (отношение шансов (ОШ) = 5,09, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,75–14,75, p -значение (p)= 0,003) [80]. В Уганде уровень первичной МЛУ-ТБ составил 12% в когорте 2009–2011, снижаясь к 6,7% в когорте 2018–2019 [59, 147]. Уровень МЛУ-ТБ в Мекке составил 1,5% [85]. Доля случаев ТБ, вызванного МЛУ возбудителя среди контингентов больных легочным туберкулёзом в Кыргызской Республике в 2016 году, среди новых случаев

составляет 21,9%, рецидивов – 49,2%, а среди ранее леченных случаев – 64% [48].

Выявление и лечение больных МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан начато с 2002 года [4]. Оценочный уровень распространенности всех новых случаев МЛУ ТБ составил 17% и случаев повторного лечения – 62% в 2012 [26]. Результаты первого национального исследования уровня МЛУ-ТБ показали, что уровень распространённости МЛУ -ТБ среди новых случаев составляет 13% и 54% среди повторных случаев легочного ТБ. Далее в исследование лекарственной чувствительности, проведённое в 2016-2017гг. по всей стране показало, что первичная МЛУ- ТБ составила 19,9%, вторичной 41,1% [26, 36].

Согласно публикациям местных экспертов, в Республике Таджикистан до внедрения стратегии ДОТС (1991-2002) имело место назначение неадекватных схем лечения, связанное с недостатком лекарственных средств, отсутствием полного перечня ПТП, отсутствием стандартных схем лечения, высоким уровнем бедности ТБ больных. В итоге это привело к ухудшению эпидемиологической ситуации относительно МЛУ-ТБ, включая смертности детей с МЛУ-ТБ [4].

По опубликованным данным в Российской Федерации МЛУ-ТБ чаще всего поражает лиц трудоспособного возраста, риск её развития высок у пациентов с историей лишения свободы, лиц низким уровнем дохода, безработных, бездомных и больных, страдающих алкогольной и никотиновой зависимостью. Также выяснено, что влияние таких факторов, как пол и местность проживания пациента, на риск развития МЛУ-ТБ противоречивы [6]. По данным Гельберг и соавторов приоритетное влияние на развитие МЛУ ТБ оказывают нарушения режимов антибактериальной терапии, факторы социальной дезадаптации (нетрудоспособность и безработица) и сопутствующие заболевания [44].

Уровень МЛУ - ТБ у контингента из учреждений Федеральной службы исполнения наказаний Красноярского края Российской Федерации, был в 2 раза выше, чем у гражданских лиц (48,1 % по сравнению с 24,7 %) [21].

По данным А. Коротич и соавторов в Украине распространенность МЛУ-ТБ была существенно ниже чем в городской местности, факторы риска, ассоциированные с МЛУ-ТБ были молодой возраст, ВИЧ-положительный статус, злоупотребление алкоголем, проживание в определенных географических зонах Украины в 2017 году [46]. Литературный обзор, проведенный F. McQuaid и соавторами показал, что в 45 из 55 стран мира шанс развития МЛУ-ТБ у детей не отличается от такового у взрослых, однако в ряде стран СНГ, в частности Грузии, Таджикистане, Казахстане, Литве, Узбекистане, а также в Перу МЛУ-ТБ ассоциируется с возрастом ≥ 15 лет [133].

Результаты проведенных исследований в Киргизской Республике показали, что среди больных мужского пола прервавших лечение по режиму МЛУ-ТБ в 1,4 раза больше, чем женщин. Также выявлена причинно-следственная связь этого показателя с наличием у больных сопутствующих туберкулёзу заболеваний, принадлежностью их к социально незащищенным слоям общества, чрезмерным употреблением алкогольных напитков [43].

В других исследованиях также обнаружена связь МЛУ-ТБ с ВИЧ-инфекцией и историей предыдущего лечения ТБ [124, 126, 150, 215], курением и сахарным диабетом [82], ВИЧ и образом жизни [125], поздним вовлечением к лечению больных с МЛУ-ТБ, трудовой миграцией [89].

Условия жизни, образ жизни (курение, употребление алкоголя и наркотиков), предыдущая история болезни, диабет в анамнезе и инфекция вируса иммунодефицита человека были факторами риска, способствующими более высокой распространенности МЛУ-ТБ в странах Восточной Африки [119, 122, 147].

Сопутствующая патология была в значительной степени связана с множественной лекарственной устойчивостью по сравнению с пациентами, получающими лечение ТБ чувствительному к препаратам, была выявлена в

исследовании, проведенном в Тао и соавторами в провинции Шандонг, КНР среди раннее леченных случаев лёгочного ТБ [150].

В исследовании, проведенном в Душанбе среди вновь зарегистрированных больных туберкулёзом, сочетанной с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), туберкулёз с первичной множественной лекарственной устойчивостью МБТ диагностируется чаще чем среди ВИЧ-отрицательных больных (ОШ=2.3; 95% ДИ 1,1-4,9; $p=0.03$) [5].

1.3. Лечение туберкулёза с множественной устойчивостью возбудителя

Основными целями лечения туберкулёза являются: излечение пациентов, минимизация риска их смерти и инвалидности, и уменьшение передачи МБТ другим лицам [55, 97, 144, 162, 167, 176]. Лечение МЛУ - ТБ по сравнению с туберкулёзом с лекарственной чувствительностью возбудителя (ТБ с ЛЧ МБТ) является менее эффективным, более длительным и сопровождается более выраженными побочными явлениями [18, 97, 110, 114, 139, 150].

За последние 7 лет ВОЗ выпустила множество рекомендаций по лечению ЛУ ТБ [97, 100, 189, 197, 202, 203, 208, 209, 210, 211, 213, 214]. Еще с 2019 года полностью пероральные бедаквилин содержащие режимы рекомендованы более предпочтительно чем режимы содержащие инъекционные препараты [60, 52, 54, 91, 97, 108, 123, 154, 157, 159, 178].

По данным опубликованных работ в Российской Федерации при изучении влияния конкретных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных с разным спектром МЛУ-ТБ, в режимах лечения МЛУ-ТБ обнаружили достоверное положительное влияние на абациллирование включение препаратов бедаквилина (отношение шансов (ОШ) 9,6), линезолида (ОШ 8,1), циклосерина (ОШ 7,9), пипразинамида (ОШ 7,3), моксифлоксацина (ОШ 7,1), этамбутола (ОШ 6,7); единственным лекарственным средством, с которым коррелируется достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования в отобранной когорте был офлоксацин [12]. Частота нежелательных реакций составила 64,8% (95% ДИ

55,9-72,7%) при применении режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2019 г., у МЛУ-ТБ больных в Российской Федерации [3].

ВОЗ рекомендует проводить лечение МЛУ-ТБ больных в амбулаторных условиях, за исключением больных, у которых имеются осложнения ТБ, обнаружена сопутствующая патология и состояния, требующие тщательного контроля. Согласно рекомендации 8.2 Сводного руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулёза от 2019 года непосредственно контролируемое лечение, проводимое обученными лицами (социальные и полевые работники, волонтеры) или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с лечением, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения. ВОЗ также рекомендует проводить контролируемое лечение под видеонаблюдением [211], но из-за ограниченных возможностей до 2022 данный подход в Таджикистане не применялся.

1.3.1. Группирование и выбор лекарственных средств для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

Режим лечения МЛУ-ТБ рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для применения у всех пациентов с туберкулёзом (дети или взрослые), у которых будет диагностирован устойчивый к рифампицину штамм [189]. Прогресс в исследованиях позволил в 2015 году включить новые препараты (бедаквилин и деламамид, а также перепрофилированные препараты (линезолид, клофазимин, карбапенемы (имипенем/циластатин), меропенем, эртапенем) в режим лечения МЛУ-ТБ [93]. При назначении всех этих лекарственных средств рекомендовано учитывать взаимодействия с другими лекарственными препаратами, нежелательные явления, возникающие при использовании этих препаратов [98].

Для подбора схемы индивидуального режима лечения используется группирование лекарственных средств (приложение 3), выбор которых для лечения МЛУ-ТБ базируется на результатах тщательно проведенных

исследований о безопасности и эффективности примененных лекарственных средств (приложение 4).

Последнее сводное руководство ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ было выпущено в июне 2020 на основе новых данных полученных ВОЗ о лечении МЛУ-ТБ через национальные программы по борьбе с ТБ (НПТ), исследователей и технических партнеров публичному запросу ВОЗ на предоставление данных, а 2022 внедрены некоторые поправки в рекомендуемые режимы лечения [189, 203]. В обновленных руководствах предпочтение отдается более краткосрочным и полностью пероральным препаратам, в добавлении к режиму ВРaL (9 месяцев продолжительность лечения) рекомендовано использовать в программных условиях более укороченный вариант ВРaLM (6 мес. лечения), который включает бедаквилин, претоманид, линезолид 600 мг и моксифлоксацин [130]. Настоятельно рекомендуется обеспечить доступ к тестированию лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к фторхинолонам, для определения возможности включения пациента к получению коротких режимов лечения МЛУ-ТБ, либо подбора лекарственных средств для вовлечения больного в длительный режим лечения МЛУ-ТБ. Для этой цели в Таджикистане используется метод LPA GenoType MTBDRsl как для тестирования образцов мокроты (прямое тестирование) и изолятов культуры комплекса *M. tuberculosis* (косвенное тестирование) как у детей, так и у взрослых согласно рекомендациям ВОЗ [189]. К сожалению, имеются свидетельства об задержках в вовлечении больного к лечению, связанных с ожиданием результатов ТЛЧ, что также усугубляет эпидемическую ситуацию по отношению к МЛУ-ТБ [диссертант].

Диспансерное наблюдение всех больных с лекарственно-устойчивым активным ТБ ведется в группе 1«в» согласно пересмотренным руководствам по управлению туберкулёза [35], доступ к бумажной форме которых необходим для правильного ведения больных.

1.3.2. Режимы лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и их эффективность

В Республике Таджикистан до 2015 года режим лечения МЛУ- ТБ, который охватывает и пре-ШЛУ, ШЛУ -ТБ включал стандартный режим (СРЛ) и индивидуальный режим (ИРЛ). В апреле 2015 года Республиканский центр защиты населения от туберкулёза одобрил добавление бедаквилина и деламанила в ИРЛ ШЛУ ТБ, внедрение которых начато со второй половины 2015 года в пилотных районах начался [36].

С начала 2017 года был внедрен краткосрочный режим лечения (КРЛ) с инъекционными лекарственными средствами для лечения МЛУ-ТБ и был доступен в дополнение к существующему ИРЛ [36]. Третье пересмотренное издание руководства по ведению лекарственно-устойчивых случаев туберкулёза в Республике Таджикистан было утверждено в мае 2019. В 2020 году в рамках клинических испытаний введены новые полностью пероральные бедаквилин-содержащие режимы лечения ТБ с МЛУ МБТ в виде модифицированного краткосрочного режима лечения и ВРaL (бедаквилин, претоманид, линезолид), показавшие лучшую эффективность по сравнению с существующими режимами [22, 52, 91, 109, 189, 209, 202, 208]. Мониторинг нежелательных явлений от приема противотуберкулёзных препаратов является важным звеном лечения [184].

Согласно рекомендациям ВОЗ выбор режима лечения зависит от результатов тестов на лекарственную чувствительность, клинических проявлений (ТБ лёгких без распада, наличие милиарного ТБ или ТБ менингита, ТБ у детей в зависимости от локализации), эпидемиологических данных (наличие контакта с больным ТБ в зависимости от лекарственной чувствительности или устойчивости, история предшествующего лечения), тяжести состояния больного, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний. Лечение больному ТБ назначается консилиумом врачей: для пациентов с МЛУ-ТБ на базе Республиканского центра защиты населения от ТБ. Пациенты либо получают амбулаторное лечение, либо направляются на

стационарное лечение. Лечение пациентов в амбулаторных условиях ведется со стороны фтизиатров в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП)-городских центрах здоровья (ГЦЗ). Взрослые больные с выраженным бактериовыделением, а также больные с осложненным течением ТБ направляются на стационарное лечение в Национальный центр болезней легких, туберкулёза и торакальной хирургии; лечение детей, нуждающихся в госпитализации, осуществляется на базе детской туберкулёзной больницы. Критерии госпитализации зависят от клинического, бактериологического или социального статуса. Основные критерии вовлечения в стационарную помощь включают, но не ограничены следующими: осложненные формы туберкулёза вследствие проявления болезни или сопутствующих заболеваний/состояний, которые требуют наблюдения в условиях госпитализации (дыхательная недостаточность, состояния, требующие хирургического вмешательства, такие как кровотечение, пневмоторакс и плеврит); тяжелые формы заболеваний, включая заболевания с тяжелыми клиническими проявлениями сопутствующих заболеваний, требующих госпитализации; состояния, связанные с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, которые усугубились туберкулёзом и не поддаются лечению в амбулаторных условиях (заболевание печени, почечная недостаточность и неконтролируемый диабет); опасные для жизни серьезные медицинские события, вызванные побочным действием противотуберкулёзных препаратов (например, опасные для жизни аритмии, психоз, почечная недостаточность и потеря слуха) [35]. Режим лечения МЛУ-ТБ назначается в соответствии с Национальными руководствами [36], относительно новые режимы лечения МЛУ-ТБ (BPa1 -бедаквилин, претоманид, линозолид-содержащий режим, модифицированный полностью пероральный режим лечения МЛУ-ТБ) внедрены в рамках исследований в 2020 году, заменив краткосрочный режим лечения, содержащий инъекционные препараты.

Для больных с лабораторно-подтвержденным туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулёзом (в данном случае и по рекомендациям ВОЗ получают лечение по

режиму МЛУ-ТБ) и исключенной устойчивостью к фторхинолонам, не получавших лечение используемыми в данном режиме противотуберкулёзными препаратами второго ряда в течение более чем 1 месяца, рекомендуется короткий полностью пероральный бедаквилин содержащий режим, продолжительностью 9–12 месяцев [189, 202].

Для МЛУ-ТБ больных, находящихся на длительном режиме лечения, ВОЗ рекомендует включить в режим лечения все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулёзных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами в случае прекращения приема бедаквилина. На основании рекомендаций ВОЗ, если для лечения больных МЛУ-ТБ используются только один или два препарата группы А, то в режим лечения добавляются оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, то в таком случае режим лечения дополняется лекарственными средствами из группы С [189, 202].

По данным Республиканского центра защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан в когортах 2014-2016 годов успешность лечения лекарственно-чувствительного ТБ среди новых случаев колебалась в пределах 91%, умерли в данных когортах 4-5% больных; в то же время успешность лечения ТБ, устойчивого к противотуберкулёзным препаратам колебалось от 50 до 65%, доля умерших 17-21% [29]. В 2011г. эффективность лечения МЛУ-ТБ в Таджикистане составляла 64%, в то время как в Российской Федерации этот показатель составлял 37%, в Казахстане 74%, в Кыргызстане 56 %, в Узбекистане 53%, а по всему миру 47,5% [41].

Внедрение новых и перепрофилированных лекарственных средств для лечения больных с МЛУ -ТБ значительно способствовало улучшению эффективности лечения МЛУ-ТБ [112] и сокращению её продолжительности [75]. Режим лечения ВРaL показал лучшую эффективность лечения по сравнению с индивидуально-подобранным режимом лечения [140].

Бедаквилин содержащие режимы показали свою эффективность во многих странах, включая в лечении МЛУ/ШЛУ -ТБ у групп риска [107, 121]. Отмечена лучшая переносимость используемых режимов в Российской Федерации: серьезные нежелательные побочные реакции отмечены только у 27,6% пациентов [49].

В Республике Таджикистан в отобранный для исследования период (2017-2021гг.) применялись шесть режимов лечения МЛУ-ТБ (таблица 1.1). Все режимы прописываются по строго прописанным критериям включения пациентов.

Таблица 1.1. Режимы лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, когорты 2017-2021 годов.

№	Наименование режима лечения	Состав	Примечание
1	Длительный режим лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ	18 (36) *Cm (Am)- Lfx/Mfx-Pto-Cs-Pas-Lzd-Cfz (с/без Bdq/Dlm)	Не применяется с 2020г.
2	Полностью пероральный длительный режим	18 Bdq (6m) -Lfx (Mfx)-Lzd-Cfz	Внедрен с 2020г.
3	Краткосрочный режим лечения	4 (6) Mfx - Am(Cm)- Cfz-Pto-Z-E-Hh / 5Mfx-Cfz--Z-E	Не применяется с 2020г.
4	Короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин	4-6 Bdq (6m)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E	
5	Короткий модифицированный режим лечения	Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (39недель) Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Dlm (39недель)	Внедрен с 2020г.

6	Короткий полностью пероральный бедаквилин, претоманид, линезолид содержащий режим	6-9 Bdq-Pa-Lzd	Внедрен с 2020г.
---	---	----------------	------------------

*ШЛУ-ТБ длительность 20-36 месяцев, МЛУ-ТБ 18-24 месяцев; Lfx - левофлоксацин, Mfx -моксифлоксацину, Pto -протионамид, Bdq -бедаквилина, Lzd линезолид, Dlm – деламанид, Cfz -клофазамин, Pa- претоманид, ZEH HhEtoPto.

Источник информации: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339992>

1.3.3. Факторы, связанные с неблагоприятным исходом лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

Многолетние наблюдения показали, что эффективность лечения МЛУ-ТБ ниже, чем ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя. Одним из эффективных подходов к увеличению пропорции успешного лечения МЛУ ТБ является определение ключевых групп риска неэффективного лечения, и факторов, ассоциированных с ним. Во многих исследованиях была обнаружена ассоциация с ВИЧ и неблагоприятного исхода лечения МЛУ-ТБ [73, 77, 120, 127, 160, 178], наличие ВИЧ и недостаточности питания [72], старший возраст и анемия [153, 127]. Также обнаружена связь неэффективного лечения с историей предшествующего лечения, недоеданием [178], потреблением алкоголя [45]. Большинство исследований обнаружили высокую успешность лечения МЛУ-ТБ у детей [180].

Имеются множество исследований, направленных на изучение влияния разных режимов лечения МЛУ-ТБ на её исход, в частности, в Кыргызской Республике среди вовлеченных в краткосрочные режимы лечения МЛУ ТБ по режиму 4-6 CmMfxPtoCfzZEN/5 MfxPtoCfzZE эффективность лечения составила 74% [16].

В Республике Беларусь также продемонстрирован высокий уровень терапевтической эффективности в когорте получавших новые и перепрофилированные противотуберкулёзные лекарственные средства [32].

Эффективность лечения схемами с применением бедаквилина достигнута у 82,6% больных, схемами без бедаквилина – в 65,2% среди больных, которые полностью завершили лечение в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» до июля 2018 г. [47]. Эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции низкая – эффективный курс достигнут только у 7,3% больных [11].

По данным Саенко и соавторов в качестве факторов, связанных со смертельным исходом лечения МЛУ-ТБ у больных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и связаны отсутствие места жительства, наличие зависимости от алкоголя или наркотиков, прерывание предшествующего курса противотуберкулёзной химиотерапии в анамнезе, низкий индекс массы тела, наличие анемии, малое число CD4 Т-лимфоцитов при числе менее 100 кл/мкл [37].

Brett D. Edward и соавторы получили высокую успешность (96%) лечения ТБ с МЛУ МБТ в Канаде, что вероятно связано с индивидуализацией терапии, частым применением препаратов с высокой эффективностью, интенсивной поддерживающей терапией и ранней конверсией мокроты, менеджменту побочных реакций [148].

При поиске опубликованных статей в PubMed, Google Scholar, e-Librirary за последнее десятилетие по МЛУ-ТБ в Таджикистане было обнаружено исследование М. Махмудовой и соавторов для 601 пациентов с бактериологическим подтверждением в возрасте ≥ 18 лет с МЛУ-ТБ, получающих лечение в когортах 2012-2013гг. в гражданском секторе. Исследование было проведено в 48 административных территориях с количеством случаев МЛУ-ТБ ≥ 10 . В данном исследовании доля новых случаев составила менее 1/3. Исследование также обнаружило, что в 82% картах было отмечено хотя бы одна запись о нежелательных побочных реакциях, связанных с приемом противотуберкулёзных препаратов второго ряда. Средняя

продолжительность лечения для пациентов с успешным результатом в этой когорте составила 22 месяцев (межквартильный диапазон 20-24), для больных с неэффективным результатом лечения 24 месяцев (межквартильный диапазон 16-29), для пациентов со смертельным исходом 6 месяцев (межквартильный диапазон 2-12), у потерянных для последующего наблюдения 9 месяцев (межквартильный диапазон 4-15 месяцев). Средние задержки в вовлечении к лечению с момента лабораторного подтверждения составили от двух до восьми недель в зависимости от метода диагностики (Cepheid's Xpert MTB/RIF тест-2 недели, GenoType MTBDRplus-3 недели, фенотипическое ТЛЧ-8 недель). Исследование показало, доля безуспешного лечения составила 32% (189 случаев): у 7% (40) пациентов было отмечено неэффективное лечение, 10% были потеряны для последующего наблюдения, 15% (89) умерли. Неэффективность лечения была связана с ТБ с преширокой лекарственной устойчивостью или широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ/ШЛУ) МБТ. Единственный фактор, связанный с потерей для последующего наблюдения, было отмечено смена места жительства (сОШ 4,61; 95%ДИ 2,41-8,8). Смерть пациентов была ассоциирована с возрастом 45 лет и старше по сравнению с возрастом 25 лет (скорректированное отношение шансов (сОШ) 3,47; 95%ДИ 1,68-7,19) [152].

Исследование, проведенное Пирмахмадзода и соавторами в Душанбе среди детей до 18 лет, включало 60 детей больных МЛУ/ШЛУ -ТБ, где среднее время конверсии культуры составило 66 дней [IQR:31-103; диапазон: 2-232], у детей с исходом лечения (N = 58) 93% имели благоприятный исход получая лечение по новым и адаптированным схемам лечения МЛУ-ТБ, четыре ребенка (7%) с неблагоприятными исходами лечения, все девочки 15-17 лет, получали стандартное (РУ/МЛУ-ТБ) лечение в период 2013-2015 гг.; благоприятные исходы в зависимости от типа МЛУ-ТБ зафиксированы у 91%, 90% и 100% пациентов с МЛУ-ТБ, пре-ШЛУ -ТБ и ШЛУ-ТБ соответственно [180].

В г. Душанбе вероятность успешного лечения у ВИЧ-отрицательных больных туберкулёзом выше чем у ВИЧ-положительных больных как и в

когорте получавших лечение по поводу лекарственно-чувствительного туберкулёза (ОШ -4.7, 95%ДИ 3,1-7,4, $p<0,000$), так и в когорте пациентов, получавших лечение по поводу лекарственно-устойчивого туберкулёза (ОШ =2.5; 95% ДИ 1,1-75,7, $p=0,03$) [5].

Диссертационная работа Махмудовой П.У. была посвящена литературному обзору изучению частоты МЛУ-ТБ у больных с ТБ лёгких в Республике Таджикистан на основе данных страновых исследований, а также изучению эффективности лечения МЛУ ТБ в зависимости от подобранных режимов лечения МЛУ-ТБ больных в городах Душанбе, Вахдат, Гиссар и районе Рудаки Республики Таджикистан за 2014-2017 годы и показало, что проведение краткосрочного курса химиотерапии является эффективным [25].

По данным Салихова и соавторов в Республике Таджикистан когорте больных с МЛУ-ТБ 2009-2019 гг., трудовые мигранты составили 20,2% случаев, в 15,8% пребывающие в пенитенциарных учреждениях, 43,6% – больные не имеющих постоянного места работы [38].

Согласно данным Бобоходжаева и соавторов результаты успешного лечения ЛУ-ТБ в 2018–2020 годы повысились с 72,5% до 80,6%, что является отражением использования новых и перепрофилированных противотуберкулёзных препаратов в разных схемах лечения [17].

1.3.4. Инновации и имплементационные исследования в профилактике и контроле туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

«Интенсивные исследования и инновации» являются третьим столпом Стратегии по ликвидации туберкулёза. Интенсивные исследования и инновации включают в себя исследования и разработку недорогих и доступных экспресс-тестов по месту оказания медицинской помощи связанной с ТБ инфекцией и заболеванием; краткосрочные, безопасные и эффективные методы лечения ТБ, включая МЛУ-ТБ; внедрение противотуберкулёзной вакцины эффективной как до, так и после заражения; и инновационные стратегии воздействия на более широкие факторы ТБ, такие как бедность, недоедание,

ВИЧ-инфекция, курение и диабет [175]. Внедрение теста Xpert MTB/RIF, имеющего специфичность более 98% и чувствительность более 60% для микроскопически отрицательных мазков мокроты существенно повлиял на сокращение периода диагностики ТБ с МЛУ МБТ во многих странах [101, 212].

В исследовании, проведенном Самойловой А.Г. и соавторами среди пациентов, поступивших на лечение в клинику Центрального научно-исследовательского института туберкулёза за 2012-2013гг., использование теста GeneXpert MTB/RIF значительно сократило число случаев коррекции химиотерапии или перехода на другой режим, а недостаточное выявление устойчивости МБТ к рифампицину при использовании теста Xpert MTB/RIF по сравнению с методом Bactec MGIT 960 составило всего 1,5% (95% ДИ 0,42-5,44%) [13].

Важность внедрения методов социальной поддержки в виде продуктовых наборов наряду с быстрым определением лекарственной устойчивости к рифампицину на установке Xpert MTB/RIF подчеркнуто в исследовании проведенном Маркеловым Ю. М., Лесонен А. С. исследование проведено на территории Республики Карелия с 2008 по 2017 годы и показало, что данная инновация привела к повышению эффективности лечения – с 37,2% (2013 г.) до 58% (2014 г.), снижением доли больных, потерянных для последующего наблюдения и существенным снижением доли смертельных исходов лечения [23].

Исследование, проведенное Гусейналиевой в двух районах г. Баку с уровнем заболеваемости туберкулёзом ≤ 30 показало, что применение метода GeneXpert MBT/Rif способствовало увеличению заболеваемости МЛУ-ТБ в 1,5 раза, вследствие усиления санитарного просвещения медицинского персонала и населения, улучшения выявления ключевых групп населения по отношению к туберкулёзу, улучшена лабораторная диагностика микобактерий туберкулёза [14].

В 2008 году ВОЗ рекомендовал использование анализа линейных зондов (LPA) не только для быстрой диагностики ТБ, но выявления устойчивости к

рифампицину и изониазиду при помощи тестов GenoType MTBDRplus. Тесты для определения чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда при помощи GenoType MTBDRsl, а также автоматизированные тесты амплификации нуклеиновых кислот низкой сложности для обнаружения устойчивости к изониазиду, фторхинолонам, этионамиду и амикацину (первый в своем классе: Xpert MTB/XDR, производства Cepheid, USA и обратный тест высокой сложности гибридизационный тест амплификации нуклеиновых кислот для выявления устойчивости к пиразинамиду при помощи Genoscholar PZA-TB II, производства NIPRO Corporation, Japan [212] ускорили возможность подбора подходящего режима лечения МЛУ-ТБ [33], что значительно сокращает период задержек как в диагностике, так и в подборе соответствующих МЛУ-ТБ схем лечения. Внедрены новые-более чувствительные тесты для выявления ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией: тест липоарабиноманнана на основе биомаркеров (LF-LAM) (Alere Definite TB LAM Ag, США) рекомендован ВОЗ для определения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Положительный результат LF-LAM считается бактериологическим подтверждением ТБ у этих пациентов [211]. Поиск новых методов диагностики ТБ у пациентов с ВИЧ -инфекцией основывался на том, что проявления туберкулёзной инфекции у них на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отсутствуют, а вероятность обнаружения микобактерий туберкулёза в диагностическом материале значительно снижается при применении кожной пробы с туберкулёзным рекомбинантным аллергеном и лабораторным тестам QuantiFERON-TB GoldIn-Tube, T-SPOT TB [15].

Имплементационное исследование (ИИ) относительно новая область, направленная на изучение методов, способствующих внедрению научно-обоснованных практик и результатов исследований в повседневную практику с целью повышения качества и эффективности медицинской помощи [105], которое показало эффективность внедрения мер профилактики и контроля ТБ во многих странах [64, 102, 106]. Одним из подходов для внедрения и оценки вмешательств является подход RE-AIM. Параметры RE-AIM включают в себя

охват (R), эффективность (E), адаптация (A), внедрение (I) и обслуживание (M) [142].

В доступности противотуберкулёзных услуг принесли существенное изменение применение оперативных исследований, а также вовлечение общественных инициатив и неправительственных организаций (НПО) в улучшении лечения ТБ в странах с низко- средним уровнем дохода, в которых наблюдается высокая заболеваемость ТБ [84].

В Республике Таджикистан первый аппарат GeneXpert, позволяющий за 2 часа с момента начала тестирования определить одновременно наличие ТБ и чувствительности к рифампицину был установлен в 2011 году при поддержке гранта Глобального Фонда по борьбе с СПИД, ТБ и малярии, что стало первым шагом для расширения ранней диагностики МЛУ ТБ. В 2014 году в различных труднодоступных регионах страны были установлены еще 11 аппаратов GeneXpert. Соотношение эффективности диагностики ТБ при помощи микроскопии мазков и Xpert MTB Rif в 2013 году составило 8% против 29% [1]. К 2021 году число GeneXpert MTB Rif аппаратов для своевременной диагностики ТБ достигло 46 единиц, что способствовало расширению доступности адекватному тестированию МЛУ-ТБ [29].

Другим фактором, способствующим улучшению доступа населения страны к диагностике и лечению, стало внедрение в двух пилотных районах стратегии Всемирной организации здравоохранения DOTS сначала при поддержке USAID (2002-2004), расширение которого было поддержано со стороны Глобального фонда по борьбе со СПИД, туберкулёзом и малярией. За 2004 по 2007 годы внедрение стратегии DOTS покрыло всю страну [163].

За период апрель 2013 по декабрь 2015 году командой РЦЗНТ был реализован проект по скринингу ТБ в г. Душанбе на основе заполнения опросника на мобильных телефонах на уровне ПМСП, финансируемый TB/REACH Stop TB Partnership: в течение одного года были обучены работники ТБ службы и медработники ПМСП, опрошено более 870 000 человек, в результате чего выявлено 10 296 предполагаемых случаев. Дальнейшее

обследование при помощи рентгенологического обследования органов грудной клетки, микроскопии мазков и тестирование при помощи Xpert технологии выявлено 1975 случаев всех форм ТБ [56, 196].

В Таджикистане в рамках проекта, профинансированного ТВ REACH инициативой Stop TB Partnership, для активного выявления больных с ТБ было обследовано 849 215 пациентов среди посещающих 56 поликлиник, 22 078 пациентов центра предварительного заключения и 1 066 пациентов с сахарным диабетом эндокринологического центра. Скрининг ТБ включал выявление симптомов с использованием анкет, установленного на мобильном телефоне, за которым следовала рентгенография и бактериологическое тестирование с использованием микроскопии мазка и Xpert [161].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения целей и задач исследования выбран смешанный дизайн исследования, включающий количественные исследования (кросс-секционный метод, когортный метод) с качественным (оценочно-описательное имплементационное исследование согласно подходу RE-AIM) среди пациентов всех возрастов, зарегистрированных в период 2017-2021 (до и в период пандемии COVID - 19). Исследование проведено в г. Душанбе - самом крупном административном центре Республики Таджикистан. По данным статистических сборников Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан заболеваемость и распространенность ТБ в городе Душанбе за 2016-2020гг. были выше показателей по стране (таблицы 2.1 и 2.2) (заболеваемость: 162,7; 200,5; 150; 154,3; 115,7, распространенность: 130,8; 141,7; 125,4; 127,6; 113,8 соответственно).

Таблица 2.1. Заболеваемость населения регионов Республики Таджикистан туберкулёзом на период 2005-2010-2015-2020гг.*

	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Душанбе	112,7	92,1	70,5	68,6	73	68,2	70,4	48
РРП	53,8	68,4	63,6	59,3	59,2	58,7	60,6	42
Согдийская область	42,3	48,2	74,5	40,1	39,2	36,9	37,6	26,6
Хатлон	103,6	103	76,1	71,9	71,3	65,4	60,9	45,8
ГБАО	79,7	126,7	67,1	112,6	125,2	93,7	103,1	60,8
Республика	74,4	78,5	71,9	60,4	60,6	56,5	56	39,9

*Источник: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023;(2):105-112. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>

Таблица 2.2. Распространенность туберкулёза среди населения регионов Республики Таджикистан на период 2005-2010-2015-2020гг.*

	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Душанбе	386,9	226,4	158,5	162,7	200,5	150	154,3	115,7
РРП	142,7	157,4	129,3	125,9	131,6	131,8	119,8	110,7

Согдийская область	187,1	111,8	74,7	84,3	107,2	81,3	106	105,2
Хатлон	316,7	240,4	165,5	155,1	152,2	142,2	136,3	117,9
ГБАО	139,8	245,1	232,6	254,6	269	250,8	229,1	179,9
Республика	240,4	182,3	131,5	130,8	141,7	125,4	127,6	113,8

*Источник: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023;(2):105-112. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>

Показатели эффективности лечения больных с легочным ТБ за 2015-2019 годы в г. Душанбе не только ниже республиканских показателей (таблица 2.3), но и ниже показателей по регионам страны*.

Таблица 2.3. Показатели эффективности лечения больных с легочным ТБ на разрезе регионов Республики Таджикистан на период 2015-2019гг.*

	2015	2016	2017	2018	2019
Душанбе	88,1	85,5	86,7	86	88,9
РРП	88,5	88	92	87,6	93,6
Согдийская область	86,4	87	89	88,7	90,7
Хатлон	91,1	92,7	91,9	89,9	90,7
ГБАО	97,9	89,8	93,8	93,6	96,4
По республике	89,4	89,8	90,9	89,1	91,3

*Источник: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023;(2):105-112. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>

По данным Городского центра защиты населения от туберкулёза в г. Душанбе доля МЛУ-ТБ среди новых случаев в когортах 2019 и 2020 годов составила 13%, а среди повторных случаев варьировала от 36% до 25%. Отдельного исследования касающегося уровня МЛУ-ТБ, а также изучающего факторов, влияющих на заболеваемость МЛУ-ТБ, факторов, связанных с неблагоприятным исходом лечения МЛУ-ТБ в г. Душанбе за последние 10 лет не проведено.

Для изучения частоты и структуры первичной и вторичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и факторов риска МЛУ-ТБ использовано ретроспективное когортное исследование, включающие всех пациентов с ТБ лёгких, имеющих результат ТЛЧ к ПТП 1 ряда и зарегистрированных в период 2018-2021гг. (646 больных): 559 впервые выявленные и 87 ранее леченные больные, которые были разделены группы: 1-ая состояла из 362 больных, которые зарегистрированы в период до пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и 2-ая включала 284 больных, зарегистрированных в период пандемии COVID-19 (2020-2021гг.).

Для описания и сравнения демографических и клинико-эпидемиологических характеристик больных МЛУ-ТБ отобраны 447 больных, у которых диагноз подтвержден любым лабораторным методом определения лекарственной чувствительности, а также установлен клинически по контакту с больным в семье. Для изучения факторов, влияющих на исход лечения в стратификации режима лечения использовано когортное исследование среди больных, зарегистрированных для получения лечения в период 2017-2021гг. выбраны 431 зарегистрированных для получения лечения по режиму МЛУ-ТБ пациентов. В зависимости от периода регистрации больные разделены на две группы: группа 1 - до пандемии COVID-19 (2017-2019гг.) включала 278 больных с МЛУ-ТБ; группа 2 состояла из 153 больных, зарегистрированных для получения лечения в период пандемии (2020-2021гг.).

Для оценки результативности имплементационного исследования использованы кросс-секционный метод исследования.

Источником данных являются списки больных туберкулёзом ГУ ГЦЗНТ, журналы регистрации пациентов ТБ (ТБ03) и ТБ с ЛУ (ТБ03у) городских центров здоровья №№1-15, результаты лабораторных тестов на лекарственную чувствительность Национальной референс лаборатории (НРЛ), данные OPEN-MRS- национального электронного регистра больных ТБ, извещение о больном ТБ, карты больных МЛУ-ТБ. Выбор источника информации основывается на том, что в городе Душанбе услуги по профилактике, диагностике и лечению

туберкулёза осуществляется Городским центром защиты населения от ТБ г. Душанбе -специализированным противотуберкулёзными учреждениями, который обеспечивает реализацию Национальной программы под руководством Управления здравоохранения г. Душанбе в координации с 15 учреждениями первичной медико-санитарной помощью (ПМСП) города. Во всех 15 центрах здоровья открыты кабинеты для непосредственно-контролируемого лечения. В городе Душанбе также функционирует детская туберкулёзная больница, где проводится лечение больных.

В данное исследование не включены лица, находящиеся под следствием и заключенные под стражу на момент получения лечения, так как в ГЦЗНТ они не регистрируются; пациенты, умершие на момент постановки диагноза, не включаются в систему регистрации ТБ, а также не получивших лечение МЛУ-ТБ.

Лабораторная диагностика ТБ выполнена в соответствии с алгоритмом диагностики ТБ (приложение 1). Биологические образцы из города Душанбе до марта 2022 направлялись с соблюдением правил биобезопасности в лабораторию Республиканского центра защиты населения от туберкулёза (РЦЗНТ) или Национальную лабораторию общественного здравоохранения (НЛОЗ), где проводятся молекулярно-генетические исследования (Xpert MTB/RIF, Genotype I и II), при положительном результате которых должно проводится микроскопическое исследование материала. В НЛОЗ также осуществлялось культивирование образцов на жидких и твердых питательных средах. Далее образцы направлялись в Национальную референс-лабораторию (НРЛ) для проведения тестов на лекарственную чувствительность. НРЛ установлена на базе Национального центра туберкулёза, болезней легких и торакальной хирургии, в нем проводятся все методы исследований: Xpert MTB/RIF, LPA, микроскопия, посевы культуры, ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда. Внешний контроль качества ТЛЧ проводится супранациональной референс лабораторией (Гаутинг, Германия).

Из переменной «занятость» исключены неорганизованные дети, учащиеся образовательных учреждений, пенсионеры и инвалиды.

Источником рабочих определений являются рекомендации ВОЗ, приведенные в приложении 2. Также использованы «Руководство по ведению случаев лекарственно-чувствительного туберкулёза в Республике Таджикистан» и «Руководства по ведению лекарственно-устойчивых случаев туберкулёза».

Определение МЛУ-ТБ установлено согласно рекомендациям Всемирной организацией здравоохранения как «устойчивость минимум к изониазиду и рифампицину», а также больных, которые согласно рекомендациям ВОЗ, были включены в режим лечения МЛУ как по устойчивости к рифампицину, так и по предшествующему контакту с больным МЛУ-ТБ в семье. МЛУ-ТБ включает в себя также ТБ с широкой лекарственной устойчивостью. До января 2021 года применялось следующее определение ШЛУ: «ТБ, устойчивый к любому фторхинолону и по меньшей мере к одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицин, канамицин и амикацин) в дополнение к множественной лекарственной устойчивости». ШЛУ-ТБ устанавливается в случае обнаружения устойчивости к рифампицину, любому фторхинолону и одному из препаратов группы А (бедаквилин или линезолид) (приложение 2). Эффективное лечение (успешное) включало больных с результатом лечения «излечен» и «лечение завершено», критерии которых описаны в руководстве ВОЗ. Неэффективное (безуспешное) лечение в данной работе объединяло результаты лечения «смерть», не зависимо от причины, а также «безуспешное лечение» и установленный исход лечения «потеря для последующего наблюдения». Эффективность лечения высчитывалась как доля больных с результатом «излечен» и «лечение завершено» среди всех больных, получающих лечение по режиму МЛУ-ТБ.

Группы риска ТБ согласно эпидемиологическому надзору в г.Душанбе включают мигрантов, лиц, не имеющих определенного места жительства, наркопотребителей, потребителей алкоголя, безработных, ранее лишенных

свободы, больных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-инфекцией, больных с сахарным диабетом и гепатитом С, медицинских работников, лиц, контактных с больными туберкулёзом в рамках семьи.

Следующие режимы лечения были использованы для лечения больных МЛУ-ТБ в городе Душанбе за период 2017-2021гг:

- индивидуальный (длительный) режим лечения МЛУ-ТБ, включающий левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), пипразинамид (Z), ПАСК (PAS), а также инъекционные лекарственные средства - капреомицин (Cm) или амикацин (Am), продолжительностью лечения 18-36 месяцев;

- полностью пероральный длительный режим лечения, включающий левофлоксацин или моксифлоксацин, линезолид, клофазимин продолжительностью 18 месяцев (18 Bdq (6m) -Lfx/Mxf-Lzd-Cfz);

- краткосрочный режим лечения, включающий моксифлоксацин (Mfx), клофазимин (Cfz) протионамид (Pto), пипразинамид (Z), этамбутол (E), и изониазид в высоких дозах (Нвд), а также инъекционные лекарственные средства - каприомицин (Cm) или амикацин (Am), продолжительностью лечения 9-11 месяцев (4 (6) Mfx - Am(Cm)- Cfz-Pto-Z-E-Hh / 5Mfx-Cfz-Z-E);

- короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин (4-6 Bdq (6m)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E);

- короткий модифицированный режим лечения Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (39недель);

- БраL -короткий полностью пероральный бедаквилин, претоманид, линезолид содержащий режим или (6-9 Bdq-Pa-Lzd). Часть этих режимов описаны в работе Бобоходжаева и соавторов.

Эффективность лечения высчитывалась как доля больных с результатом «излечен» и «лечение завершено среди всех больных, получающих лечение по режиму МЛУ-ТБ. В зависимости от периода регистрации больные разделены на две группы: группа 1 - до пандемии COVID-19 (2017-2019гг.), группа 2 в период пандемии (2020-2021гг.).

Эффективность лечения МЛУ-ТБ изучалась в зависимости от пола, возраста, локализации ТБ процесса, истории лечения, контакта в семье, сопутствующих состояний и образа жизни, работы, индекса массы тела, места жительства, спектра устойчивости, режима лечения.

В данной работе в термин «сопутствующие заболевания» включены: ишемическая болезнь сердца, артериальные гипертензии, гипертоническая болезнь 1-3 степени, анемия, пневмонии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и бронхов; информация о них собрана из формы «Извещение о больном ТБ». Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле Кетле для больных 18 лет и старше.

Термин «задержка со стороны системы здравоохранения» означает время между первым обращением в противотуберкулёзное учреждение и началом противотуберкулёзного лечения для больных с бактериовыделением, в данном исследовании составляет более 7 дней.

Полученные данные дополнены и перепроверены путем сравнения с журналом регистрации больных МЛУ ТБ (ТБ03у), извещением о больном ТБ (089/у), картой лечения пациента (ТБ01У), картой пациента. Результаты лабораторного тестирования на лекарственную чувствительность сверялись с данными Национальной референс лаборатории.

Возрастные группы были разделены на: дети, включающее больных до 18 лет; молодой возраст: 18-44 лет; средний возраст: в данном исследовании 45-64 лет; пожилой возраст: 65 и старше.

При разработке протокола исследования учтены требования Всемирной организации по этике профилактики, помощи и контроля туберкулёза (WHO, 2010), рекомендации консилиума международной организации по медицинским исследованиям. Протокол исследования утвержден на заседании №4 Учёного Совета ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины» от 26.05.2022 г. Протокол имплементационного исследования, в ходе которого были собраны материалы был одобрен

Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан от 17.05.2021, № 11.6-26. Электронные данные предусмотрено хранить в защищенном паролем компьютере с доступом только для основных исследователей. После завершения анализа данных, и перепроверки результатов, все бумажные источники информации (извещение, карта пациента, карта лечения пациента, журналы) переданы обратно в архив РЦЗНТ и ГЦЗНТ.

Для ввода и анализа данных использована программа Epi InfoTM версия 7.2.4, разработанная Центрами по контролю заболеваний США (CDC). Статистическая обработка полученных результатов исследования произведен стандартными методами, включая анализ мер связи, с помощью статистических пакетов программ Statistic 6.0, Epi Info, версия 7,2. Непрерывные переменные (возраст, продолжительность лечения) представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, а m - стандартное отклонение среднего значения.

Для измерения ассоциации между воздействием (факторы) и исходами (МЛУ-ТБ, неэффективное лечение МЛУ-ТБ) использованы отношение рисков (ОР), отношение шансов (ОШ), скорректированное отношение шансов (сОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ), p -значение (p -value). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 . Соотношение шансов и соотношение рисков равное 1 указывают на отсутствие ассоциации, менее 1 на защитное воздействие фактора, более 1 на вредное влияние фактора. Значение $p < 0,05$ указывает на то, что вероятность того, что наблюдаемая ассоциация между воздействием и исходом была случайной составляет менее 5% и данный фактор значимо связано с исходом. Учитывая, что p -значение не позволяет делать какие-либо прямые заявления о направлении относительного риска между группами сравнения, а также изучаемыми факторами, наряду с ним использовались доверительные интервалы, указывающие направление изучаемого эффекта. Доверительный интервал содержащий относительный риск или соотношение шансов 1,0, указывает на то, что результат не является значимым.

Для иллюстрации результатов исследования использованы программы Microsoft Excel, Epi Info version 7.2, QGIS.

Расчёт показателя заболеваемости населения туберкулёзом в г. Душанбе за 2021г. производился на предварительные данные о среднегодовой численности населения. Корректировка показателя для 2021 применена в связи с тем, что официальный отчетный период был закрыт на 2 недели ранее чем обычно, исследование же включало полные 52 недели наблюдения. В связи с отсутствием официальных государственных данных о заболеваемости МЛУ-ТБ в г. Душанбе расчёт его показателя производился самостоятельно как частота возникновения новых случаев заболевания среди населения: информация о среднегодовой численности населения была получена из Городского центра медицинской статистики и информации, данные о регистрации МЛУ-ТБ больных получены из отчетов и материалов Государственного учреждения «Городской центр защиты населения от туберкулёза» (ГУ ГЦЗНТ) города Душанбе. Расчёт темпов прироста (снижения) заболеваемости производился как отношение величины показателя на 2021г. к его величине за 2020, принятой за базу сравнения.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ДО И В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

3.1. Характеристика пациентов

В период 2018-2021 годы в г. Душанбе для получения лечения от туберкулёза были зарегистрированы 1996 пациентов, из них 1776 новых случаев, 220 ранее леченных. Из общего числа зарегистрированных 953 (48%) составили больные с лабораторным подтвержденным ТБ лёгких, 363 (18%) с клинически установленным ТБ лёгких, 680 (34%) с ТБ внелёгочной локализации. Регистрация пациентов с ТБ и обследование пациентов ТБ лёгких методом посева и тестированием лекарственной чувствительности отображены на рисунке 3.1 [диссертант].

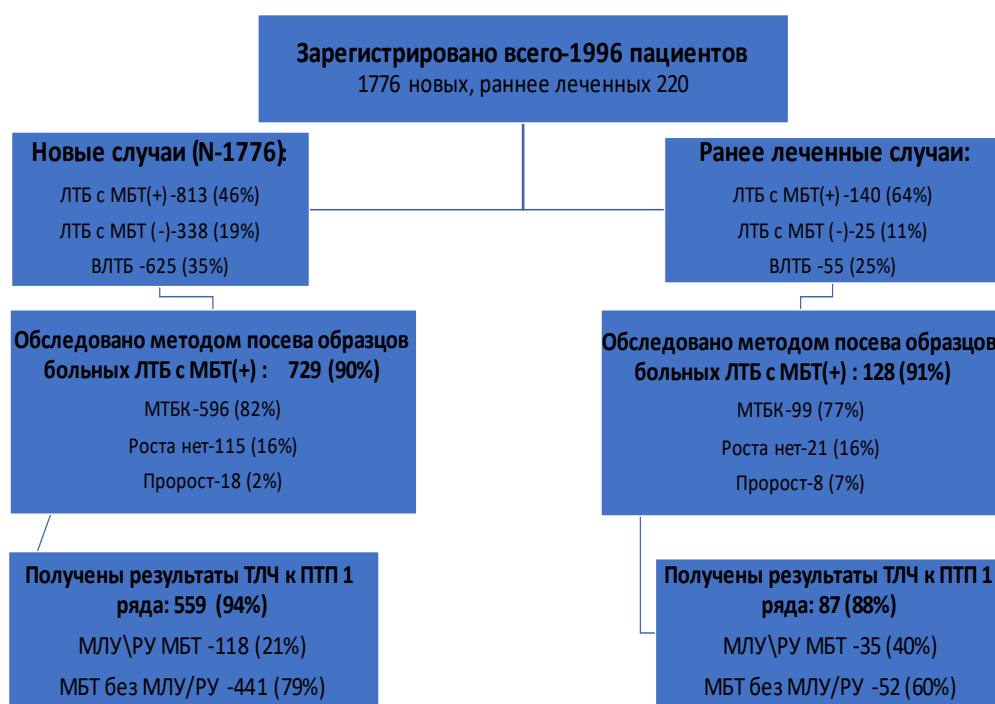


Рисунок 3.1. - Регистрация больных туберкулёзом и обследование больных с туберкулёзом лёгких методом посева и ТЛЧ, Душанбе, 2018-2021

Примечание: ЛТБ-туберкулёз лёгких; МБТ-микобактерии туберкулёза; ВЛТБ-внелегочный туберкулёз; ПТП-противотуберкулёзные препараты; ТЛЧ-тест лекарственной чувствительности

Из числа 953 образцов больных ТБ лёгких с подтверждением диагноза 857 (90%) отправлены на обследование методом посева: обследовано 730 (90%) образцов вновь выявленных и 91% повторно леченных больных ТБ лёгких, образцы 96 (10%) больных не были направлены на посев в связи с недостаточно собранным материалом. ТЛЧ к противотуберкулёзным препаратам первого ряда (ПТП 1 ряда) были проведены для 93% культур, из них 559 образцов культур, полученных от образцов мокроты новых (94%) и 87 от повторно леченных пациентов (88%). Из числа 50 (7%) образцов без результатов ТЛЧ 15 образцов показали ошибку при постановке ТЛЧ к ПТП 1 ряда, остальные 35 были направлены клиницистами неправильно с пометкой «контрольный» в связи с чем ТЛЧ был проведен только к ПТП 2 ряда.

Более 80% пациентов в отобранной когорте, составили лица 20-64 лет, 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% (таблица 3.1).

ТБ/ВИЧ-и обнаружено у 5,6% новых и 7% леченных больных. Маркеры вирусных гепатитом «В» обнаружены у 2,2% больных, а вирусных гепатитов «С» 5% и 12% у новых и ранее леченных больных соответственно. Потребители алкоголя составили 2,4% среди новых и 2,3% повторных больных. Наркопотребление отмечено у 1% новых и 5% повторных случаев. Доля больных сахарным диабетом среди впервые выявленных больных составила 11%, повторных-7%. Лица, лишённые свободы составили 1% среди новых и 3% повторных больных. Трудовые мигранты составили 9,5% среди новых и 13% ранее леченных больных [диссертант].

Таблица 3.1. – Социально-демографические и эпидемиологические характеристики пациентов с туберкулёзом лёгких, Душанбе, 2018-2021*

	Впервые выявленны е больные		Раннее леченные больные		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Социально -демографические характеристики						
Возраст, годы	559		87		646	
0-17 лет	42	7,5%	0		42	6,5%
18-19 лет	33	5,9%	0		33	5,1%
20-24 лет	123	22,0%	22	25,3%	145	22,4%
25-34 лет	125	22,4%	21	24,1%	146	22,6%
35-44 лет	60	10,7%	9	10,3%	69	10,7%
45-54 лет	68	12,2%	20	23,0%	88	13,6%
55-64 лет	70	12,5%	8	9,2%	78	12,1%
65 лет и старше	38	6,8%	7	8,0%	45	7,0%
Пол						
Мужчины	264	47,2%	46	52,9%	310	48,0%
Женщины	295	52,8%	41	47,1%	336	52,0%
Занятость					0	
Работающие (кроме медработников)	71	12,7%	7	8,0%	78	12,1%
Медицинские работники	11	2,0%	1	1,1%	12	1,9%
Пенсионеры и инвалиды	49	8,8%	8	9,2%	57	8,8%
Студенты\школьники\неорганизо ванные	83	14,8%	3	3,4%	86	13,3%
Безработные и домохозяйки	345	61,7%	68	78,2%	413	63,9%
Результаты теста на ВИЧ	552	98,7%	86	98,9%	638	98,8%
ВИЧ-положительные	31	5,6%	6	7,0%	37	5,8%
ВИЧ-отрицательные	521	94,4%	80	93,0%	601	94,2%
Результаты тестов на ВГВ	542	97,0%	86	98,9%	628	97,2%
HBsAg-позитивный	12	2,2%	2	2,3%	14	2,2%
HBsAg-негативный	530	97,8%	84	97,7%	614	97,8%
Результаты тестов на ВГС	542	97,0%	86	98,9%	628	97,2%
anti-HCV-позитивный	26	4,8%	10	11,6%	36	5,7%
anti-HCV-негативный	516	95,2%	76	88,4%	592	94,3%
Другие факторы риска					0	
Употребление алкоголя						
Да	8	1,4%	2	2,3%	10	1,5%
Нет	551	98,6%	85	97,7%	636	98,5%
Употребление наркотических средств						
Да	6	1,1%	4	4,6%	10	1,5%
Нет	553	98,9%	83	95,4%	636	98,5%

Продолжение таблицы 3.1

Сахарный диабет						
Да	62	11,1%	6	6,9%	68	10,5%
Нет	497	88,9%	81	93,1%	578	89,5%
Контакт в семье						
Да	70	12,5%	5	5,7%	75	11,6%
Нет	489	87,5%	82	94,3%	571	88,4%
История лишения свободы						
Да	6	1,1%	3	3,4%	9	1,4%
Нет	553	98,9%	84	96,6%	637	98,6%
Трудовые мигранты						
Да	53	9,5%	11	12,6%	64	9,9%
Нет	506	90,5%	76	87,4%	582	90,1%
Тестирование на лекарственную чувствительность						
Изониазид	559	100%	87	100%	646	100%
Рифампицин	559	100%	87	100%	646	100%
Этамбутол	559	100%	87	100%	646	100%
Пиразинамид	228	40,8%	36	41,4%	264	40,9%
Левифлоксацин	511	91,4%	82	94,3%	593	91,8%
Моксифлоксацин	159	28,4%	46	52,9%	205	31,7%
Бедаквилин	76	13,6%	29	33,3%	105	16,3%
Линезолид	75	13,4%	30	34,5%	105	16,3%
Клофазимин	64	11,4%	22	25,3%	86	13,3%
Деламанид	52	9,3%	18	20,7%	70	10,8%
Амикацин	156	27,9%	46	52,9%	202	31,3%
Капреомицин	156	27,9%	46	52,9%	202	31,3%
Протионамид	99	17,7%	24	27,6%	123	19,0%

*Источник: Тиллоева ЗХ. Динамика лекарственной устойчивости возбудителей туберкулёза во время пандемии новой коронавирусной инфекции в г. Душанбе: необходимость принятия срочных мер. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):353-68. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-353-368>

3.2. Частота и структура туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

Из 559 впервые выявленных больных ТБ лёгких 313 включены в группу 1 (до пандемии COVID-19), 246 в группу 2 (период COVID-19). Штаммы *M. tuberculosis* с сохраненной чувствительностью к ПТП 1 ряда выявлены среди 63% новых и 34% повторно-леченных пациентов. Частота первичной МЛУ

штаммов *M. tuberculosis* составила 21,1%, вторичной - 39,8%; статистически значимых различий в группе 1 и 2 не выявлено (ОШ-0,96; 95% ДИ 0,75-1,24, $p=0,768$) (рисунок 3.2) [диссертант].

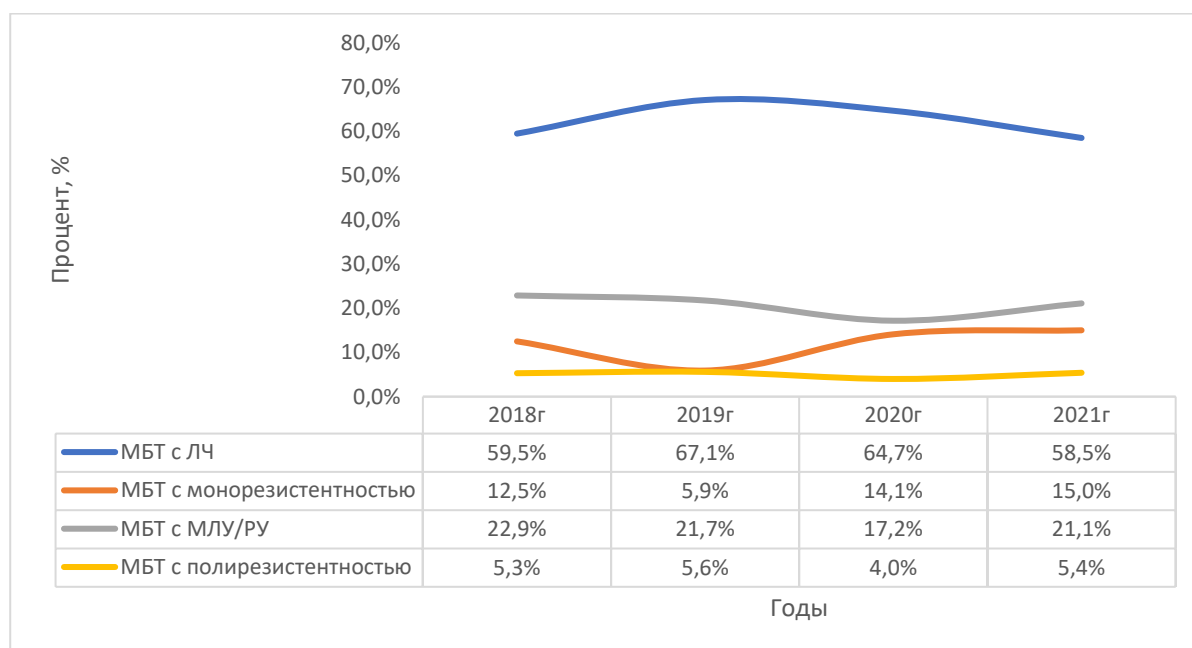


Рисунок 3.2. -Результаты тестирования первичной лекарственной чувствительности штаммов *M.tuberculosis*, полученных из биологических образцов больных туберкулёзом лёгких, Душанбе 2018-2021гг.

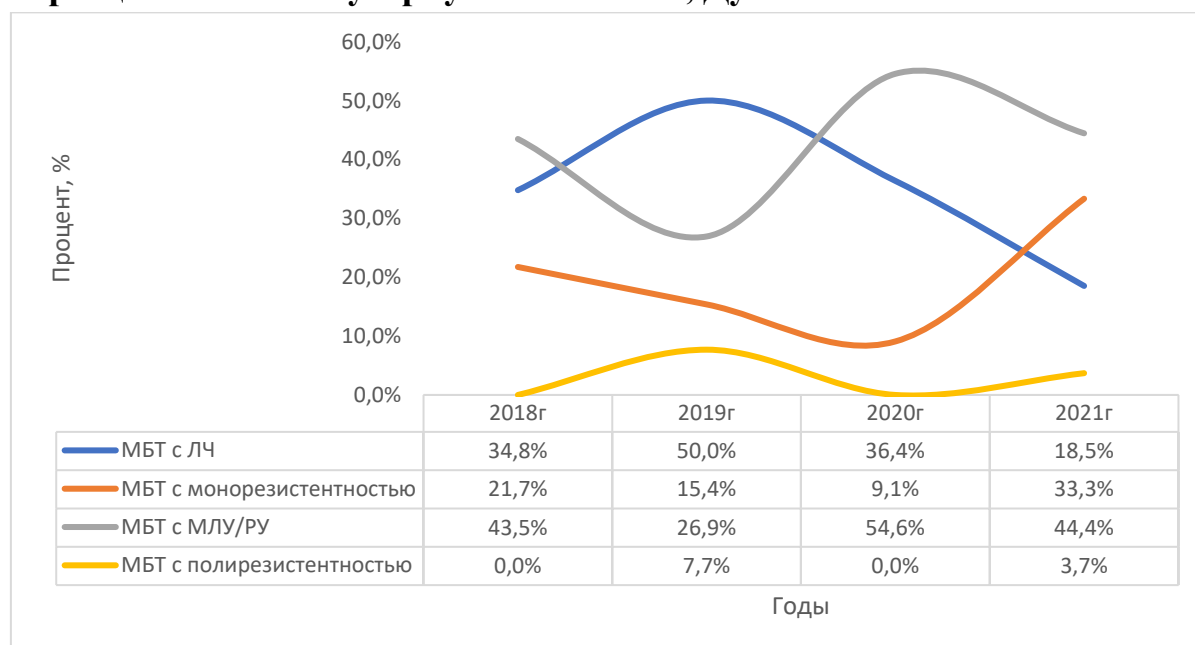


Рисунок 3.3. -Результаты тестирования вторичной лекарственной чувствительности штаммов *M.tuberculosis*, полученных из биологических образцов больных туберкулёзом лёгких, Душанбе 2018-2021гг.

Монорезистентность МБТ к одному из ПТП 1 ряда (за исключением устойчивости к рифампицину) была отмечена у 13% новых и 21,6% повторно-

леченных пациентов, в то время как полирезистентность возбудителя обнаружена в культурах МБТ 5,7% новых и 4,6% повторно леченных больных. Частота штаммов МБТ с МЛУ среди впервые выявленных больных в первый год пандемии COVID-19 снизилась, затем повысилась, но не достигла уровня 2019 года среди впервые диагностированных больных ТБ лёгких (хи-квадрат - 7,2; $p=0,067$), а среди ранее леченных больных повысилась (хи-квадрат - 4,3; $p=0,235$) (рисунок 3.3) [диссертант].

В группе 1 статистически значимой разницы в выявлении первичной и вторичной МЛУ-ТБ не обнаружено: ОШ 1,67; 95% ДИ 0,98-2,87; $p=0,061$. В группе 2 риск появления вторичной МЛУ-ТБ в 3 раза превалирует над первичной (ОШ-2,97; 95% ДИ 1,67-5,27; $p < 0,001$). Сравнение показателей МЛУ-ТБ по периодам указывает на статистически значимые изменения в частоте МЛУ-ТБ среди ранее леченных пациентов в период пандемии COVID-19 (скорректированное отношение рисков (сОШ) -2,17; 95% ДИ 1,47-3,19; $p < 0,001$) (таблица 3.2). Изучение первичной лекарственной устойчивости показало, что среди мужчин частота моно - резистентности в группе 2 выше, чем в группе 1 (ОШ-1,31; 95% ДИ 1,02-1,67; $p=0,05$). Среди моделей МЛУ МБТ в $\frac{3}{4}$ штаммов обнаружена устойчивость к трем и более препаратам. Среди пациентов группы 2 отмечается статистически значимое увеличение частоты лекарственной устойчивости к левофлоксацину (ОШ-2,58; 95% ДИ 1,36-4,88; $p=0,003$) и моксифлоксацину (ОШ-2,31; 95% ДИ 1,14-4,7; $p=0,027$) (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Результаты исследования первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у больных с туберкулёзом лёгких до и в период пандемии COVID-19, Душанбе

	Всего (N, %)	Группа 1 (N, %)	Группа 2 (N, %)	ОШ (OR)	95% ДИ (CI)	P- значение (P-value)
Результаты ТЛЧ к ПТП 1						
МБТ с ЛЧ	348 (60,8)	198 (63,3)	150 (61)	ref		
МБТ с монорезистентностью	64 (11,5)	28 (9)	36 (14,62)	1,37	(1,09-1,73)	0,015
МБТ с множественной лекарственной устойчивостью	118 (21,1)	70 (22,4)	48 (19,5)	0,96	(0,75-1,24)	0,768
МБТ с полирезистентностью	29 (6,3)	17 (5,4)	12 (4,9)	0,96	(0,63-1,51)	0,857
Итого	559 (100)	313 (100)	246 (100)			
Любая устойчивость к ПТП 1 ряда						
H	181 (32,9)	100 (32,0)	81 (32,9)	1,04	(0,73-1,49)	0,806
R	118 (21,1)	70 (22,4)	48 (19,5)	0,9	(0,71-1,15)	0,415
E	102 (18,5)	62 (19,8)	40 (16,3)	0,78	(0,51-1,21)	0,281
Z	72 (30,8)	34 (35,8)	38 (27,3)	0,67	(0,39-1,18)	0,137
ТЛЧ к ПТП 2 штаммов МБТ с МЛУ						
МЛУ МБТ штаммы с ЛЧ к ПТП 2	68 (57,6)	45 (64,3)	23 (47,9)			
МЛУ МБТ штаммы с пре-ШЛУ	32 (27,1)	18 (25,7)	14 (29,2)			
МЛУ МБТ штаммы с ШЛУ	18 (15,3)	7 (10)	11 (22,9)			
Итого	118 (100)	70 (100)	48 (100)			
Любая устойчивость к ПТП 2 ряда						
Группа А						

Продолжение таблицы 3.2

Lfx	48 (9,5)	15 (5,8)	33 (13,5)	2,58	(1,36-4,88)	0,003
MfX	41 (22,9)	19 (17,1)	22 (32,4)	2,31	(1,14-4,70)	0,027
Bdq	8 (9,6)	4 (22,2)	4 (6,2)	0,23	(0,05-1,05)	0,044
Lzd	7 (8,5)	5 (26,3)	2 (3,2)	0,09	(0,02-0,52)	0,006
Группа В						
Cfz	4 (5,9)	1 (16,7)	3 (4,8)	0,25	(0,02-2,91)	0,311
Группа С						
Dlm	14 (24,6)	4 (44,4)	10 (20,8)	0,33	(0,07-1,45)	0,124
Am	31 (17,6)	15 (13,5)	16 (24,6)	2,09	(0,95-4,57)	0,062
Cm	24 (13,6)	11 (9,9)	13 (20)	2,27	(0,95-5,42)	0,06
Pto	28 (24,6)	27 (25)	1 (16,7)	0,60	(0,07-5,36)	1,000
Спектр лекарственной устойчивости МБТ к ПТП 1 ряда						
МЛУ МБТ	N=118	N=70	N=48			
R-монорезистентность	4 (3,4)	2 (1,7)	2 (4,2)			
HR	25 (21,2)	16 (21,2)	9 (18,8)			
HRE	49 (41,5)	33 (47,1)	16 (33,3)			
HRZ	19 (16,1)	9 (12,9)	10 (20,8)			
REZ	1 (0,9)	1 (1,4)	0			
HREZ	20 (17,0)	9 (12,9)	11 (22,9)			
МБТ с полирезистентностью						
HE-устойчивость	15 (52)	8 (47)	7 (59)			
HZ-устойчивость	7 (24)	4 (24)	3 (25)			
HEZ-устойчивость	5 (17)	4 (24)	1 (8)			

EZ-устойчивость	2 (7)	1 (5)	1 (8)			
МБТ с монорезистентностью						
H-монорезистентность	39 (64)	15 (60)	24 (67)			
E-монорезистентность	8 (13)	5 (20)	3 (8)			
Z-монорезистентность	14 (23)	5 (20)	9 (25)			
Примечание: ТБ-туберкулёз; МБТ-микобактерии туберкулёза; ЛЧ-лекарственная чувствительность; ЛУ-лекарственная устойчивость; МЛУ-множественная лекарственная устойчивость; РУ- устойчивость к рифампицину; H – изониазид; R – рифампицин; E – этамбутол; Z-пиразинамид; Am-амикацин; Cm-капреомицин; Lfx-левофлоксацин; Mfx -моксифлоксацин; Lzd-линезолид; Bdq- бедаквилин; Dlm-деламаид; Pto-протионамид;						

Таблица 3.3. - Результаты исследования вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у больных с туберкулёзом лёгких до и в период пандемии COVID-19, Душанбе

	Всего (N, %)	До пандемии COVID-19 (группа 1) (N, %)	В период COVID-19 (группа 2) (N, %)	ОШ* (OR)	95% ДИ** (CI)	р- значение
Результаты теста лекарственной чувствительности к противотуберкулёзным препаратам 1 -го ряда						
МБТ с лекарственной чувствительностью	30 (34,5)	21 (42,9)	9 (23,7)	ref		
МБТ с монорезистентностью	19 (21,8)	9 (18,4)	10 (26,3)	2,6	(0,8-8,5)	0,199
МБТ с множественно-лекарственной устойчивостью	35 (40,2)	17 (34,7)	18 (47,4)	2,5	(0,9-6,9)	0,134
МБТ с полирезистентностью	3 (3,5)	2 (4,1)	1 (2,6)	1,2	(0,1-14,6)	1,000
Итого	87 (100)	49	38			
Любая устойчивость к противотуберкулёзным препаратам 1 ряда						
Изониазид	46 (52,9)	24 (49)	22 (58)	1,4	(0,6-3,4)	0,54
Рифампицин	35 (40)	17 (34,7)	18 (47,4)	1,69	(0,7-4,0)	0,33

Продолжение таблицы 3.3

Этамбутол	33 (38)	18 (37)	15 (39)	1,1	(0,47-2,69)	0,969
Пиразинамид	15 (42)	7 (41)	8 (42)	1,04	(0,3-3,9)	1,000
Результаты тестов лекарственной чувствительности к противотуберкулёзным препаратам 2-го ряда штаммов МЛУ МБТ						
МЛУ с лекарственной чувствительностью к ПТП 2 ряда	13 (37)	3 (18)	10 (56)			
Пре-шировая лекарственная устойчивость	14 (40)	7 (41)	7 (39)			
Широкая лекарственная устойчивость	8 (23)	7 (41)	1 (5)			
Итого	35 (100)	17 (100)	18 (100)			
Любая устойчивость к противотуберкулёзным препаратам 2-го ряда						
Группа А						
Левифлоксацин	15 (18,3)	10 (22,7)	5 (13,2)	0,52	(0,16-1,67)	0,405
Моксифлоксацин	17 (37)	10 (40)	7 (33)	0,75	(0,2-2,5)	0,762
Бедаквилин	6 (20,7)	3 (33,3)	3 (15)	0,35	(0,06-2,25)	0,339
Линезолид	4 (13,3)	3 (33,3)	1 (4,8)	0,1	(0,01-1,15)	0,068
Группа В						
Клофазимин	2 (9,1)	1 (25)	1 (5,6)	0,18	(0,01-3,7)	0,337
Группа С						
Деламанид	6 (33,3)	2 (50)	4 (28,6)	0,4	(0,04-3,9)	0,568
Амикацин	10 (21,7)	9 (36)	1 (4,8)	0,08	(0,01-0,78)	0,01
Капреомицин	7 (15)	6 (24)	1 (4,8)	0,16	(0,02-1,44)	0,105
Протионамид	0					
Спектр лекарственной устойчивости M. tuberculosis к противотуберкулёзным препаратам 1-го ряда						
Множественная лекарственная устойчивость	N=35	N=17	N=18			
Р-монорезистентность	1 (3)	0	1 (6)			

Продолжение таблицы 3.3

RZ-устойчивость	1 (3)	1 (6)	0			
HR-устойчивость	4 (11)	1 (6)	3 (17)			
HRE-устойчивость	18 (51)	10 (58)	8 (45)			
HRZ-устойчивость	5 (14)	1 (6)	4 (22)			
REZ-устойчивость	0					
HREZ-устойчивость	6 (17)	4 (23)	2 (10)			
МБТ с полирезистентностью	N=3	N=2	N=1			
HE-устойчивость	3 (100)	2 (100)	1 (100)			
HZ-устойчивость	0					
HEZ-устойчивость	0					
EZ-устойчивость	0					
МБТ с монорезистентностью	N=19	N=9	N=10			
Изониазид-монорезистентность	10 (53)	6 (67)	4 (40)			
Этамбутол -монорезистентность	6 (31)	2 (22)	4 (40)			
Пиразинамид-монорезистентность	3 (16)	1 (11)	2 (20)			
Примечание: *ОШ-соотношение шансов; **95%ДИ-95% доверительный интервал: OR-odds ratio; CI-confidential interval.						

Общая первичная множественная лекарственная устойчивость в отобранной когорте превышает среднее значение по г.Душанбе (21%) в районах Фирдавси и Шохмансур, в то время как в период до пандемии (2018-2019) он был 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% (Рисунок 3.4).

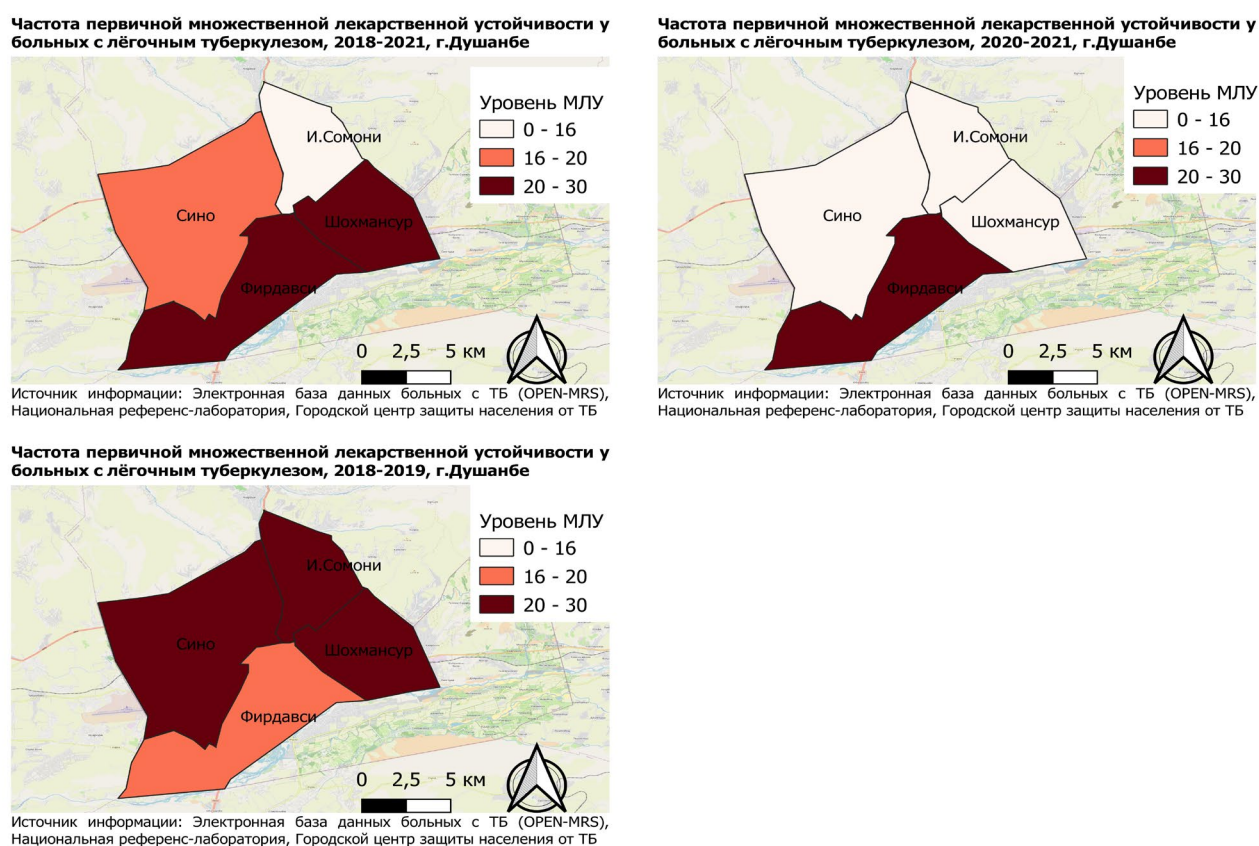
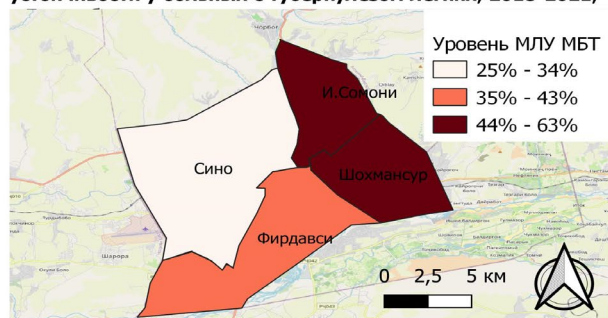


Рисунок 3.4. -Частота первичной множественной лекарственной устойчивости в зависимости от района и периода, г.Душанбе

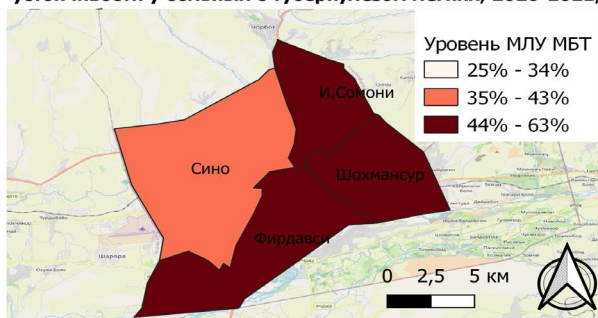
Общая вторичная множественная лекарственная устойчивость в районе Сино г.Душанбе составила 30%, в районе Фирдавси 40%, а в районах Шохмансур и И.Сомони превысил 40%. В период до пандемии частота вторичной МЛУ ТБ в районах Сино и Шохмансур не превышает 30%, в районе Фирдавси 35%, а в районе И.Сомони превысил 40% (Рисунок 3.5).

Частота вторичной множественной лекарственной устойчивости у больных с туберкулёзом лёгких, 2018-2021,



Источник информации: электронная база данных больных ТБ (OPEN-MRS), Национальная референс лаборатория, Городской центр защиты населения от ТБ

Частота вторичной множественной лекарственной устойчивости у больных с туберкулёзом лёгких, 2020-2021,



Источник информации: электронная база данных больных ТБ (OPEN-MRS), Национальная референс лаборатория, Городской центр защиты населения от ТБ

Частота вторичной множественной лекарственной устойчивости у больных с туберкулёзом лёгких, 2018-2019,



Источник информации: электронная база данных больных ТБ (OPEN-MRS), Национальная референс лаборатория, Городской центр защиты населения от ТБ

Рисунок 3.5. -Частота вторичной лекарственной устойчивости в зависимости от района и периода

В период пандемии COVID-19 частота вторичной МЛУ ТБ в районе Сино был в пределах 40%, а в районах Фирдавси, Шохмансур и И.Сомони превысила 40%.

3.3. Регистрация туберкулёза, туберкулёза с лекарственной устойчивостью, отслеживание показателей бремени туберкулёза: проблемы и достижения

Результаты наблюдения в когорте 2018-2021гг. в г. Душанбе показали, что оценка результатов лечения ТБ с рифампицин чувствительным, но изониазид устойчивым МБТ объединяется с результатами лечения когорты ТБ с чувствительностью МБТ. В то же время ВОЗ рекомендует: «полезно отслеживать усилия по улучшению охвата тестированием, выявления, регистрации и исходов для ТБ устойчивого к изониазиду отдельно от других случаев ТБ или МЛУ -ТБ, для того чтобы отслеживать эффективность лечения

ТБ у пациентов, получающих ПТП 2 ряда» [214]. Так из числа 56 случаев ТБ с монорезистентностью к изониазиду методом фенотипического ТЛЧ лишь 13 (23%) были зарегистрированы в журналах лечения пациентов с ЛУ ТБ, так как были определены как ТБ с рифампицин устойчивостью МБТ генотипическими методами (12 GX, 1 LPA I). Из числа 31 случаев ТБ с полирезистентностью МБТ 17 (55%) были зарегистрированы и оценены как ТБ с ЛУ МБТ. Также 29 больных ТБ с устойчивостью к изониазидом, выявленные при помощи LPA-1 (генотипически) не были включены в списки больных ТБ с ЛУ МБТ. Пятеро больных МЛУ-ТБ не были зарегистрированы в журнале ТБ03у, из них четыре в связи со смертью вскоре после лабораторной диагностики. Объединение когорты больных ТБ с монорезистентностью к изониазиду, ТБ с полирезистентностью МБТ в единую когорту больных ТБ с чувствительностью МБТ ограничивает исследования и приводит к ошибочной оценке результатов лечения.

В стране нет системы официального оповещения службы госсанэпиднадзора о случаях ТБ с ЛУ МБТ, а оповещение в г. Душанбе через Городскую дезинфекционную станцию не имеет единых инструкций по регистрации ТБ: распоряжение МЗСЗН РТ от 2019 «Порядок регистрации и надзора за инфекционными, паразитарными профессиональными заболеваниями, отравлениями, травмами», утвержденный распоряжением МЗиСЗН РТ от 28.02.2019 за №133 не раскрывает определение «бактериовыделение», а пациенты зарегистрированные под типом «Другие раннее леченные случаи ТБ», которые лечились ранее либо в Российской Федерации, либо до принятия программы ДОТС, выпадают из системы государственной регистрации и оповещения. Кроме того, сравнение годовых отчетов об инфекционных заболеваниях (форме №1) и о туберкулезе (форме годового отчета №8), показало, что имеются расхождения в понимании регистрации ТБ между ТБ центром и ЦГСЭН г.Душанбе: так в 2021 году по данным ГЦЗНТ в г.Душанбе было зарегистрировано 412 впервые выявленных больных ТБ, 33 случаев рецидивов; из числа впервые выявленных 314 больные

с ТБ органов дыхания, из них ТБ лёгких с бактериовыделением 241 случаев (данные формы годового отчета по ТБ №8). По данным ЦГСЭН г.Душанбе в 2021 году зарегистрировано 422 случаев ТБ (102% от зарегистрированных ГЦЗНТ впервые выявленных, 95% от впервые выявленных+рецидивы), из них ТБ органов дыхания составили 238 случаев (76% от зарегистрированных в ГЦЗНТ), 101 (42% от зарегистрировано со стороны ГЦЗНТ) случаев ТБ лёгких с бактериовыделением (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Регистрация впервые выявленных случаев туберкулёза по данным разных источников, 2021, Душанбе

Форма	Всего	Туберкулёз органов дыхания	ТБ органов дыхания с бактериовыделением
Годовой отчет о туберкулёзе (форма №8)	412	314	241
Годовой отчет об инфекционных заболеваниях (форма №1)	422 (102%)	238 (76%)	101 (42%)

Искажением показателей заболеваемости, распространенности и смертности ТБ среди населения г.Душанбе происходит за счёт внутренней миграции населения страны: население города по официальным данным на 01.01.2021 составил 880,8 тыс. человек [2, 49], 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 [131]; по данным Городского центра защиты населения от ТБ в 2021 году было зарегистрировано 469 случаев ТБ, 412 из них впервые выявленные. Согласно статистическим извещениям, из 412 случаев 5 были лица, не имеющие места жительства, 5 иностранных граждан, 27 граждане другой территории Республики Таджикистан. Данные параметры в годовой отчетной форме по ТБ

(форма Государственной статистической отчетности №8) не отражаются. В годовой отчетной форме не отмечаются категории граждан, в итоге первичная заболеваемость туберкулёзом в г. Душанбе при расчете на постоянное население составит 45,8 на 100000 населения, а при расчете на обслуживаемое население 35,6. Такая же разница получится при расчете распространенности (93,1 на 100 000 постоянного населения и 72,5 на обслуживаемое), смертности среди ТБ больных от всех причин (3,3 на 100 000 постоянного населения и 2,5 на обслуживаемое), смертности от ТБ 1,6 на 100 000 постоянного населения и 1,2 на обслуживаемое).

В Республике Таджикистан для расчета показателей заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулёза используется отчетная форма №8 по туберкулёзу (годовая). Данная форма утверждена Агентством по статистике при Президенте Республики Таджикистан №54 от 11.11.2013 года. За этот период в связи с научным прогрессом в сфере туберкулёза были выпущены обновленные руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по отчетности (“Определения системы отчетности по ТБ”, пересмотр от 2014 года), менеджменту лекарственно-устойчивого ТБ (ЛУ ТБ), в стране изменилась эпидситуация по ЛУ ТБ, были пересмотрены ряд руководств, в том числе руководство по диагностике и лечению детей больных с ТБ в Республике Таджикистан (распоряжение Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗСЗН РТ) от 30.08.2017 за №698), а также руководства по ведению лекарственно-устойчивых и лекарственно-чувствительных случаев туберкулёза в Республике Таджикистан, подписанные распоряжением МЗСЗН РТ №379 от 28.05.2019 и №461 от 28.06.2019, изменены учет и отчетность ЛУ ТБ, требования к диспансеризации по отношению к ТБ, внедрены быстрые методы в диагностике ЛУ ТБ; изменена карта эпидемиологического расследования и обследования очага туберкулёза (распоряжение МЗСЗН РТ №840 от 03.10.2015, форма №213). Форма годового отчета по туберкулёзу (форма №8) состоит из 6 частей и должна заполняться на основании учетных форм «Извещение о больном туберкулёзом» (089/у),

журналов регистрации ТБ больных (ТБ03, ТБ03у), журналов диспансерного наблюдения и применения химиопрофилактики ТБ среди подверженных риску групп населения. Данные вводятся в электронный реестр больных ТБ (OPEN-MRS: <http://www.tbregister.tj/>), сводятся в форме квартальных отчётов о регистрации ТБ (квартальный отчет о регистрации выявленных случаев ТБ (ТБ07); квартальный отчет о регистрации и лечении ТБ с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам (ТБ07у)) и результатах лечения случаев ТБ (ТБ08 и ТБ08у), действующих, как правило, на уровне района, а затем направляются в областные и республиканский центры защиты населения от туберкулёза. Регистрация повторных случаев ЛУ ТБ, а также модели ЛУ ТБ, результаты лечения ЛУ ТБ не отражены в данной отчетной форме, что затрудняет анализ ситуации по ЛУ/МЛУ ТБ [диссертант].

3.4. Факторы, ассоциированные с первичной и вторичной мультирезистентностью возбудителя туберкулёза у больных, зарегистрированных до и в период пандемии новой коронавирусной инфекции 2019 года в г. Душанбе

Вероятность МЛУ -ТБ среди мужчин в группе 1 (зарегистрированные для получения лечения до пандемии COVID-19: 2018-2019 годы) составила 1,28 (95% ДИ 0,93-1,77; $p=0,131$). Доля мужчин составило 47%, во второй группе (пациенты зарегистрированные в период пандемии COVID-19: 2020-2021гг.) 47,6%. Особенности возрастного распределения случаев с и без МЛУ возбудителя в группах 1 и 2 приведены на рисунке 3.6.

Статистически значимой разницы в риске МЛУ-ТБ между взрослыми и детьми (возрастная группа 0-17 лет) ни в одной из групп не отмечено (группа 1 ОР -2,54; 95% ДИ 0,85-7,65; $p=0,069$; группа 2 ОР 2,09; 95% ДИ 0,31-13,85; $p=0,693$), но отмечена разница в отдельных возрастных группах: среди лиц, в возрасте 25-34 лет группы 1 риск развития МЛУ - ТБ в 3,4 раз выше чем в среди детей (ОР-3,38; 95% ДИ 1,09-11,55; $p=0,02$), такая же связь обнаружена в возрастной группе 55-64 по сравнению с детьми (ОР-3,91; 95% ДИ 1,23-12,37;

p- 0,01). В группе 2 такой связи не обнаружено: при сравнении возрастной группы 55-64 с детьми ОР-3,0; 95% ДИ 10,42-21,1; p- 0,40; в возрастной группе 25-34 лет по сравнению с детьми ОР-1,8; 95% ДИ 0,25-12,63; p- 1,00. Сравнение возрастных групп 25-34 и 0-17 лет в группах и 2 показал статистически значимую разницу (aRR-2,9; 95% ДИ 1,1-7,68; p-0,03).

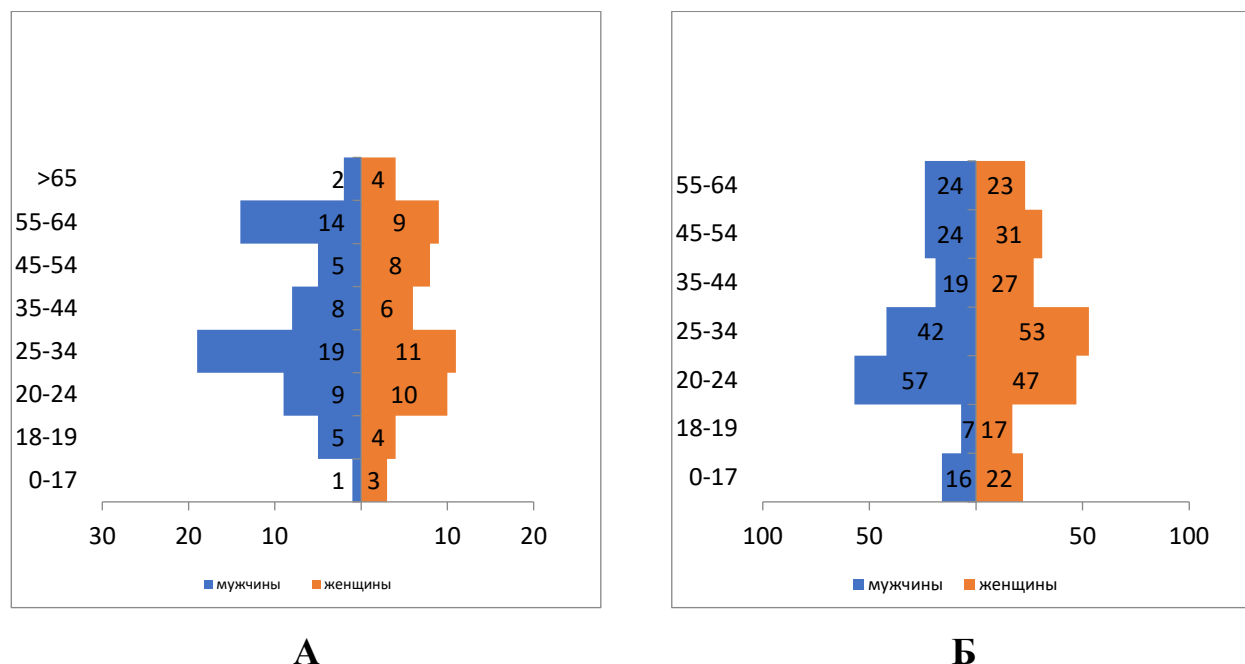


Рисунок 3.6. -Полу-возрастная структура пациентов ТБ с МЛУ МБТ (А) и без МЛУ (Б), Душанбе, 2018-2021

По профессиональной занятости в группе 2 обнаружена статистически значимая связь МЛУ -ТБ и работой в медицинских учреждениях (ОШ- 3,21; 95% ДИ 1,50-6,89; p-0,05) по сравнению с группой 1.

В исследуемых группах обнаружена статистически значимая связь между МЛУ-ТБ и сахарным диабетом как в 1-ой (ОШ-1,83; 95% ДИ 1,09-3,06; p - 0.035), так и во 2-ой группе (ОШ-2,68; 95% ДИ 1,62-4,44; p <0.001). В группе 2 отмечается снижение частоты МЛУ-ТБ среди лиц, употребляющих наркотические средства (ОШ-2,47; 95% ДИ 1,1-5,5; p <0.001). В отобранных группах не обнаружена ассоциация между МЛУ-ТБ и употреблением алкоголя (группа 1: ОШ-2,27; 95% ДИ 0,83-6,19, p=0,217; группа 2: не определённый результат), контакта в семье (группа 1: ОШ-1,07; 95% ДИ 0,59-1,93; p=0,809; группа 2: ОШ-1,57; 95% ДИ 0,82-3; p=0,199), историей заключения под стражу

(группа 1 и 2: ОШ-0), трудовой миграцией (группа 1: ОШ-1,37; 95% ДИ 0,73-2,54; $p=0,343$; группа 2: ОШ-1,44; 95% ДИ 0,72-2,88; $p=0,314$), наличие ВИЧ-инфекции (группа 1: ОШ-1,41; 95% ДИ 0,66-3,0; $p=0,399$; группа 2: ОШ-1,38; 95% ДИ 0,57-3,33; $p=0,488$), вирусными гепатитами В (группа 1: ОШ-1,51; 95% ДИ 0,48-4,8; $p=0,507$; группа 2: ОШ-1,73; 95% ДИ 0,54-5,54; $p=0,391$) и С (группа 1: ОШ-0,63; 95% ДИ 0,17-2,32; $p=0,467$; группа 2: ОШ-1,29; 95% ДИ 0,48-3,57; $p=0,628$) (таблица 3.5).

У повторных больных отмечено омоложение больных МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 с возраста $44,1 \pm 14,4$ до $38 \pm 14,9$ ($p=0,05$). Ассоциации между вторичной МЛУ-ТБ и вышеназванными изучаемыми факторами не обнаружена (таблица 3.6) [диссертант].

Таблица 3.5. - Факторы, ассоциированные с первичной множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis**

Фактор	До пандемии COVID-19 (группа 1)					В период пандемии COVID-19 (группа 2)				
	Всего (N=313)	МЛУ-ТБ (N=70)	ТБ без МЛУ МБТ (N=243)	Отношение шансов (95% ДИ)	P- value	Всего (N=246)	МЛУ-ТБ (N=48)	ТБ без МЛУ МБТ (N=198)	Отношение шансов (95% ДИ)	P- value
Пол (муж)	147 (47)	38 (54,3)	109 (44,9)	1,34 (0,88-2,02)	0,164	117 (47,6)	25 (52,1)	92 (46,5)	1,2 (0,72-1,99)	0,485
Возраст: Mean±SD	35,2±17,4	37,6±16,7	34,5±17,5		1,000	38,1 ±16,5	40,0±15,1	37,6±16,8		1,000
До 18 лет	31 (9,9)	3 (4)	28 (11,5)	ref		11 (4,5)	1 (2,1)	10 (5)	ref	
старше 18 лет	282 (90,1)	67 (96)	215 (88,5)	2,54 (0,82-7,34)	0,109	235 (95,5)	47 (97,9)	188 (95)	2,4 (0,92-6,16)	0,07
Занятость										
Работающие (кроме медработников)	34 (11)	7 (10)	27 (11)	ref		37 (15)	9 (19)	28 (14)	ref	
Медицинские работники	6 (2)	0	6 (3)	0		5 (2)	3 (6)	2 (1)	3,21 (1,50-6,89)	0,05
Пенсионеры и инвалиды	22 (7)	5 (7)	17 (7)	0,77 (0,28-2,14)	0,621	27 (11)	4 (8)	23 (11)	1,93 (0,69-5,37)	0,189
Студенты\школьники\ неорганизованные	59 (19)	8 (11)	51 (21)	1,29 (0,51-3,28)	0,593	24 (10)	6 (13)	18 (10)	1,14 (0,49-2,65)	0,755
Безработные и домохозяйки	192 (61)	50 (72)	142 (58)	0,67 (0,32-1,37)	0,254	153 (62)	26 (54)	127 (64)	1,68 (0,93-3,04)	0,094
Факторы риска										
Употребление алкоголя	4 (1,3)	2 (2,9)	2 (0,8)	2,27 (0,83-6,19)	0,217	4 (1,6)	0	4 (2,0)	Неопр.	0,32
Употребление наркотических средств	2 (0,6)	2 (2,8)	0	4,57 (3,71-5,64)	0,008	4 (1,6)	1 (2,1)	3 (1,5)	1,29 (0,23-7,16)	0,77
Сахарный диабет	29 (9,3)	11 (15,7)	18 (7,4)	1,83 [1,09-3,06]	0,035	33 (13,4)	19 (9,6)	14 (29,2)	2,66 (1,61-4,39)	<0.001
Контакт в семье	42 (13,4)	10 (14,3)	32 (13,2)	1,07 (0,59-1,93)	0,809	28 (11,4)	8 (16,7)	20 (10,1)	1,57 (0,82-3,00)	0,199

Продолжение таблицы 3.5

История лишения свободы	2 (0,6)	0	2 (0,8)	0		4 (1,6)	0	4	0	0,321
Трудовые мигранты	27 (8,6)	8 (11,4)	19 (7,8)	1,37 (0,73-2,54)	0,343	26 (10,6)	7 (14,6)	19 (9,6)	1,44 (0,72-2,88)	0,314
ВИЧ-позитивный статус	16 (5,2)	5 (7)	11 (4,6)	1,41 (0,66-3,0)	0,399	15 (6)	4 (8)	11 (5,6)	1,38 (0,57-3,33)	0,488
HBsAg-позитивный	6 (2)	2 (3)	4 (2)	1,51 (0,48-4,8)	0,507	6 (2,5)	2 (4,3)	4 (2,1)	1,73 (0,54-5,54)	0,391
Anti-HCV позитивный	14 (4,6)	2 (3)	12 (5)	0,63 (0,17-2,32)	0,467	12 (5)	3 (6,4)	9 (4,7)	1,29 (0,48-3,57)	0,628

Таблица 3.6. - Факторы, ассоциированные с вторичной множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis**

Фактор	До пандемии COVID-19 (группа 1)					В период пандемии COVID-19 (группа 2)						
	Всего (N,%)	МЛУ-ТБ (N,%)	ТБ без МЛУ МБТ (N,%)	Отношение шансов (95% ДИ)	P-value	Всего (N,%)	МЛУ-ТБ (N,%)	ТБ без МЛУ МБТ (N,%)	Отношение шансов (95% ДИ)	P-value	cOP	P-value
Пол (муж)	21 (43)	9 (53)	12 (38)	1,87 (0,6-6,2)	0,369	25 (65)	11 (61)	14 (70)	0,7 (0,2-2,6)	0,734	1,1	0,867
Возраст: Mean±SD	42±16,4	44,1±14,4	40,9±17,5		0,51	38±14,9	32,5±12,1	41,9±16,0		0,05		0,536
До 18 лет	0					0						
старше 18 лет	49 (100)	17 (100)	32 (100)		1,000	38 (100)	18 (100)	20 (100)			1,69	0,329
Занятость												
Работающие (кроме медработников)	4 (8)	2 (12)	2 (6)			3 (8)	2 (11)	1 (5)				
Медицинские работники	0					1 (2)	0	1 (5)				
Пенсионеры и инвалиды	5 (10)	1 (6)	4 (13)			3 (8)	2 (11)	1 (5)				

Продолжение таблицы 3.6

Студенты\школьники\ Неорганизованные	0					3 (8)	3 (17)	0				
Безработные и домохозяйки	40 (82)	14 (82)	26 (81)			28 (74)	11 (61)	17 (85)				
Факторы риска												
Употребление алкоголя	1 (2)	0	1 (3)	1	1,000	1 (3)	0	1 (5)	0	1,000		0,642
Употребление наркотических средств	3 (6)	0	3 (9)			1 (3)	1 (6)	0	Неопр	0,957	0,65	0,987
Сахарный диабет	1 (2)	1 (6)	0		0,347	5 (13)	2 (11)	3 (15)	0,71 (0,1-4,8)	1,000	1,1	0,852
Контакт в семье	2 (4)	1 (6)	1 (3)	1,94 (0,1-33,1)	1,000	3 (8)	0	3 (15)	0	0,231	0,463	0,566
История лишения свободы	1 (2)	0	1 (3)	0	1,000	2 (5)	1 (6)	1 (5)	1,1 (0,1-19,3)	1,000	0,76	0,803
Трудовые мигранты	7 (14)	2 (12)	5 (16)	0,7 (0,1-4,2)	1,000	4 (10)	3 (17)	1 (5)	3,8 (0,4-40,3)	0,328	1,2	0,907
ВИЧ-позитивный статус	3 (6)	1 (6)	2 (6)	0,93	1,000	3 (8)	2 (11)	1 (5)	2,2 (0,2-27,2)	0,603	1,2	0,668
HBsAg-позитивный	1 (2)	1 (3)	0	0	1,000	1 (3)	1 (6)	0	0	1,000	1,2	0,654
Anti-HCV позитивный	3 (6)	1 (6)	2 (6)	1	1,000	7 (18)	3 (17)	4 (20)	0,8 (0,2-4,2)	1,000	0,9	0,899

Примечание: сОР-скорректированное отношение рисков.

***Источник:** Тиллоева ЗХ. Динамика лекарственной устойчивости возбудителей туберкулёза во время пандемии новой коронавирусной инфекции в г. Душанбе: необходимость принятия срочных мер. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):353-68. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-353-368>

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ИХ ДЕТЕРМИНАНТЫ

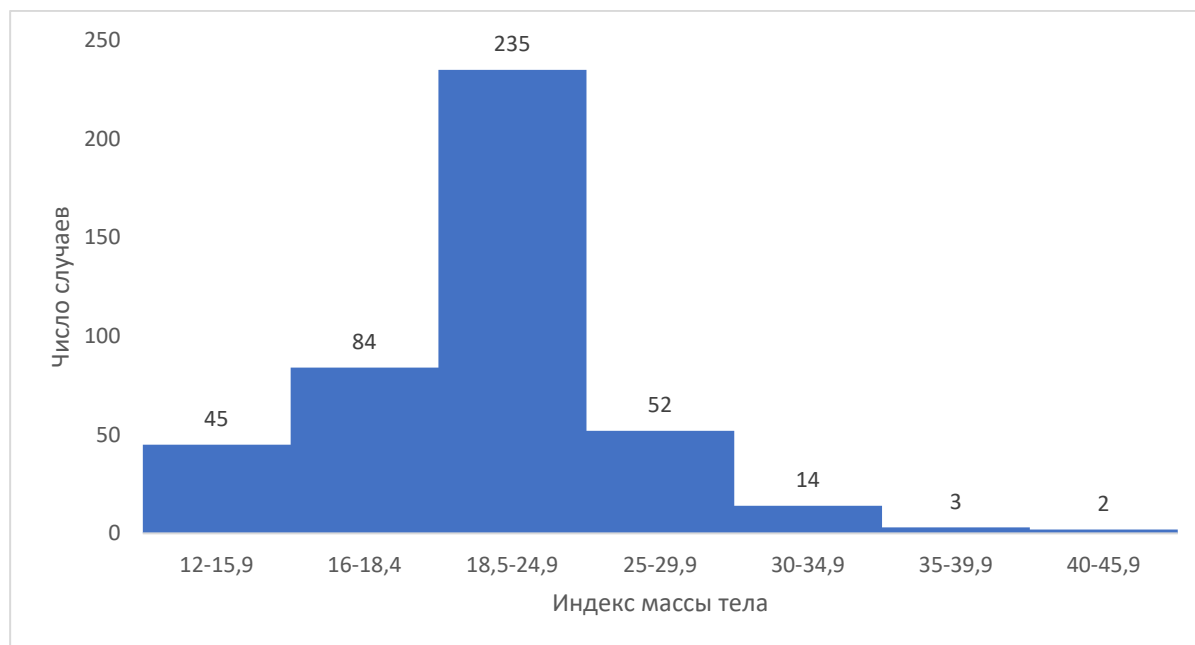
4.1. Демографические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя до и в период пандемии COVID-19

Из общего числа больных, у которых за период 2017 -2021гг. МЛУ-ТБ лабораторно подтвержден и клинически установлен (447 больных) 32% были из района Сино, 30% Фирдавси, 22% Шохмансур и 16% Исмоили Сомони г.Душанбе. Средний возраст пациентов, включенных в исследование составил 35,8 лет, стандартное отклонение $\pm 16,9$, минимум 1,7 лет, максимум 80,2: средний возраст больных зарегистрированных в период пандемии COVID-19 составил 34,4 лет со стандартным отклонением ± 17 лет, минимум 2,9 лет, максимум 80,2 лет; возраст больных зарегистрированных до периода COVID-19 составил $36,5 \pm 16,9$ лет (1,7 -79,4) [диссертант].

Мужчины составили 54% от общего числа больных, безработные 36%, работающие 39%, учащиеся образовательных учреждений 13%, пенсионеры и инвалиды 8%, медработники и неорганизованные по 2% каждая из групп. За период пандемии отмечено статистически значимое увеличение доли работающих среди больных МЛУ-ТБ по сравнению с безработными: ОР (отношение рисков) =1,4; 95% ДИ 1,02-1,91; $p=0,05$. Доля медработников среди всех больных возросла с 1% в до- пандемическом периоде до 3% в период пандемии COVID-19 [диссертант].

Больные с собственным жильём составили 80%, без собственного жилья на территории города Душанбе 18%, лица без определенного места жительства (БОМЖ) 2%. Статистически значимых различий в частоте регистрации больных МЛУ-ТБ из числа больных без собственного жилья в Душанбе и больных с собственным жильём не выявлено ОР 0,9; 95% ДИ 0,61-1,24; $p = 0,52$, также и между пациентами БОМЖ: ОР 1,5; 95% ДИ 0,85-2,83; $p = 0,29$. Средне -

арифметическая индекса массы тела доступная для 435 больных составила 21,5 кг/м² (медиана 20,1 кг/м²), минимальное значение ИМТ 12, максимальное значение ИМТ 45,1. Гипотрофия отмечена у 29,7% (129) больных, избыточная масса тела и ожирение у 16% (71) больных (рисунок 4.1) [диссертант].



*Источник: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023;(2):105-112. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>

Рисунок 4.1. -Распределение индекса массы тела у пациентов с МЛУ-ТБ, 2017-2021, г.Душанбе*

Впервые выявленные пациенты составили 73% больных (ОР 1,0; 95%ДИ 0,78-1,4; $p=0,8$). ТБ внелёгочной локализации (ВЛТБ) зарегистрирован у 21% больных, отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов ВЛ МЛУ-ТБ в период пандемии: ОР 1,7; 95% ДИ 1,34-2,22; $p < 0,001$ [диссертант]. Доля работающих в общей когорте МЛУ-ТБ составила 39% (174 больных), безработных 36% (163 больных), учащихся 13% (58 случаев), пенсионеров 8% (34 больных), неорганизованных детей и медработников по 2% каждая. В период пандемии доля работающих возросла с 37% до 44% (ОР=1,4; 95% ДИ 1,02-1,91; $p=0,05$).

Люди, живущие с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), составили 8% больных, сахарный диабет отмечен у 16% больных, маркёры вирусных гепатитов В (HBsAg)

выявлены у 3%, вирусных гепатитов С (anti-HCV) у 9%, сопутствующие заболевания у 37% больных; статистически значимых изменений в регистрации указанных заболеваний в период пандемии COVID-19 не отмечено (таблица 4.1).

Контакт с больным в семье и близком окружении отмечен у 29% больных. Лица, периодически употребляющие алкоголь, составили 5% больных, лица, потребляющие наркотические средства 4%, лишенные свободы 5%, трудовые мигранты 20% больных; статистически значимых изменений в выявлении этих групп в период пандемии не выявлено (таблица 4.1) [диссертант].

Таблица 4.1. - Демографические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя до и в период пандемии COVID-19*

	N =447	До пандемии COVID-19 N=293	Период пандемии COVID-19 N=154	Отношение рисков	p-значение
Районы города Душанбе					
Сино	143 (32)	91 (31)	52 (34)	1,1 (0,73-1,61)	0,66
Фирдавси	134 (30)	85 (29)	49 (32)	1,1 (0,74-1,63)	0,76
Шохмансур	98 (22)	69 (24)	29 (19)	0,9 (0,57-1,39)	0,61
И.Сомони	72 (16)	48 (16)	24 (15)	ref	
Возраст					
Средняя арифметическая $\pm$ (SD)	35,8 $\pm$ 16,9	36,6 $\pm$ 16,9	34,4 $\pm$ 17,0		0,91
Возрастные группы					
0-17	52 (12)	30 (10)	22 (14)	ref	
18-34	206 (46)	136 (46)	70 (46)	0,8 (0,55-1,16)	0,33
35 и старше	189 (42)	127 (44)	62 (40)	0,8 (0,53-1,13)	0,26
Пол					
Мужской	240 (54)	155 (53)	85 (55)	1,1 (0,84-1,37)	0,71
Женский	207 (46)	138 (47)	69 (45)	ref	
Занятость					
Работающий	174 (39)	107 (37)	67 (44)	1,4 (1,02-1,91)	0,05
Безработный	163 (36)	118 (40)	45 (29)	ref	
Учащиеся образовательных учреждений*	58 (13)	36 (12)	22 (14)		

Продолжение таблицы 4.1

Пенсионеры\инвалиды	34 (8)	24 (8)	10 (6)		
Неорганизованные	11 (2)	5 (2)	6 (4)		
Медработники	7 (2)	3 (1)	4 (3)	0,7 (0,34-1,31)	0,44
Место жительства					
Собственное жильё	346 (80)	222 (79)	124 (81)	Ref	
Не собственное жильё (общежитие, аренда)	80 (18)	55 (20)	25 (16)	0,9 (0,61-1,24)	0,52
БОМЖ	9 (2)	4 (1)	5 (3)	1,5 (0,85-2,83)	0,29
Индекс массы тела (ИМТ)					
Нормальный ИМТ (18.5-24,9)	235 (54)	156 (55)	79 (51)	Ref	
Гипотрофия (ИМТ<18.5)	129 (30)	81 (29)	48 (31)	0,9 (0,68-1,20)	0,49
Ожирение (ИМТ>25)	71 (16)	44 (16)	27 (18)	1,1 (0,90-1,60)	0,59
ЛЖВС	37 (8)	25 (9)	12 (8)	0,9 (0,58-1,52)	0,92
Сахарный диабет	71 (16)	44 (15)	27 (18)	1,1 (0,81-1,56)	0,49
Вирусные гепатиты В	12 (3)	7 (2)	5 (3)	1,2 (0,62-2,41)	0,76
Вирусные гепатиты С	38 (9)	26 (9)	12 (8)	0,9 (0,56-1,48)	0,83
Сопутствующие заболевания	168 (37)	102 (36)	66 (43)	1,2 (0,94-1,56)	0,18
Контакт с больным в семье	130 (29)	82 (28)	48 (31)	1,1 (0,84-1,45)	0,51
Лица, употребляющие алкоголь	23 (5)	18 (6)	5 (3)	0,6 (0,28-1,36)	0,26
Лица, употребляющие наркотические средства	18 (4)	13 (4)	5 (3)	1,1 (0,82-1,49)	0,62
Лица, лишённые свободы	24 (5)	17 (6)	7 (5)	0,8 (0,44-1,59)	0,66
Трудовые мигранты (внешние)	87 (20)	60 (21)	27 (18)	0,9 (0,62-1,24)	0,52
Анатомическая локализация					
Внелегочный ТБ	93 (21)	45 (15)	48 (31)	1,7 (1,34-2,22)	<0,001
Лёгочный ТБ	354 (79)	248 (85)	106 (69)	Ref	
История лечения ТБ					
Впервые выявленные	327 (73)	213 (73)	114 (74)	1,0 (0,78-1,4)	0,8
Раннее леченные	120 (27)	80 (27)	40 (26)	Ref	
Клиническая манифестация впервые выявленных больных с ТБ лёгких	N=255	N=177	N=78		
Инфильтративный ТБЛ	227 (89)	161 (91)	66 (85)		

Продолжение таблицы 4.1

Диссеминированный ТБЛ	12 (5)	9 (5)	3 (4)		
Первичный ТБ комплекс	6 (2)	2 (1)	4 (5)		
Кавернозный и фиброзно-кавернозный ТБЛ	4 (2)	2 (1)	2 (3)		
Милиарный ТБ	3 (1)	1 (1)	2 (3)		
Очаговый ТБЛ	3 (1)	2 (1)	1 (1)		
ТБЛ с распадом лёгких	151 (59)	86 (49)	65 (83)	3,4 (1,99-5,87)	<0,001
ТБЛ подтвержденный	243 (95)	172 (97)	71 (91)	0,5 (0,3-,84)	0,05
Клиническая манифестация повторно-леченных больных с ТБ лёгких	N=99	N=71	N=28		
Инфильтративный ТБЛ	82 (82)	58 (82)	24 (86)		
Диссеминированный ТБЛ	4 (4)	4 (6)	0		
Первичный ТБ комплекс	1 (1)	1 (1)	0		
Кавернозный и фиброзно-кавернозный ТБЛ	10 (10)	7 (10)	3 (11)		
Цирротический ТБЛ	1 (1)	0	1 (4)		
Туберкулома лёгких	1 (1)	1 (1)	0		
ТБЛ с распадом лёгких	65 (66)	40 (57)	25 (89)	4,2 (1,38-12,99)	0,002
ТБЛ подтвержденный	96 (97)	69 (97)	27 (96)	0,8 (0,17-4,31)	1,0
Лекарственная устойчивость					
МЛУ-ТБ	279 (62)	174 (59)	105 (68)	Ref	
Преширокая ЛУ	101 (23)	72 (25)	29 (19)	0,8 (0,54-1,08)	0,13
Широкая ЛУ	67 (15)	47 (16)	20 (13)	0,8 (0,53-1,18)	0,29

*Источник: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023;(2):105-112. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112>

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 [диссертант].

В структуре МЛУ -ТБ статистически значимых различий в диагностике преширокой лекарственной устойчивости и широкой лекарственной устойчивости МБТ в период пандемии не обнаружено: $p=0,13$ и $p=0,29$ соответственно. Следует учесть, что из числа пациентов с лабораторно подтвержденным\клинически установленным ТБ с МЛУ (447) лабораторное подтверждение любым методом получено в 407 (91%) случаях: у больных ТБ лёгких (354) диагноз подтверждён в 96 (339) случаях, у больных с ВЛ ТБ (93) диагноз ТБ подтверждён в 743% (68) случаях. Фенотипический ТЛЧ доступен для 286 пациентов (таблица 4.2) [диссертант].

Таблица 4.2. - Лабораторная диагностика зарегистрированных больных туберкулёзом с мультирезистентностью *M. tuberculosis*, г.Душанбе, 2017-2021гг.

	ТБ лёгких, количество и %	Внелёгочный ТБ, количество и %	Итого
Всего выявлено больных ТБ с лабораторным и клинически установленным МЛУ -ТБ	354	93	447 (100)
Получено лабораторное подтверждение ТБ	339 (96)	68 (73)	407 (91)
Фенотипическое ТЛЧ к препаратам первого ряда 1	250 (74)	36 (53)	286 (70)
МЛУ-ТБ	210 (84)	28 (78)	238 (83)
ТБ с чувствительностью МБТ	18 (7)	6 (17)	24 (8)
ТБ с монорезистентностью	13 (5)	2 (5)	15 (5)
ТБ с полирезистентностью	9 (4)	0	9 (3)
ТБ-туберкулёз; МЛУ-ТБ- туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя; МБТ- <i>M. tuberculosis</i> ; ТЛЧ-тест лекарственной чувствительности			

4.2. Детерминанты неэффективного лечения больных туберкулёзом с множественной устойчивостью возбудителя

Всего 431 больных были вовлечены в лечение режимами МЛУ-ТБ с общей успешностью лечения 82%. 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 (BPaL) 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 (таблица 4.3).

Эффективность лечения больных с ТБ лёгких составила 79%, ТБ внелёгочной локализации 88%. Эффективность лечения среди впервые выявленных больных составила 83%, повторных 79%, ассоциации между историей предшествующего лечения и неэффективным исходом не обнаружено (ОР=1,3; 95%ДИ 0,8-1,9; p=0,39). Неэффективный исход статистически значимо чаще встречается у больных мужского пола (ОР=2,1; 95%ДИ 1,3-3,2; p=0,002). При сравнении эффективности лечения в возрастных группах после 100% эффективности лечения МЛУ-ТБ у детей до 18 лет, следуют больные в возрасте 18-44 лет (82%), 45-64 лет (76%); наименьшая эффективность отмечена у лиц 65 лет и старше (63%). 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 (ОР=3,5; 95% ДИ 2,3-4,8; p<0,001), больных, с историей лишения свободы (ОР=4,2; 95% ДИ 2,8-6,2; p<0,001), трудовых мигрантов (ОР=1,2; 95% ДИ 1,05-1,4; p<0,0015), безработных (ОР=2,8; 95% ДИ 1,7-4,6; p<0,001), лиц, не имеющих жильё (ОР=3,8; 95% ДИ 2,2-6,3; p=0,001).

Таблица 4.3. -Результаты лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от режима лечения, 2017-2021, г.Душанбе

	Длительный режим лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ (n, %)	Полностью пероральным длительным режим лечения (n, %)	Короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин (n, %)	Кратко-срочный режим лечения (n, %)	Короткий модифицированный режим лечения (n, %)	Короткий бедаквилин, претоманид, линезолид режим (BPaL) (n, %)
	n = 160 (37%)	n = 84 (19%)	n = 77 (18%)	n = 60 (14%)	n = 37 (9%)	n = 13 (3%)
Успешность лечения						
Эффективное лечение	121 (76)	59 (70)	76 (98)	51 (85)	34 (92)	12 (92)
Безуспешное лечение	39 (24)	25 (30)	1 (2)	9 (15)	3 (8)	1 (8)
Результаты лечения						
Излечение	96 (60)	49 (58)	38 (49)	30 (50)	20 (54)	8 (61)
Лечение завершено	25 (16)	10 (12)	38 (49)	21 (35)	14 (38)	4 (31)
Неэффективное лечение	3 (2)	4 (5)	0	4 (7)	1 (3)	0
Потерянные для последующего наблюдения	12 (7)	6 (7)	0	3 (5)	0	0
Смерть	24 (15)	15 (18)	1 (2)	2 (3)	2 (5)	1 (8)

В общей когорте МЛУ-ТБ больных ассоциация между безуспешным исходом лечения и такими факторами как анатомической локализацией ТБ, историей предшествующего лечения больных, контактом с больным в близком окружении, индексом массы тела, арендованным жильем по сравнению с собственным, спектром устойчивости, сахарным диабетом не обнаружена (таблица 4.4) [диссертант].

В группе 2 наблюдается снижение эффективности лечения у лиц, потребляющих алкоголь (с 44% до 40%) и трудовых мигрантов (71% до 67%) по сравнению с группой 1. Хотя в группе 2 у лиц, потребляющих наркотические средства в эффективность лечения МЛУ-ТБ повысилась на 2% тем не менее остаётся очень низкой (33%).

Таблица 4.4. -Эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от социально-демографических и клинико-эпидемиологических характеристик, Душанбе, 2017-2021гг.

	Всего (N=431), n(%)	Эффективное лечение, (N=353), n(%)	Неэффек- тивное лечение (N=78), n(%)	Отношение рисков (95% ДИ)	Р-зна- чение
Пол					
Мужской	232 (54)	177 (76)	55 (24)	2,1 (1,3-3,2)	0,002
Женский	199 (46)	176 (87)	27 (13)		
Возрастные группы					
дети до 18 лет	48 (11)	48 (100)	0	∞	<0,001
18-44 лет	253 (59)	207 (82)	46 (18)	ref	
45 -64 лет	106 (24)	83 (76)	23 (24)	1,2 (0,8-1,9)	0,53
65 и старше	24 (6)	15 (63)	9 (37)	2,1 (1,2-3,7)	0,03
Локализация					
ТБ лёгких	342 (79)	273 (77)	69 (23)	1,99 (1,04-3,8)	0,04

Продолжение таблицы 4.4.

Внелегочный ТБ	89 (21)	80 (90)	9 (10)	ref	
История лечения					
Новые случаи	313 (73)	260 (83)	53 (17)		
Ранее леченные случаи	118 (27)	93 (79)	25 (21)	1,3 (0,8-1,9)	0,37
Контакт с больным	129 (30)	110 (85)	19 (15)	0,75 (0,47-1,21)	0.29
Сахарный диабет	70 (16)	55 (79)	15 (21)	1,2 (0,8-2,0)	0.53
Больные с ТБ/ВИЧ	36 (8)	22 (61)	14 (39)	2,4 (1,5-3,8)	0.0016
Вирусные гепатиты С	38 (9)	20 (53)	18 (47)	3,1 (2,1-4,7)	<0,001
Наркопотребление	18 (4)	6 (33)	12 (67)	4,2 (2,8-6,2)	<0,001
Употребление алкоголя	23 (5)	10 (44)	13 (56)	3,5 (2,3-4,8)	<0,001
Больные с историей лишения свободы	24 (6)	13 (54)	11 (46)	4,2 (2,8-6,2)	<0,001
Трудовые мигранты	85 (20)	59 (69)	26 (31)	1,2 (1,05-1,4)	0.0015
Место лечения					
Стационарное	243 (56)	190 (78)	53 (22)	1,6 (1,06-2,5)	0.03
Амбулаторное	188 (44)	163 (87)	25 (13)	ref	
Индекс массы тела (взрослые)	383	305 (80)	78 (20)		
<18.5	97 (26)	74 (77)	23 (23)	1,16 (0,7-1,8)	0,6
18-24,5	216 (56)	172 (80)	44 (20)	ref	
>25	70 (18)	59 (84)	11 (16)	0,77 (0,4-1,4)	0,49
Занимаемая позиция	337	271 (80)	66 (20)		
Работающий	180 (52)	161 (89)	19 (11)	ref	
Безработный	157 (48)	110 (70)	47 (30)	2,8 (1,7-4,6)	<0,001
Место жительства	431	353 (82)	78 (18)		
Собственное жильё	344 (80)	283 (82)	61 (18)	ref	

Продолжение таблицы 4.4.

Арендованное жильё\общежитие	78 (18)	67 (86)	11 (14)	0,8 (0,4-1,5)	0,55
Без определенного места жительства	9 (2)	3 (33)	6 (67)	3,8 (2,2-6,3)	0,001
Спектр устойчивости МЛУ-ТБ					
ТБ с МЛУ	270 (63)	229 (85)	41 (15)	ref	
ТБ с пре-ШЛУ	98 (23)	77 (79)	21 (21)	1,4 (0,88-2,26)	0,21
ТБ с ШЛУ	63 (14)	47 (75)	16 (25)	1,67 (1,01-2,8)	0,079

Примечание: ТБ-туберкулёз; ТБЛ-туберкулёз лёгких; МЛУ-множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ-широкая лекарственная устойчивость; ДИ-доверительный интервал.

Эффективность лечения МЛУ-ТБ среди ранее лишённых свободы, МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, больных с гепатитом С в группе 2 также повысилась, тем не менее остается ниже 70%. Эффективность лечения среди детей составила 100% без изменений в обеих группах, больных сахарным диабетом повысилось с 77% в группе 1 до 82% в группе 2, мужчин 73 до 82%, другими сопутствующими заболеваниями с 64 до 74% соответственно (рисунок 4.2).

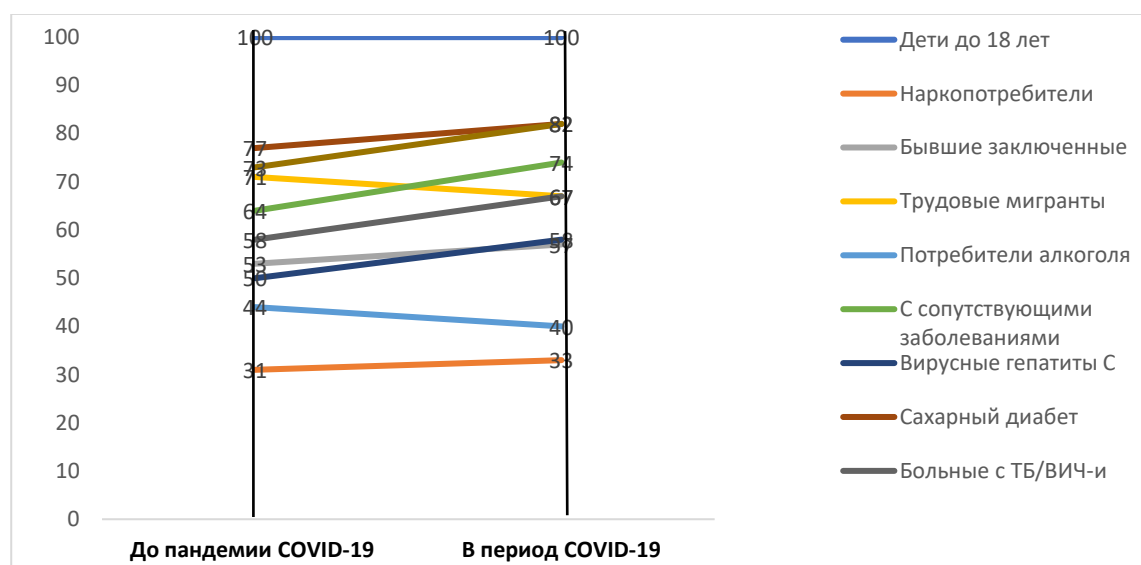


Рисунок 4.2.- Эффективное лечение больных ТБ с МЛУ возбудителя до и в период пандемии COVID-19 (в %) среди ключевых групп населения,

Душанбе

Продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ в общей когорте составила $13,6 \pm 6,6$ месяцев, варьируя от $15,1 \pm 5,5$ месяцев для больных с успешным результатом лечения до $7,3 \pm 7,2$ для больных с неблагоприятным исходом лечения ($p=0,0002$): $15,4 \pm 6,9$ месяцев в группе 1, а в группе 2 $10,8 \pm 4,3$ месяцев. В группе 2 отмечена увеличение эффективности лечения МЛУ-ТБ до 85% по сравнению 80% в группе 1. В группе 1 наблюдается ассоциация неэффективного лечения с мужским полом ($OR=2,3$; 95%ДИ 1,36-4,04; $p=0,002$), во второй группе такой связи не обнаружено ($OR=1,4$; 95%ДИ 0,6-3,4; $p=0,46$), наблюдается повышение эффективности лечения МЛУ-ТБ как среди мужчин (84% по сравнению в 72% в группе 1), так и женщин (89% по сравнению с 86%). Хотя в группе 2 риск неэффективного лечения у больных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-инфекцией остается в 2,5 раза выше чем у больных с ВИЧ-отрицательным статусом, тем не менее эффективность лечения МЛУ-ТБ среди них улучшилось в группе 2 ($OR=2,47$; 95% ДИ 1,0-6,1 $p=0,08$). Эффективность лечения у больных с сахарным диабетом составила 79%; в группе 2 наблюдается повышение эффективности лечения с 77% до 81%, ассоциации неэффективного лечения МЛУ-ТБ с наличием сахарного диабета не обнаружено. В группе 2 наблюдается улучшение эффективности лечения больных гепатитом С по сравнению с группой 1 (50% и 58% соответственно), в обеих группах наблюдается ассоциация с неэффективным лечением. Также отмечена ассоциация неэффективного лечения с потреблением алкоголя в обеих группах и между группами ($OR=3,44$; 95%ДИ 2,25-5,2; $p<0,001$), наркопотреблением ($OR=4,09$; 95% ДИ 2,76-6,07; $p<0,001$), историей лишения свободы ($OR=2,74$; 95% ДИ 1,68-4,45; $p<0,001$) и трудовой миграцией ($OR=2,0$; 95% ДИ 1,34-3,01; $p=0,0017$). Риск неэффективного лечения в 3,8 раз статистически значимо выше среди больных, госпитализированных для получения интенсивной фазы лечения, чем у амбулаторно леченных ($OR=3,8$; 95%ДИ 1,36-10,64; $p=0,0056$) в группе 2; в группе 1 такой ассоциации не наблюдается (таблица 4.5). Ассоциации между ростом-весовым показателем и эффективностью лечения не отмечено. В группе 2 ассоциации между

неэффективностью лечения и безработицей не отмечено (OR=1,92; 95% ДИ 0,87-4,28; $p=0,166$) в отличие от группы 1 (OR=3,5; 95%ДИ 1,8-6,7; $p < 0,001$) (таблица 4.5).

У больных, получающих индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ в группе 2 риск неэффективного лечения в 2,9 раз выше, чем в группе 1 (OR=2,9; 95%ДИ 1,6-5,5; $p=0,032$). Статистического различия в группах 1 и 2, получающих длительный полностью пероральный режим не отмечено (OR=1,36; 95%ДИ 0,69-2,68; $p=0,47$) (таблица 4.5).

У больных, получающих длительный режим лечения (индивидуальный, содержащий инъекционные препараты) неэффективное лечение статистически значимо связано с сочетанными инфекциями ТБ/ВИЧ-и (OR=2,1; 95% ДИ 1,18-3,74; $p=0,04$), вирусным гепатитом С (OR=2,6; 95% ДИ 1,6-4,4; $p=0,002$), сопутствующими заболеваниями (OR=3,44; 95% ДИ 1,85-6,4; $p<0,0001$), употреблением алкоголя (OR=2,5; 95% ДИ 1,4-4,3; $p=0,015$) и наркотических средств (OR=3,2; 95% ДИ 1,9-5,4; $p=0,001$), безработицей (OR=3,3; 95% ДИ 1,48-7,5; $p=0,0019$), отсутствием определенного места жительства (OR=4,1; 95% ДИ 3,04-5,61; $p=0,005$), периодом COVID-19 (OR=6,2; 95% ДИ 1,18-32; $p=0,03$) (рисунок 4.3).

У больных, получающих длительный полностью оральный режим лечения больных с МЛУ -ТБ статистически значимая ассоциация с неэффективным лечением наблюдается только у лиц, принимающих наркотические средства (OR=3,7; 95% ДИ 3,5-5,38; $p=0,027$) (рисунок 4.4).

У больных, получающих другие режимы лечения МЛУ-ТБ в связи с малым объемом выборки провести анализ мер связи между воздействием и исходом не удалось.

Таблица 4.5. -Сравнение эффективности лечения в группах 1 и 2 в зависимости от демографических и клинико-эпидемиологических данных, г.Душанбе, Таджикистан

	Группа 1					Группа 2					Сравнение групп 2 и 1	
	Всего (N=278)	Эффективное лечение (N=223)	Неэффе- ктивное лечение (N=55)	Отношение рисков (95% ДИ)	Р-зна- чение	Всего (N=153)	Эффективное лечение (N=130)	Неэффе- ктивное лечение (N=23)	Отношение рисков (95% ДИ)	Р-зна- чение	Скорректиро- ванное отношение рисков (95% ДИ)	Р-зна- чение
Продолжительность лечения (мес)	15,4±6,9 (0,03- 37,2)	17,2±5,4 (8,8-37,2)	8,4±7,7 (0,03- 36,0)		<0,001	10,6± 4,4 (0,03- 25,1)	11,5±2,8 (6,1-22,8)	8,2±8,1 (0,3- 25,1)		<0,001		
Пол												
Мужской	148 (53)	108 (73)	40 (27)	2,3 (1,36- 4,04)	0,002	84 (55)	69 (82)	15 (18)	1,5 (0,69- 3,4)	0,39	2,39 (1,37- 4,26)	0,001
Женский	130 (47)	115 (88)	15 (12)			69 (45)	61 (88)	8 (12)				
Возрастные группы												
дети до 18 лет	27 (10)	27 (100)	0	0	0,009	21 (14)	21 (100)	0	0	0,04		
18-44 лет	159 (57)	129 (81)	30 (19)	ref		94 (61)	78 (83)	16 (17)	ref			
45 -64 лет	77 (28)	59 (77)	18 (23)	1,24 (0,74- 2,08)	0,53	29 (19)	24 (83)	5 (17)	1,01 (0,4- 2,5)	1,0	1,18 (0,75- 1,84)	0,58
65 и старше	15 (5)	8 (53)	7 (47)	2,47 (1,32- 4,64)	0,029	9 (6)	7 (78)	2 (22)	1,3 (0,36- 4,8)	1,0	2,06 (1,16- 3,67)	0,045
Локализация												
ТБ лёгких	237 (85)	185 (78)	52 (22)	2,99 (0,98- 9,15)	0,05	105 (69)	88 (84)	17 (16)	1,29 (0,54- 3,08)	0,72	1,95 (0,98- 3,87)	0,062
Внелегочный ТБ	41 (15)	38 (93)	3 (7)	ref		48 (31)	42 (88)	6 (12)	ref			
История лечения												
Новые случаи	200 (72)	163 (82)	37 (18)	ref		113 (74)	97 (86)	16 (14)	ref			
Ранее леченные случаи	78 (28)	60 (77)	18 (23)	1,24 (0,76- 2,05)	0,49	40 (26)	33 (83)	7 (17)	1,23 (0,55- 2,78)	0,8	1,24 (0,81- 1,9)	0,39
Больные с ТБ/ВИЧ	24 (9)	14 (58)	10 (42)	2,35 (1,37- 4,05)	0,011	12 (8)	8 (67)	4 (33')	2,47 (1,0- 6,1)	0,08	2,38 (1,5-3,8)	0,0017

Продолжение таблиц 4.5

Сахарный диабет	43 (15)	33 (77)	10 (23)	1,2 (0,66-2,2)	0,68	27 (18)	22 (81)	5 (19)	1,29 (0,53-3,2)	0,56	1,24 (0,75-2,05)	0,51
Вирусный гепатит С	26 (9)	13 (50)	13 (50)	3 (1,87-4,8)	<0,001	12 (8)	7 (58)	5 (42)	3,3 (1,5-7,2)	0,02	3,07 (2,04-4,61)	<0,001
Контакт с больным	81 (29)	65 (80)	16 (20)	0,99 (0,59-1,68)	1	48 (31)	45 (94)	3 (6)	0,32 (0,1-1,1)	0,07	0,76 (0,47-1,22)	0,31
Употребление алкоголя	18 (6)	8 (44)	10 (56)	3,2 (1,96-5,2)	<0,001	5 (3)	2 (40)	3 (60)	4,4 (1,95-10,1)	0,026	3,44 (2,25-5,2)	<0,001
Наркопотребление	13 (5)	4 (31)	9 (69)	3,99 (2,5-6,2)	<0,001	5 (3)	2 (40)	3 (60)	4,4 (1,95-10,1)	0,026	4,09 (2,76-6,07)	<0,001
Больные с историей лишения свободы	17 (6)	9 (53)	8 (47)	2,6 (1,48-4,6)	<0,001	7 (5)	4 (57)	3 (43)	3,1 (1,21-8,07)	0,069	2,74 (1,68-4,45)	<0,001
Трудовые мигранты	58 (21)	41 (71)	17 (29)	1,7 (1,04-2,78)	0,06	27 (18)	18 (67)	9 (33)	3,0 (1,45-6,2)	0,0068	2,0 (1,34-3,01)	0,0017
Место лечения												
Стационарное	158 (57)	124 (78)	34 (22)	1,23 (0,75-2)	0,49	85 (56)	66 (78)	19 (22)	3,8 (1,36-10,64)	0,0056	1,63 (1,06-2,52)	0,033
Амбулаторное	120 (43)	99 (83)	21 (17)	ref		68 (44)	64 (94)	4 (6)				
Индекс массы тела (взрослые)	251	196 (78)	55 (22)			132	109 (82)	23 (17)				
<18,5	62 (25)	49 (79)	13 (21)	0,9 (0,5-1,64)	0,94	35 (27)	25 (71)	10 (29)	1,82 (0,86-3,87)	0,19	1,17 (0,75-1,8)	0,59
18,5-25	146 (58)	113 (77)	33 (23)	ref		70 (53)	59 (84)	11 (16)				
>25	43 (17)	34 (79)	9 (21)	0,9 (0,48-1,78)	0,98	27 (20)	25 (93)	2 (7)	0,47 (0,11-1,99)	0,46	0,79 (0,44-1,44)	0,56
Занимаемая позиция	221	175 (79)	46 (21)			116 (76)	96 (83)	20 (17)				
Работающий	109 (49)	99 (91)	10 (9)			71 (61)	62 (87)	9 (13)				
Безработный	112 (51)	76 (68)	36 (32)	3,5 (1,8-6,7)	<0,001	45 (39)	34 (76)	11 (24)	1,92 (0,87-4,28)	0,166	2,86 (1,73-4,73)	<0,001
Место жительства												
Собственное жильё	221 (80)	177 (80)	44 (20)	ref		123 (80)	106 (86)	17 (14)				
Арендное жильё/общежитие	53 (19)	46 (87)	7 (23)	0,66 (0,3-1,4)	0,35	25 (17)	21 (84)	4 (16)	2,5 (0,62-10,14)	0,24	0,79 (0,44-1,42)	0,52

Продолжение таблиц 4.5

Без определенного места жительства	4 (1)	0	4 (100)	5 (3,9-6,5)	0,0011	5 (3)	3 (60)	2 (40)	2,89 (0,91-9,24)	0,16	4,04 (2,51-6,52)	<0,001
Спектр устойчивости												
ТБ с МЛУ	165 (59)	137 (83)	28 (17)	ref		105 (69)	92 (88)	13 (12)				
ТБ с пре-ШЛУ	69 (25)	53 (77)	16 (23)	1,37 (0,79-2,4)	0,35	29 (19)	76 (77)	22 (23)	1,39 (1,54-3,59)	0,79	1,37 (0,86-2,2)	0,26
ТБ с ШЛУ	44 (16)	33 (75)	11 (25)	1,47 (0,8-2,7)	0,32	19 (12)	14 (74)	5 (26)	2,13 (0,86-5,27)	0,218	1,6 (0,99-2,7)	0,09
Режимы лечения												
Длительный режим лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ	154	119 (77)	35 (23)	0,91 (0,49-1,67)	0,93	6	2 (33)	4 (67)	1,96 (0,97-3,94)	0,18	2,9 (1,6-5,5)	0,032
Полностью пероральный длительный режим лечения	40	30 (75)	10 (25)	ref		44	29 (66)	15 (34)	ref		1,36 (0,69-2,68)	0,47
Короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин	28	27 (96)	1 (4)			49	49 (100)	0				
Краткосрочный режим лечения	56	47 (84)	9 (15)			4	4 (100)	0				
Короткий модифицированный режим лечения	0	0	0			37	34 (92)	3 (8)				
Короткий бедаквилин, претоманид, линезолид режим (ВРaL)	0	0	1 (8)			13	12 (92)	1 (8)				
ТБ-туберкулёз; ТБЛ-туберкулёз лёгких; МЛУ-множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ-широкая лекарственная устойчивость; МБТ-микобактерии туберкулёза; ДИ-доверительный интервал												

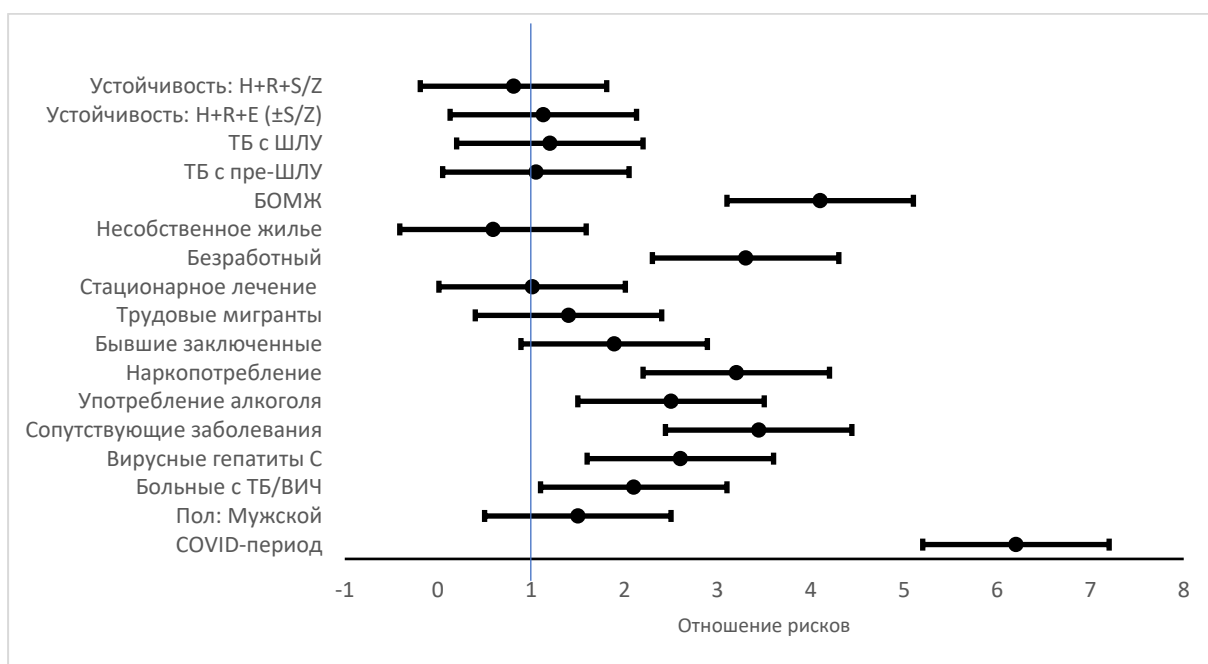


Рисунок 4.3. - Факторы риска неэффективного лечения у больных, получающих длительный (индивидуальный) режим лечения больных с МЛУ-ТБ

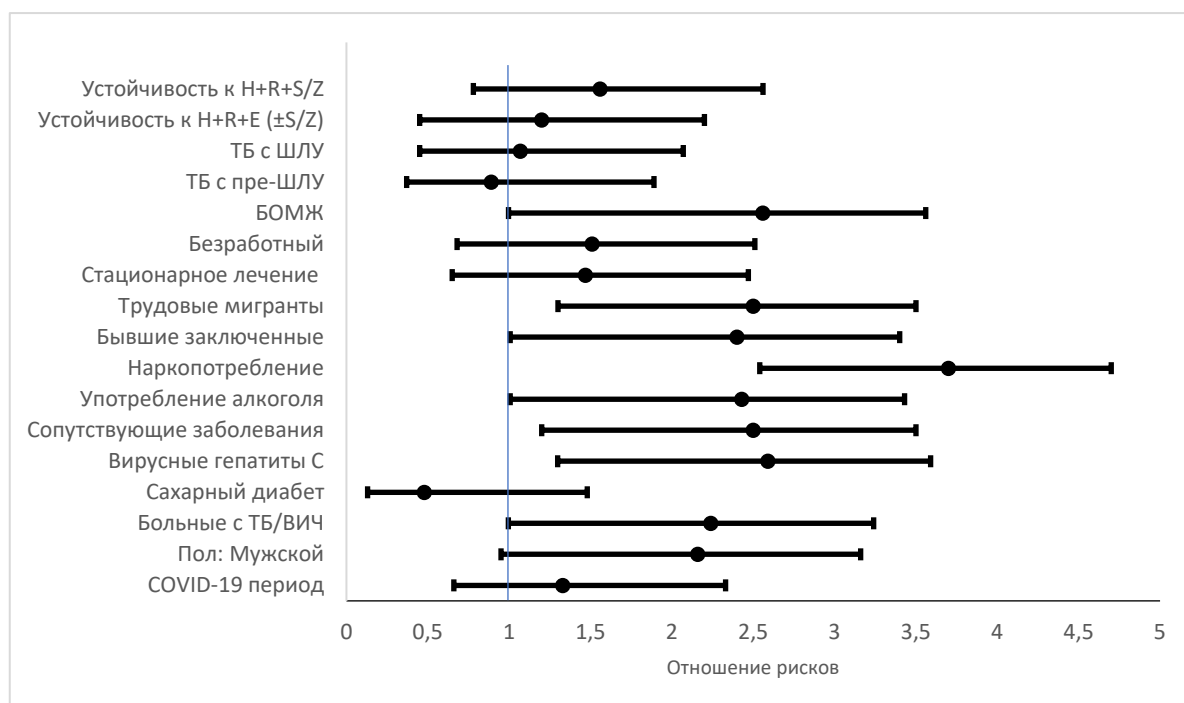


Рисунок 4.4. - Факторы риска неэффективного лечения у больных, получающих длительный полностью оральный режим лечения больных с МЛУ- ТБ

ГЛАВА 5. ИННОВАЦИИ И БАРЬЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В КОНТЕКСТЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 В ДУШАНБЕ

Учитывая снижение показателя заболеваемости населения ТБ на 32% и МЛУ-ТБ на 20% в 2020 году по сравнению с 2019г. в г. Душанбе на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 во главе с Управлением здравоохранения г. Душанбе в 2021 году было внедрено имплементационное исследование (ИИ), направленное на устранения барьеров в диагностике и контроле МЛУ-ТБ.

Предполагалось, что снижение заболеваемости связано с увеличением смертности больных и затушевыванием симптомов туберкулёза приемом антибиотиков широкого спектра действия для больных с COVID-19, клинические проявления которого похожи на ТБ. ИИ внедрено поэтапно в виде качественного исследования в реальных рутинных условиях, со стороны команды непосредственно вовлеченной в реализацию программы защиты населения от туберкулёза в г.Душанбе с акцентом на усиление эпидемиологического надзора за ТБ. Первым шагом была создана мультидисциплинарная команда ИИ, обучены эпидемиологи, определены проблемы реализации национальной программы на уровне городских центров здоровья города Душанбе. Учитывая барьеры в диагностике ТБ при пандемии COVID-19, была усовершенствована система надзора путём установления еженедельной отчётности на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) по выявлению больных с предполагаемым ТБ, регистрации ТБ и МЛУ-ТБ.

Лаборанты ГЦЗНТ совместно с работниками статистического кабинета обеспечивали контроль над своевременным вовлечением на лечение пациентов с лабораторно-подтверждённым ТБ. Это потребовало внедрения новой отчётной формы, которая включала информацию о регистрации лиц с предполагаемым ТБ, диагностикой ТБ и МЛУ-ТБ на уровне ПМСП с учётом

пола, возрастных групп (дети, подростки, взрослые), лабораторного подтверждения (лабораторно-подтверждённые или клинически установленные случаи) и анатомической локализации (лёгочная, внелёгочная).

Форма отчёта была утверждена Управлением здравоохранения г. Душанбе. Данная форма в ходе реализации проекта была распространена на другие города и районы страны для применения, претерпела изменения с учётом практической значимости и ныне применяется для еженедельного эпидемиологического надзора за ТБ. Еженедельный сбор данных по диагностике ТБ внедрён со второй недели 2021 года. Данные эпидемиологического надзора представлялись на рассмотрение и обсуждение в Управление здравоохранения города.

Совместно с эпидемиологами центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора города и районов Душанбе, обучающихся на базовой программе полевой эпидемиологии (FETP Frontline) оценена система эпидемиологического надзора за ТБ.

Учитывая выявленные недостатки в знаниях и навыках работников ПМСП по выявлению ТБ, были организованы тренинги вначале для тренеров, затем для работников ПМСП. На тренинге для тренеров были обучены 25 фтизиатров и сотрудников ГЦЗНТ.

Обучение было направлено на симптоматическую диагностику ТБ, реализацию клинико-лабораторного алгоритма диагностики ТБ, обследование контактных и посвящено основам лечения ТБ, в частности МЛУ-ТБ.

В дополнение была организована информационно-просветительная работа и наставническая поддержка (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Описание вмешательств и барьеров в стратегии реализации*

Описание вмешательств	
Цель имплементационного исследования	Улучшить доступ населения г. Душанбе к услугам по профилактике, диагностике и лечению ТБ и ТБ с ЛУ МБТ, 2021 г.

Продолжение таблицы 5.1

Задачи	а) укрепить систему мониторинга за ранним выявлением, адекватной диагностикой и своевременным вовлечением к лечению ТБ и МЛУ-ТБ; б) изучить изменения в результатах лечения больных с ТБ и ТБ с ЛУ МБТ в контексте местного бремени пандемии COVID-19; в) представить данные регулярного обзора данных по диагностике и лечению ТБ и ТБ с ЛУ МБТ в Управление здравоохранение г. Душанбе; г) предпринять меры по улучшению всеобщего доступа к диагностике и лечению ТБ и ТБ с ЛУ МБТ для принятия решений
Стратегия реализации	
Создание мультидисциплинарной команды	Команда из числа руководителей и работников учреждений г. Душанбе (Управление здравоохранения, ГЦЗНТ, ЦГСЭН, 15 ГЦЗ), а также Tuberculosis Research and Prevention Center NGO, Yerevan, Armenia была создана для реализации ИИ; обязанности сторон были прописаны в Распоряжении начальника Управления г. Душанбе
Усиление потенциала по ИИ	Двое сотрудников ГЦЗНТ были слушателями курсов по ИИ «Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней» (TDR/WHO), что способствовало лучшему пониманию и внедрению инновационных

Продолжение таблицы 5.1

	подходов в стратегии вмешательств. Данные курсы были доступны только по приглашению организаторов, что ограничивало доступ широкого круга в условиях пандемии COVID-19. RE-AIM вебсайт (www.re-aim.org) является альтернативным вариантом с открытым доступом, но все материалы представлены только на английском языке
Еженедельный надзор за ТБ, оценка системы эпидемиологического надзора за ТБ и аудит качества данных	Для оценки и аудита данных эпидемиологического надзора за ТБ были привлечены специалисты, обучающиеся на курсах практической эпидемиологии Центров по контролю США (FETP Advance и FETP Frontline); данные, полученные в результате оценки, были опубликованы в научно-практическом журнале «Туберкулёз и болезни лёгких», а также использованы для обучения тренеров и работников ПМСП
Исследование факторов, препятствующих доступу к диагностике и лечению ТБ	Для изучения эпидемиологических характеристик больных с ТБ до и во время пандемии COVID-19, финансового бремени ТБ были: разработан протокол исследования и анкета; получено одобрение комитета по биомедицинским исследованиям Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; обучена команды исследователей; проведено предварительное анкетирование с отбраковкой анкет и исправлением недостатков; проведено анкетирование больных ТБ с ЛУ МБТ; данные введены в Excel; база данных отправлена

Продолжение таблицы 5.1

	для анализа и совместной подготовки научной статьи партнёрам по исследованию
Информационно-просветительская работа	Проведены однодневные тренинги для участковых фтизиатров ГЦЗ: обучение было сосредоточено на понимании недостатков в диагностике ТБ на уровне ПМСП, обеспечении знаний о путях передачи, важности инфекционного контроля, алгоритме диагностики ТБ, принципах лечения ТБ, наблюдении за контактными и внедрении химиопрофилактики. Оплата тренерам и участникам не была предусмотрена; сертификаты не выдавались. Обучение работников ПМСП: проведены 2-х часовые семинары в ГЦЗ; для обучения использовались презентационные материалы, разработанные на основе предварительной оценки; сроки обучения работников ПМСП были оставлены на усмотрение участковых фтизиатров. Оплата тренерам и участникам не предусмотрена; сертификаты не выдавались
Наставническая поддержка и поддержка коллег	Внутренняя поддержка со стороны исследовательской группы проводилась во время проведения заседаний ВКК, на еженедельных собраниях, ежеквартальных семинарах, а также во время случайных проверочных выездов исследовательской группы в поликлиники города Душанбе.

Продолжение таблицы 5.1

Эпидемиологический мониторинг	Установлен еженедельный сбор данных о выявлении больных с предполагаемым ТБ, регистрации ТБ и ТБ с ЛУ МБТ на уровне ПМСП
-------------------------------	--

*Источник: Тиллоева ЗХ. Имплементационное исследование в профилактике и контроле туберкулёза с лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в Душанбе. Вестник Авиценны. 2022;24(2):204-17. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-204-217>

Примечания: ИИ-имплементационное исследование; ВКК – врачебная консультативная комиссия; ГЦЗ – городской центр здоровья; МЗСЗН РТ – Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; ПМСП – первичная медико-санитарная помощь; ТБ – туберкулёз; ТБ с ЛУ МБТ – туберкулёз с лекарственной устойчивостью возбудителя; ЦГСЭН – Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора; FETP Advance – двухгодичная магистерская программа по практической эпидемиологии Центров по контролю заболеваний США (СДС); FETP Frontline – трёхмесячная программа по практической эпидемиологии базового уровня СДС.

С целью повышения знаний и навыков по диагностике ТБ в 10 из 15 (16) учреждениях ПМСП было обучено 525 медицинских работников из 2153 специалистов (562 врача и 1591 человек среднего медперсонала, работающих в Душанбе).

Инновации (в данном случае: использование достижений науки и передового опыта для повышения эффективности реализации противотуберкулёзной программы) включали: внедрение еженедельной отчётной формы на уровне ПМСП; установление еженедельного эпидемиологического надзора за выявлением и диагностикой ТБ и ТБ с ЛУ МБТ на уровне ПМСП; применение опыта студентов базовой (FETP Frontline) и продвинутой (FETP Advance) программ полевой эпидемиологии центров по контролю США в аудите качества эпидемиологических данных по ТБ и оценке системы эпидемиологического надзора за ТБ; использование результатов

аудита качества данных по ТБ и оценки системы эпидемиологического надзора в обучении врачей-фтизиатров и работников ПМСП в Душанбе.

Несмотря на внедрённые изменения, команда столкнулась с рядом барьеров, которые не были учтены при планировании и указали на недостаточность навыков планирования (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Результативность имплементационного исследования*

Адаптация	Согласно рекомендациям тактики RE-AIM со стороны руководства Управления здравоохранения г. Душанбе было подписано распоряжение о внедрении ИИ, в котором расписаны обязанности сторон, утверждены отчётные формы для еженедельного эпидемиологического надзора за ТБ, индикаторы успеха. В процессе реализации исследования отчётная форма была изменена с учётом практических потребностей и рекомендаций рецензентов научного журнала «Туберкулёз и болезни лёгких» при рассмотрении статьи «Эпидемиологический надзор за туберкулёзом в г. Душанбе: пути совершенствования»
Охват	- На тренинге для тренеров было обучено 25 специалистов ГЦЗНТ, из них 15 (из 17) участковых фтизиатров, 2 медсестры, 2 врача-лаборанта, 6 административных работников ГЦЗНТ (статисты, заместители директора, врачи-консультанты) 10 из 15 обученных участковых врачей-фтизиатров провели тренинги на уровне ПМСП (66%), так как два врача ушли в дородовой отпуск, два – трудоустроились в Российской Федерации, 1 переведён в администрацию ГЦЗНТ

Продолжение таблицы 5.2

	• Обучено 525 работников ПМСП по вопросам выявления больных с предполагаемым ТБ, пошаговой реализации алгоритма диагностики ТБ, обследованию контактных и основам лечения ТБ на уровне ПМСП (24,4%). Низкий охват был связан с тем, что большее свое рабочее время сотрудники ПМСП проводили на участках, выполняя план вакцинации против COVID-19 • Представление отчётов в большинстве случаев было возложено на медсестёр, либо сборщиц образцов. В течение проектного периода 15 из 16 учреждений ПМСП участвовали в представлении еженедельных отчётов; в учреждении, не представившем отчёт, штат медсестры фтизиатрической помощи не был предусмотрен
Приемлемость	• Внедрение инновационных подходов и предотвращение распространения ТБ с ЛУ МБТ является основным приоритетом государственной политики • Индикаторы по выявлению, контролируемому лечению, обследованию контактных и химиопрофилактике в Республике Таджикистан возложены на работников ПМСП • Недостаточные знания, навыки и большая нагрузка на медработников ПМСП являются основным препятствием в реализации Национальной программы защиты населения от туберкулёза
Осуществимость	• Отсутствие методического отдела, нехватка кадровых ресурсов по методической помощи, большая нагрузка по тренингам, исследованиям и эпидемиологическому

Продолжение таблицы 5.2

	надзору на двух специалистов ограничивали возможность оказания поддержки команде участковых фтизиатров на уровне ПМСП
	• Кадровый дефицит врачей фтизиатров, отсутствие стимула (недостаточная тарификация участковых фтизиатров, закреплённых за определёнными ГЦЗ), отсутствие поощрения фтизиатров при нагрузке (от 2,5 до 8 раз выше установленного МЗСЗН РТ норматива на каждого участкового фтизиатра в г. Душанбе), обращение больных с COVID-19 к участковым фтизиатрам, выполняющим одновременно роль пульмонологов, стали барьерами в проведении семинаров во всех ГЦЗ города со стороны фтизиатров • Недостаточное количество соответствующих респираторов для индивидуальной защиты повышали вероятность заболевания ТБ среди работников ГЦЗНТ • Привлечение кадрового потенциала медработников среднего звена могли бы облегчить нагрузку на врачей • Подготовка кадров эпидемиологической службы могла способствовать стабильности проведения ежегодной оценки системы эпидемиологического надзора за ТБ • Недостаточное планирование исследования и оценка стоимости услуг стали причиной недовольства команды, участвовавшей в исследовании • Отсутствие лаборатории для диагностики ТБ на базе ГЦЗНТ, зависимость от лабораторий Республиканского центра защиты населения от ТБ (РЦЗНТ), Национальной лаборатории общественного здравоохранения стали

Продолжение таблицы 5.2

	барьером для получения своевременной информации о случаях с подтверждённым ТБ: все лаборатории, расположенные в Душанбе, имели прямое подчинение МЗСЗН РТ; для устранения данной проблемы лабораторный специалист ГЦЗНТ собирал по телефону информацию о случаях подтверждённого ТБ из лабораторий РЦЗНТ, Национальной лаборатории общественного здравоохранения, детской ТБ больницы; данные из Национальной референс лаборатории по ТБ собирались только для уточнения результатов фенотипического ТЛЧ у зарегистрированных на лечение пациентов
Эффективность	• В г. Душанбе за период вмешательств отмечен рост заболеваемости населения ТБ на 2,7% в 2021 году (49,1 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2020 (48 на 100 тыс. населения) • Темп прироста заболеваемости ТБ с ЛУ МБТ составил 11,9% в 2021 по сравнению с 2020 г. • Согласно отчётам ГЦЗНТ за 2021 г. эффективность лечения ТБ с лекарственной чувствительностью МБТ улучшилась с 87,7% для когорты 2018 года до 89,1% для когорты 2019 г. и 91% для когорты 2020 г. • Хотя эффективность лечения лекарственно-устойчивых форм ТБ в г. Душанбе превышает 80%, тем не менее она имеет тенденцию к ухудшению с 84,4% для когорты 2018 г. до 83,7% для когорты 2019 г. и 83,1% для 94,2% больных когорты 2020 г, исход лечения которых определён до 01.02.2022 г.

*Источник: Тиллоева ЗХ. Имплементационное исследование в профилактике и контроле туберкулёза с лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в Душанбе. Вестник Авиценны. 2022;24(2):204-17

Примечания: ГЦЗ – городской центр здоровья; МЗСЗН РТ – Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; ПМСП – первичная медико-санитарная помощь; ТБ – туберкулёз; ТБ с ЛУ МБТ – туберкулёз с лекарственной устойчивостью возбудителя; ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности.

Эффективность вмешательств определяется постепенным улучшением выявления случаев с предполагаемым ТБ, ТБ и ТБ с ЛУ МБТ в г. Душанбе (рисунок 5.1).

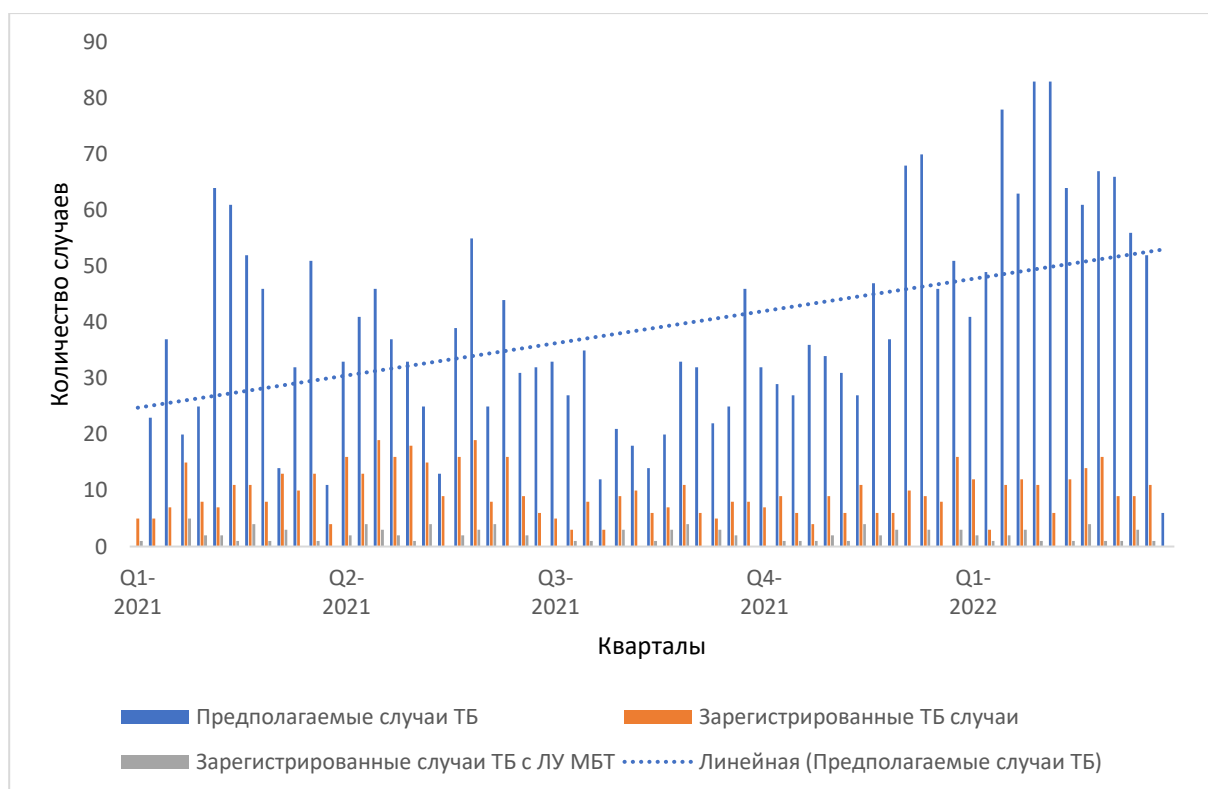


Рисунок 5.1. -Динамика выявления и регистрации ТБ и ТБ с устойчивостью возбудителя, квартал 1, 2021 г. -квартал 1, 2022 г.

Примечание: ТБ – туберкулёз; ЛУ-ТБ – туберкулёз с лекарственной устойчивостью, Q1-Q4 – кварталы 1-4.

Улучшение выявления ТБ выражается ростом показателя регистрируемой заболеваемости ТБ с 48 на 100 000 населения в 2020 г. до 49,1 в 2021 г., но статистически значимой разницы при этом не выявлено (относительный риск – 1,05; 95% ДИ 0,94-1,16).

Показатель регистрируемой заболеваемости ТБ с ЛУ МБТ в г. Душанбе в 2021 г. составил 6,8 на 100000 населения, превысив показатель заболеваемости в 2020 г. на 11,9% (6,1 на 100 000 населения в 2020 г.) (рисунок 5.2), при этом статистически значимой разницы не выявлено (относительный риск – 1,34; 95% ДИ 0,87-1,82).

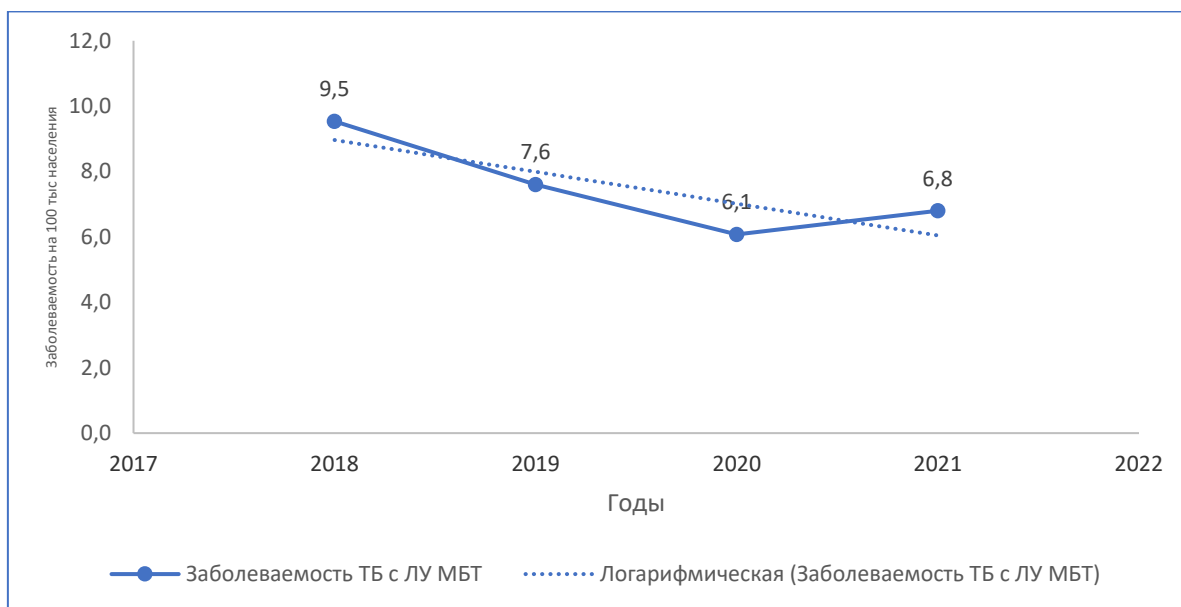


Рисунок 5.2. -Тренды в диагностике туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя, до и во время пандемии COVID-19 в Душанбе

Примечание: ТБ с ЛУ МБТ-туберкулёз с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Эффективность лечения ТБ с лекарственной чувствительностью МБТ улучшилась с 87,7% в 2019 г. до 89,1% в 2020 г. и 91% в 2021 г. для когорт предыдущего года, но для ТБ с ЛУ МБТ имеет тенденцию к ухудшению с 84,4% для когорты 2018г. до 83,7% для когорты 2019г. и 83,1% для 94,2%

больных результаты лечения которых определены до 01.02.2022 года [диссертант].

За период реализации ИИ сократились задержки со стороны системы здравоохранения для больных с ТБ лёгких 44% до 34% ($p=0,023$) за счет больных с чувствительным ТБ ($p=0,0305$), где средняя продолжительность задержек до-пандемии составила 3,7 дней (минимум 0, максимум 41 дней) до 2,6 (минимум 0 дней, максимум 21 дней). Статистической связи между задержками со стороны медицинской системы и уровнем образования ни до ($p=0,6086$), ни в период пандемии ($p=0,4051$) не выявлено. Исследование показало, что задержки со стороны системы здравоохранения статистически значимо связано с МЛУ-ТБ по сравнению с чувствительным ТБ (ОШ=1,95; 95% ДИ 1,13-3,38; $p=0,0217$), главным образом связано с мужским полом с МЛУ-ТБ (ОШ=2,24; 95% ДИ 1,07-4,71; $p=0,0397$). Была обнаружена статистически значимая ассоциация между длительностью диагностики ТБ и наличием задержек со стороны системы здравоохранения (скорректированное отношение рисков 3,36; 95% ДИ 2,7-4,18; $p < 0,001$) [диссертант].

Средняя продолжительность задержек со стороны системы здравоохранения у пациентов МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 увеличилась до 11 дней по сравнению с 4,5 в до- пандемическом периодом (скорректированное отношение шансов 1,9; 95% ДИ 1,0995-3,3064; $p=0,0293$).

Опрос 261 больных с МЛУ-ТБ на предмет определения информированности больных о ТБ и барьеров на пути к диагностике и лечению ТБ показал, что 88,5% больных (231) считают, что ТБ является инфекционным заболеванием, 3,5 считают его наследственным, а 3% инфекционным, в то же время наследственным. О том, что ТБ является заболеванием, передающимся воздушным путём знают 64,8% (169) опрошенных больных, 26% (68) больных хотя и отметили воздушный путь, тем не менее добавили другие пути (фекально-оральный, половой, контактный), 8,8% (23) отметили только контактный путь передачи, 0,4% (1 больной) затруднился ответить на вопрос. Только 1 пациент перечислил все семь симптомов ТБ (0,38%), шесть симптомов

перечислили 94 (36,02%), пять симптомов отметили 35 (13,41%), четыре симптомов 38 (14,58%), три симптомов 38 (14,56%), два симптомов 39 (14,94%), один симптом упомянули 6 больных (2,3%), затруднились ответить на вопрос 10 (3,83%) больных, причем 200 больных (76,63%) отметили кашель более двух недель и субфебрильную температуру, 201 (77,01%) ночное потоотделение, потерю веса отметили 182 (69,73%), потерю аппетита 193 (73,95%), боли в грудной клетке 119 (45,59%), кровохарканье 1 (0,38%) больных. Всего 134 больных (51,54%) считают ТБ полностью излечимым заболеванием, 108 (41,54%) считают его частично излечимым, 9 (3,46%) считают его не излечимым и 9 (3,46%) затруднились ответить на вопрос.

Стигму испытывали 98,47% (257) больных, 6,13% (16 больных) отметили, что столкнулись с дискриминацией со стороны медицинских работников, 31 (12%) отметили отсутствие конфиденциальности при установлении диагноза.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследований, проведенных в рамках данной диссертационной работы, показали, что МЛУ-ТБ в городе Душанбе представляет угрозу общественному здравоохранению, что выражается высокой её частотой среди больных ТБ лёгких, высокой долей устойчивости к трём и более ПТП. В исследуемой когорте частота МЛУ-ТБ составила 21% у впервые выявленных и 40% ранее леченных больных ТБ лёгких [диссертант], в то время как во всем мире в 2019 МЛУ-ТБ развился среди 3,3% впервые выявленных случаев и 17,7% ранее леченных больных ТБ [175], а исследования уровня МЛУ-ТБ проведенное в 2016-2017гг. в Республике Таджикистан выявило, что уровень первичной МЛУ-ТБ составил 19,9%, вторичной 41,1% у больных туберкулёзом легких [36].

Высокая частота МЛУ-ТБ в городе Душанбе может быть связана с высокой плотностью населения, большим числом высших и средних учебных заведений, рынков и рабочих мест в столице, диктующие условия для внутренней миграции населения страны, особенностью регистрации ТБ в Республике Таджикистан (по месту пребывания без разделения в отчетной форме по группам на постоянные жители, жители другого региона страны и иностранные граждане). Также важным и тревожным фактором определены задержки в диагностике и лечении больных МЛУ-ТБ, связанные с работниками системы здравоохранения. Данное явление требует незамедлительных мер по усилению инфекционного контроля как со стороны специалистов санитарно-эпидемиологической службы, фармакологического надзора, так и реализации практических подходов по ведению распространенных респираторных заболеваний со стороны ПМСП и ТБ служб, что требует непрерывного обучения и переобучения специалистов этих служб [диссертант]. Использование официальных сайтов ВОЗ (openWHO) было бы актуальным для совершенствования знаний специалистов служб здравоохранения.

Первоначальное снижение числа случаев ТБ с ЛУ МБТ в 2020 г. соответствует переориентации служб ПМСП на борьбу с COVID-19. Это включало также перепрофилирование медицинских работников, особенно тех, кто работает в противотуберкулёзных кабинетах ПМСП для диагностики и лечения COVID-19, а также проведение вакцинации населения от 18 лет и старше против COVID-19. В проанализированной литературе PubMed, Google Scholar, e-Library о влиянии COVID-19 на регистрацию и лечение ТБ с ЛУ МБТ было установлено, что пандемия COVID-19 затронула противотуберкулёзные службы многих стран [90, 129], что отразилось на снижении регистрируемой заболеваемости на фоне ухудшения клинической структуры ТБ по сравнению с 2015-2019 годы, что проявилось ростом частоты деструкции легочной ткани. Такие же результаты показали проведенное в рамках данной диссертационной работе исследование. Рост числа случаев ТБ, выявленного посмертно и одногодичной летальности в Российской Федерации за период пандемии COVID-19 [10], где практикуется определение причин смерти путем аутопсии и рост смертности населения в Республике Таджикистан в период пандемии по разным причинам (пневмонии, сердечно-сосудистые заболевания) может быть отражением недостаточного выявления больных ТБ.

Исследование, проведенное в рамках данной диссертационной работы, указало на недостатки в полноценной лабораторной диагностике (отправлены на обследование методом посева 90% образцов больных ТБ лёгких с подтвержденным лабораторно диагнозом ТБ) и проведение тестирования лекарственной чувствительности больных ТБ лёгких с бактериологическим подтверждением (результаты ТЛЧ доступны для 93% культур, остальные 7% были либо направлены на посев неправильно с пометкой «контрольный», либо дали ошибку при определении ТЛЧ), что также требует непрерывного мониторинга и принятия соответствующих решений для обеспечения доступа населения к полноценной лабораторной диагностике ТБ [диссертант].

Высокий уровень устойчивых штаммов МБТ к трём и более ПТП 1 ряда среди структуры первичной МЛУ, увеличение частоты первичной

лекарственной устойчивости МБТ к левофлоксацину (Lfx) и моксифлоксацину (Mfx) в период пандемии COVID-19, являются индикатором неблагоприятной эпидемиологической ситуации. Следует учесть, что Lfx и Mfx включены в новые режимы лечения ТБ, в частности МЛУ-ТБ [116], входят в группу “А” (высокоэффективные препараты), которые способствовали сокращению продолжительности лечения не только больных МЛУ-ТБ, но других схемах лечения ТБ. Статистически значимое увеличение частоты устойчивости к данным препаратам возможно связано с усилением бесконтрольного назначения этих препаратов в период пандемии COVID-19 [27, 79]. Данное явление совпадает с мнением авторов из Российской Федерации, где также ожидается рост предширокой лекарственной устойчивости МБТ, прежде всего за счет роста устойчивости к фторхинолонам [31].

В период пандемии COVID-19 отмечено статистически значимое увеличение частоты монорезистентности, увеличения вторичной МЛУ-ТБ, повышение устойчивости к фторхинолонам в три раза, что указывают на необходимость усиления фармакологического надзора за применением фторхинолонов, применения информационных технологий для контролируемого лечения, в противном случае новые режимы лечения, которые показали высокую эффективность лечения по сравнению с предыдущими режимами могут быть утрачены [диссертант].

Устойчивость к трём и более лекарственным средствам для лечения ТБ первого ряда в структуре штаммов ТБ с МЛУ может быть связано с нарушением правил противотуберкулёзного инфекционного контроля, в частности возможным применением этих средств бесконтрольно, задержками в обращении, выявлении, диагностике и вовлечении к лечению. Наличие в структуре МЛУ-ТБ высокой доли устойчивых штаммов к трем и более препаратам (75%) в особенности в период пандемии, диктует условия для мониторинга применения ПТП первого ряда в общей практике лечения больных с пневмонией.

Увеличение частоты МЛУ-ТБ среди работников медицинских учреждений может быть связано с недостаточным доступом медицинских работников к индивидуальным средствам защиты (респираторы), увеличением продолжительности задержек в диагностике и лечении больных с МЛУ-ТБ с 4,5 до 11 дней. Увеличение продолжительности задержек со стороны системы здравоохранения для больных МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 по мнению специалистов связано с ожиданием результатов определения чувствительности к фторхинолонам методом LPA GenoType MTBDRsl, хотя ВОЗ в стратегии FAST (Finding TB cases Actively, Separating safely, Treating effectively, что означает активное выявление случаев туберкулёза, безопасное изолирование, эффективное лечение [188]) подчеркивает важность своевременного вовлечения к лечению с целью уменьшения риска распространения МЛУ-ТБ, профилактики появления осложнений и смертельного исхода МЛУ-ТБ. Данное явление требует дополнительного обучения членов центральной врачебной комиссии, а также контроля со стороны службы государственного санитарно-эпидемиологического и службы надзора за медицинской деятельностью страны.

Статистически значимое увеличение рисков появления МЛУ-ТБ среди работающих по сравнению с безработными больными МЛУ-ТБ может быть связано с плотностью населения из-за большого числа рынков, рабочих мест, учебных заведений, особенности заполнения общественного транспорта с столице страны, а также задержками в диагностике и лечении больных с МЛУ-ТБ. Устойчивость к трём и более препаратам, а также увеличение частоты МЛУ-ТБ среди работников медицинских учреждений требует расширение внедрения мер противотуберкулёзного инфекционного контроля, защиты персонала системы здравоохранения. По данным Мирзоева А. и соавторов показали, что показатели регистрации ТБ среди работников медицинских учреждений в Республике Таджикистан за период 2019-2014 годы в 10 раз превышал таковой среди общей популяции. О нарушении мер противотуберкулёзно инфекционного контроля говорит то факт, что среди этих

работников был вспомогательный персонал, а также специалисты лабораторий. Это связано с недостаточно качественным внедрением мер инфекционного контроля, планированием строительства противотуберкулёзных лечебных учреждений и требует вложения финансовых средств на внедрение этих мер [117].

В исследуемой популяции в период пандемии отмечается увеличение частоты вторичной лекарственной устойчивости, что может быть связано с реактивацией туберкулёзного процесса в период пандемии у ранее леченных больных. Явление реактивации очагов инфекции также наблюдалось в период вспышек кори, что наблюдается в период пандемии COVID-19. Увеличение частоты вторичной МЛУ-ТБ также подтверждает нарушение правил противотуберкулёзного инфекционного контроля, в частности условий контролируемого лечения, и требует подготовки и переподготовки всех кадровых ресурсов, вовлеченных в борьбу с ТБ, внедрения приемлемых подходов к контролю лечения, обеспечению мер индивидуальной противотуберкулёзной защиты. Омоложение повторных случаев МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 может быть связано с перестройкой их организма, а также большого числа подвижных групп населения, таких как студентов, внутренних трудовых мигрантов, скученности населения. Частота общей первичной МЛУ -ТБ выше 20% в районах Фирдавси и Шохмансур, в период пандемии COVID-19 повысилась в районе Фирдавси, снизилась в р. Сино, И. Сомони и Шохмансур по сравнению с до пандемическим периодом, в период пандемии COVID-19 частота вторичной МЛУ ТБ остаётся выше 40% в районе И. Сомони, повысилась в районах Шохмансур и Фирдавси выше 40% по сравнению с до пандемическим периодом, что также требует усиления мер противотуберкулёзного инфекционного контроля в р. Фирдавси г. Душанбе. Неравномерное изменение частоты МЛУ-ТБ в районах города может быть связано с внутренней миграцией населения, наличием большого числа общежитий в районе Фирдавси столицы [диссертант].

Наблюдается снижение частоты МЛУ-ТБ среди лиц, употребляющих наркотические средства в период COVID-19, хотя наблюдаемое различие статистически значимо, тем не менее оно касается небольшого числа случаев и требует дальнейших наблюдений [диссертант].

В отобранной когорте связь между МЛУ-ТБ и ВИЧ не обнаружена, хотя в отличие от данного исследования, в когорте впервые выявленных пациентов ТБ лёгких 2016-2019 гг. в г. Душанбе была обнаружена ассоциация между ВИЧ и МЛУ возбудителя ТБ (ОШ =2,3; 95% ДИ 1,1-4,9, $p=0,03$), что возможно связано с особенностями распространения МЛУ -ТБ в когортах 2016-2017гг. [диссертант].

В период пандемии COVID-19 отмечено увеличение доли работающих пациентов среди зарегистрированных больных с МЛУ-ТБ по сравнению с безработными (ОР 1,4; 95% ДИ 1,02-1,91; $p=0,05$), а доля медработников среди всех больных возросла с 1% в до-пандемическом периоде до 3% в период пандемии COVID-19, что указывает на слабую реализацию мер противотуберкулёзного инфекционного контроля на рабочем месте и требует создания благоприятной среды для защиты работников системы здравоохранения [диссертант].

Высокий уровень гипотрофии (30%) больных с МЛУ-ТБ, может быть следствием бедности, плохим питанием больных, слабым вовлечением местных ресурсов для противодействия неправильному питанию [180]. Такое явление было описано в диссертационной работе Ивановой Д.А. в Российской Федерации.

Изучение процесса регистрации больных ТБ показало, что годовая государственная отчетная форма по туберкулёзу является основным источником информации о заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулёза. Данная форма не учитывает миграционные процессы, распространение лекарственно-устойчивых форм ТБ, результаты лечения ЛУ-ТБ, диспансеризацию в полном её объеме, обследование контактных и меры профилактики ТБ среди них. Указанные недостатки приводят к тому, что

расчет показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ, основанный на годовой отчетной форме по туберкулёзу, производится на постоянное население, приводя к их искусственному увеличению/снижению в отдельных территориях страны. Было бы эффективным рассматривать исход лечения ТБ с монорезистентностью к изониазиду и ТБ с полирезистентностью отдельно от когорты больных с чувствительным ТБ во время когортного анализа результативности лечения.

Разные данные о регистрации впервые выявленных случаях ТБ связано с изменением временных отчетных промежутков. Отсутствие регистрации 24% случаев туберкулёза органов дыхания в форме №1 связано с разным пониманием диагноза «ТБ органов дыхания» у фтизиатров и эпидемиологов, который кроме ТБ лёгких включает ТБ внутригрудных лимфатических узлов и ТБ плевры. Диагноз же «бактериовыделение» определяется электронным регистром OPEN-MRS на основании результатов лабораторных анализов на ТБ, при этом фтизиатры не перерегистрируют больных, у которых диагноз устанавливается при помощи ТЛЧ, что требует назначения обученного специалиста для регистрации больных в государственной системе учёта ТБ больных.

Отмеченная высокая доля контактных (29%) среди МЛУ-ТБ указывает на необходимость повышения доступности диагностики ТБ среди этого контингента пациентов.

Высокая доля трудовых мигрантов (20%) среди больных МЛУ-ТБ по сравнению с больных ТБ (9%) в отобранной когорте соответствует результатам, выявленных в когорте больных с МЛУ-ТБ 2009-2019 гг., изученных Салиховым и подтверждает данные трансграничную трансмиссию МЛУ-ТБ в соседних странах и необходимость обеспечения доступа к диагностике и лечению МЛУ-ТБ среди трудовых мигрантов в странах пребывания. Несмотря на введение в 2020 году новых методов лечения МЛУ-ТБ, эффективность лечения МЛУ-ТБ среди трудовых мигрантов, потребителей алкоголя в период пандемии COVID-19 снизилась, а среди ранее лишённых свободы, МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, больных с

гепатитом С остается ниже 70%. Данное явление указывает на необходимость совершенствования мер по улучшению доступа и контроля лечения у указанных ключевых в контексте туберкулёза групп населения. С целью улучшения доступа МЛУ-ТБ больных из числа трудовых мигрантов, бывших заключённых, потребителей наркотических средств и алкоголя, гепатитом С в период пандемии COVID-19 рекомендуется привлечение общественных организаций в обеспечении лечения МЛУ-ТБ.

Более высокий риск безуспешного МЛУ-ТБ лечения у мужчин может быть объяснён с тем, что их доля превалирует среди ключевых групп риска в контексте ТБ.

Пока еще мало исследований, связанных с результатами лечения МЛУ-ТБ и их детерминантами в период пандемии COVID-19: исследование, проведенное в Индии среди больных ТБ лёгких с ЛУ МБТ показало, что излечены 100 из 268 больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом легких (37,3%); лечение завершено у 43 (16%); умерло 56 (20,9%); безуспешное лечение зарегистрировано у 22 (8,2%); потеря наблюдения у 34 (12,7%); и переведены 13 (4,85%) больных туберкулёзом легких с лекарственной устойчивостью. Неэффективный результат лечения у больных статистически значимо был связан со средним возрастом 39 лет, мужским полом, необразованностью, низким доходом, низким индексом массы тела, наличием сахарного диабета, употреблением алкоголя и курением табака [10]. Ассоциация неэффективного лечения с гепатитом С, потреблением наркотических средств и алкоголя, трудовой миграцией несмотря на внедрение эффективных режимов лечения заставляет задуматься о качестве контролируемого лечения в вышеуказанных ключевых группах населения в г. Душанбе. Неблагоприятный исход лечения был также обнаружен и в допандемическом периоде в когорте больных 2016-2017гг. с легочным ТБ, имеющих вирусные гепатиты В и С [диссертант]. Ассоциация неэффективного лечения с госпитализацией в период интенсивного лечения во второй группе

указывает на проблемы раннего выявления, доступности МЛУ-ТБ больных к ранней диагностике и своевременному лечению [диссертант].

Полученные результаты исследования лекарственной устойчивости показали, что в период пандемии необходимо направить меры по улучшению диагностики МЛУ-ТБ у лиц 20-34 лет, работников медицинских учреждений, больных с сахарным диабетом. Рекомендуется привлечение общественных организаций к раннему выявлению с МЛУ-ТБ больными из числа вышеуказанных групп населения, что связано с особенностями доступа услуг профилактики МЛУ ТБ в данных группах.

Данное исследование показало, что наблюдаемое повышение эффективности лечения МЛУ-ТБ в период пандемии связано с введением новых режимов лечения в 2020 году, а не эффектом пандемии COVID-19: у больных, получающих индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ снизилась эффективность лечения в период пандемии COVID-19, снижение эффективности лечения наблюдается и у больных, получающих лечение в стационарных условиях.

Ограничениями данного исследования является то, что в группе 2 использовались более эффективные режимы, чем в группе 1. Также в исследование включены только лица, зарегистрированные для получения лечения и авторы изучали эффективность лечения и их детерминанты для режимов, внедренных в программных условиях; модифицированный краткосрочный режим лечения МЛУ -ТБ и ВРАL режим получали больные только в группе 2. Исследование проводилось в когорте больных, зарегистрированных в г. Душанбе-столице страны отличающимся от других городов и районов относительной высокой доступностью медицинских и социальных противотуберкулёзных мер, относительно развитой инфраструктурой центров здоровья, большей внутренней миграцией и не может быть интерпретировано на другие регионы страны.

Неожиданностью явилось отсутствие статистически значимой ассоциации с неэффективностью лечения в когорте получающих длительный

пероральный режим лечения с сочетанными инфекциями ТБ/ВИЧ-и, гепатитом С, сопутствующими заболеваниями, употреблением алкоголя и наркотических средств, отсутствием определенного места жительства, пандемией COVID-19. Относительно низкая эффективность лечения длительных режимов лечения связана с критериями включения и исключения пациентов в указанные режимы лечения, продолжительностью лечения и указывает на необходимость раннего выявления больных с МЛУ-ТБ.

Другим неожиданным результатом является отсутствие статистически значимой ассоциации с неэффективностью лечения в когорте получающих длительный пероральный режим лечения с сочетанными инфекциями ТБ/ВИЧ-и, гепатитом С, сопутствующими заболеваниями, употреблением алкоголя и наркотических средств, отсутствием определенного места жительства, пандемией COVID-19.

Несмотря на внедрение эффективных препаратов и действенных профилактических мер, доля больных диагностированных с распадом легочной ткани у больных МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 увеличилась, что требует обеспечения наличия и доступность адекватной диагностики МЛУ-ТБ на уровне закрепленных участков, обслуживаемых работниками ГЦЗ.

ВОЗ рекомендует использовать доказанные подходы к смягчению воздействия COVID-19 на рутинные услуги: использование телемедицины как замена очной консультации, удаленная поддержка посредством терапии с видео поддержкой помогло направить пациентов с ТБ в процессе их клинического ведения, выявлять и отслеживать сопутствующие заболевания и поощрять соблюдение режима лечения [166], внедрить мультисекторальный подход для достижения намеченных целей по ликвидации ТБ как глобальной угрозы общественному здравоохранению [201].

Пандемия COVID-19 показала, что системы общественного здравоохранения способны на необходимые действия: ускоренное реагирование на пандемию COVID-19 позволило быстро расставить приоритеты, начать исследования и разработать системы наблюдения для

смягчения последствий COVID-19 на оказание противотуберкулёзной помощи населению г. Душанбе. Налаженная система диспансеризации в г. Душанбе существенно смягчила затраты больных из числа контактных в семье с больными МЛУ-ТБ, что важно для достижения связанных со здоровьем Целей развития тысячелетия (ЦРТ) [81].

Профилактика и контроль ТБ требует существенного увеличения инвестиций в профилактику, диагностику, уход и лечение туберкулёза [63].

Имплементационное исследование, внедренное в г. Душанбе при поддержке международных партнеров, 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 МЗСЗН РТ. Привлечение дополнительных кадровых ресурсов для процесса оценки и проведения семинаров стало одним из барьеров в реализации стратегии вмешательств, в связи с чем акцент был направлен, в основном, на усиление эпидемиологического надзора за ТБ с ЛУ МБТ.

С учетом результативности обучения работников ПМСП и на основании рекомендаций Алма-Атинской декларации 1998г. рекомендовано проведение периодической целенаправленной организации обучающих семинаров для основных исполнителей противотуберкулёзной программы-врачей и среднего медперсонала ПМСП.

Обучение исследователей\эпидемиологов ЦГСЭН о том, как проводить оценку системы эпидемиологического надзора за ТБ, в частности МЛУ-ТБ имеет важное значение на пути к достижению целей Национальной программы защиты населения от ТБ на 2021-2025 годы, Стратегии развития Республики Таджикистан до 2030 года, что подтверждено обучением специалистов в

тренинговом центре по инфекционному контролю ТБ до пандемии [диссертант].

Увеличение темпов прироста заболеваемости ТБ и ТБ с ЛУ МБТ в период реализации ИИ по сравнению с первым годом пандемии COVID-19, возможно, связано с улучшением выявления ТБ больных, путём обучения работников ПМСП навыкам распознавания признаков ТБ и использования алгоритма диагностики ТБ, что соответствует полученным Alsdurf Н и соавторов [56], а также Jo Y и соавторов [161] данным. Рекомендуются дальнейшее привлечение дополнительных ресурсов для поддержания устойчивости вмешательств, продолжение оценки эффективности вмешательств [50]. Следует учесть, что имплементационные исследования по реализации ДОТС стратегии ВОЗ с вовлечением сообществ не дало статистически значимых изменений в расширении доступа населения к лечению ТБ [206], но указало на необходимость внедрения новых парадигм и способов работы [182].

Хотя более 88% больных МЛУ-ТБ при опросе правильно указали, что ТБ является инфекционным заболеванием, тем не менее факт, что около 7% больных считают его наследственным и менее 70% знают, что основным путём передачи ТБ является воздушный и менее половины больных могут перечислить основные симптомы ТБ, и чуть больше половины больных согласны с излечимостью ТБ, требует усиления и совершенствования санитарно-просветительной работы с больными МЛУ-ТБ.

Обеспечение доступа населения к профилактике и лечению МЛУ-ТБ требует значительных инвестиций, перераспределения ресурсов с учетом того, что страна входит в группу стран со средне-низким доходом [173], темпы создания рабочих мест не поспевают за ростом населения [174], что является предпосылкой для распространения туберкулёза, социально-значимого заболевания наносящий колоссальный ущерб обществу, обусловленный временной и стойкой потерей трудоспособности, огромными затратами на профилактику, лечение и реабилитацию, преждевременной смертностью [2]. Вовлечение всех заинтересованных сторон, поиск финансирования для

расширения скрининга ТБ у ключевых групп риска, адекватное финансирование мониторинга реализации вмешательств, внедрение интервенций на уровне сообществ и ПМСП может привести к значительному прогрессу в улучшение эпидемиологической ситуации по отношению к распространению МЛУ-ТБ [диссертант].

Учитывая рекомендации ВОЗ, необходимо регулярно проводить операционные и имплементационные исследования с целью успешной реализации ТБ программы, основанной на научно-обоснованной информации. Периодически рекомендуется проводить оценку системы эпидемиологического надзора за ТБ, для понимания проблем и непрерывного привития обновленных навыков в г. Душанбе. Также рекомендуется 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 пиразинамиду. Рекомендуется привлечение общественных организаций к работе с МЛУ-ТБ больными из числа трудовых мигрантов, бывших заключённых, потребителей наркотических средств и алкоголя, больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-и, гепатитом С, что связано с особенностями доступа услуг профилактики МЛУ ТБ в данных группах.

ВЫВОДЫ

1. В отобранной когорте больных ТБ лёгких, зарегистрированных за период 2018-2021гг. в г. 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 препаратам. В период пандемии COVID-19 отмечается увеличение частоты лекарственной устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину по сравнению с до-пандемическим периодом; риск появления вторичной МЛУ-ТБ в указанный период в 3 раза превалирует над первичной МЛУ МБТ, что требует усиления мер противотуберкулёзного инфекционного контроля [6-А, 7-А, 10-А, 18-А].

2. В период пандемии COVID-19 обнаружена статистически значимая связь МЛУ МБТ и сахарным диабетом, а также с работой в медицинских учреждениях, так как доля медработников среди всех больных МЛУ-ТБ возросла с 1% в до пандемического периода до 3%; гипотрофия отмечена у 30% больных МЛУ-ТБ [6-А, 17-А].

3. В клиническом проявлении МЛУ-ТБ в период пандемии COVID-19 отмечено увеличение доли больных с внелегочным МЛУ-ТБ и с распадом легочной ткани, указывающие на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в стране по отношению к МЛУ-ТБ. Наибольшая эффективность результатов лечения отмечена у больных МЛУ-ТБ, получающих короткий полностью пероральный режим лечения (99%), на втором месте следуют короткий модифицированный режим лечения (97%), короткий бедаквилин, претоманид, линезолид содержащий (ВРaL) режим (92%), краткосрочный режим лечения (85%); эффективность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ составила 76% для индивидуального режима лечения МЛУ/ШЛУ -ТБ и 71% для полностью перорального длительного режима лечения, в период пандемии COVID-19 эффективность длительных режимов снизилась значимо. В период пандемии COVID-19 несмотря на внедрение высокоэффективных режимов лечения МЛУ-ТБ ассоциация с неэффективным лечением сохраняется у

больных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, вирусным гепатитом С, потребителей алкоголя и наркотических средств, больных с историей лишения свободы, трудовых мигрантов, безработных, а также у лиц, без определенного места [6-А, 12-А, 13-А, 15-А, 19-А, 20-А, 21-А, 22-А].

4. Имплементационное исследование, внедренное для адаптации противоэпидемических мер в период пандемии в городе Душанбе, показало, что вмешательства способствовали стабилизации выявления МЛУ-ТБ и улучшение эффективности лечения МЛУ-ТБ. Оно выявило основные барьеры в достижении целей по ликвидации ТБ: наблюдается нехватка штатных единиц как фтизиатров, так и работников ПМСП; государственная годовая отчетная форма по ТБ в существующем формате не может отразить влияние внутренней и внешней миграции на показатели по туберкулёзу, приводит к искажению показателей заболеваемости, болезненности, распространенности, смертности от туберкулёза; между противотуберкулёзной службой и ЦГСЭН нет единого видения в регистрации ТБ и реализации противоэпидемических мер; знания больных МЛУ-ТБ о путях распространения ТБ инфекции (64,8%) и излечимости туберкулёза (52%) требуют пересмотра к практическому подходу переубеждения больных [1-А, 3-А, 4-А, 5-А, 8-А, 9-А, 16-А, 17-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Учитывая высокий уровень МЛУ-ТБ у впервые выявленных больных с легочным ТБ (21,1%), возрастание частоты лекарственной устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину, для достижения данного индикатора ниже 10% к 2025 рекомендовано применить более результативные меры противотуберкулёзного инфекционного контроля в г. Душанбе: разработать бюджетирований план мер противотуберкулёзного инфекционного контроля на уровне учреждений ПМСП, который позволит наладить раннее выявление и способствует внедрению практического подхода к менеджменту заболеваний органов дыхания; периодически проводить аудит качества эпидемиологических данных по реализации противотуберкулёзной национальной программы на уровне ПМСП; требуется непрерывное обучение членов центральной врачебной комиссии и фтизиатров по вопросам сокращения времени задержек между базовой лабораторной диагностикой и вовлечением больных МЛУ-ТБ к лечению с обеспечением его контроля; наладить фармакологический надзор за применением противотуберкулёзных препаратов применяемых для лечения МЛУ-ТБ.

2. Учитывая ассоциацию МЛУ-ТБ с сахарным диабетом и работой в медицинских учреждениях, направить программы профилактики МЛУ-ТБ на больных с сахарным диабетом, медицинских работников; улучшить доступ больных с ТБ к полноценному питанию из-за высокого уровня гипотрофии среди них (30%).

3. В связи с ростом ВЛТБ и ЛТБ с распадом легких в общей структуре МЛУ-ТБ мотивировать медработников ПМСП и ТБ службы к раннему выявлению, повысить их приверженность к контролируемому лечению, искоренению стигмы и дискриминации по отношению к больным МЛУ-ТБ, обучить врачей эффективному общению с больными МЛУ-ТБ; внедрить программу психологической и социальной поддержки для больных с

сочетанными инфекциями ТБ/ВИЧ-и, вирусным гепатитом С, больных, потребляющих алкоголь и наркотические средства, безработных, лиц, не имеющих жилья; объединить усилия всех заинтересованных сторон (лидеры махалл, работников ПМСП, волонтеров общественных организаций) к противодействию распространения МЛУ-ТБ.

4. Продолжить практику вовлечения эпидемиологов ЦГСЭН в аудит качества эпидемиологический данных по ТБ, к оценке системы эпидемиологического надзора за ТБ; рекомендовано разработать руководство по эпидемиологическому надзору за ТБ и пересмотреть государственную годовую форма отчетности по ТБ (форма 8); внедрить более продуктивные и инновационные способы обучения больных МЛУ-ТБ о ТБ и её лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ситуации по туберкулёзу в Республике Таджикистан [Текст] / У.Ю. Сироджидинова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015,-№2. С.39-45
2. Баянова, Т. А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированной патологии: учебное пособие для врачей [Текст] / Т. А. Баянова, А. Д. Ботвинкин, Ю. К. Плотникова, В. В. Бородина. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Кафедра эпидемиологии - Иркутск: // ИГМУ. - 2015. - 49 с.
3. Безопасность режимов лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. [Текст] / Д. А. Иванова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
4. Бобоходжаев, О. И. Динамика развития лекарственной устойчивости при туберкулёзе в Республике Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев, А.С. Раджабзода, С.П. Алиев, П.У. Махмудова // Евразийский медицинский научно-практический журнал «Сино». -2019. -№1. - С.28-34.
5. Бремя туберкулёза и туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. - 2021.-Т.99, №2. С. 40-44.
6. Быков, И.А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор [Текст] / И.А Быков. // Туберкулёз и болезни легких. – 2022.- Т. 100, №6.- С.59-65.
7. Васильева, И. А. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации [Текст] / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.

8. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулёза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулёза [Текст] / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №6. - С.9-21.
9. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулёза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулёза [Текст] / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. -Т.95, №7.- С.8-16.
10. Васильева, И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. [Текст] / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов // Туберкулёз и болезни легких. – 2022.-Т. 100, №3. - С.6-12.
11. ВИЧ-инфекция и туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения [Текст] / О.В. Филинюк [и др.] //Туберкулёз и болезни легких. – 2021.- Т.99, №2.- С.45-51.
12. Влияние разных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. -2017. - Т. 95, №10.- С.9-15.
13. Влияние экспресс-детекции резистентности M. Tuberculosis к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А.Г. Самойлова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. - 2016.- Т.94, №9.- С.18-23.
14. Гусейналиева, В.Н. Совершенствование выявления туберкулёза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель

заболеваемости [Текст] / В.Н. Гусейналиева // Туберкулёз и болезни легких. -2020.-Т.98, №10.-С.41-46.

15. Дудченко, А. В. Возможности иммунодиагностики туберкулёза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции [Текст] / А. В. Дудченко, Н. Л. Карпина, М. М. Авербах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 52-57.
16. Жданова, Е.В. Лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью краткосрочными схемами химиотерапии в Кыргызской Республике [Текст] / Е.В. Жданова, Г.К. Турдумамбетова // Вестник Авиценны. -2018. -Т.20, №2-3. - С. 212-217.
17. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан [Текст] / О. И. Бобоходжаев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, №2. – С.73–79.
18. Кадыров, А. С. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в Кыргызской Республике 2012-2016 годах [Текст] / А. С. Кадыров // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - № 8. - С. 3-7.
19. Кадыров, А.С. Распространенность туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике [Текст] / А.С. Кадыров, А.Д. Адамбекова, К.Т. Исманов // Медицина Кыргызстана. - 2014. - № 6. - С. 25-28.
20. Ким, Т.М. Лекарственная устойчивость у микобактерии туберкулёза [Текст] / Т.М. Ким, А.К. Артыкбаева // Вестник КГМА.-2016.- Т. 1, № 1.- С.33-35.
21. Корецкая, Н.М. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий у больных туберкулёзом легких в лечебных учреждениях пенитенциарной и гражданской систем здравоохранения Красноярского края [Текст] / Н.М. Корецкая, В.Ф. Элярт, А. Н. Наркевич // Пульмонология. -2014. -№4. С. 75-79.

22. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы [Текст] / А.Е. Русских [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. -2020.- Т.98, №12. С. 57-66.
23. Маркелов, Ю. М. Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулёзным препаратам у больных туберкулёзом в Республике Карелия [Текст] / Ю. М. Маркелов, Е. Н. Беляева, Т. В. Сунчалина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 21-26.
24. Маркелов, Ю.М. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / Ю.М. Маркелов, А.С. Лесонен //Туберкулёз и болезни легких. - 2020.- Т.98, №9.-С. 50-54.
25. Махмудова, П.У. Эффективность лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан [Текст] / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Вестник Авиценны. – 2018.-Т.20, №2-3. - С. 235-239.
26. Мирзоева, Ф.О. Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в разных регионах мира [Текст] / Ф.О. Мирзоева, О.И. Бобоходжаев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2016. - № 4. - С. 91-96.
27. Можокина, Г.Н. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [Текст] / Г.Н. Можокина, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева // Туберкулёз и болезни легких. -2022.-Т.100, №3.-С.53-60.
28. Наумов, А. Г. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулёзом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? [Текст] / А. Г. Наумов, А. В. Павлунин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74-82.

29. Национальная программа защиты населения от туберкулёза в РТ на 2021-2025 годы, утвержденное Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, №49.-75 с.
30. Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года, утвержденное Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 1 октября 2016 года, № 392.-104 с.
31. Новое определение и эпидемиология туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза в 2020 году / С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2023.-Т.101, №2. С.14-19.
32. Опыт применения новых режимов лечения туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь [Текст] / Е. М. Скрягина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14.
33. Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области [Текст] / П. И. Елисеев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. - Т 99, № 8. - С. 21-26.
34. Распространенность туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по данным Федерального регистра лиц, больных туберкулёзом [Текст] / В.В. Тестов [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. -2019.- Т.97, №12.- С.64-66.
35. Руководство по ведению случаев лекарственно-чувствительного туберкулёза в Республике Таджикистан, третье пересмотренное издание, утвержденное распоряжением Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан №461 от 28.06.2019. -128 с.
36. Руководство по ведению лекарственно-устойчивых случаев туберкулёза в Республике Таджикистан, третье пересмотренное издание, утвержденное

распоряжением Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан №379 от 28.05.2019. -105 с.

37. Саенко, С.С. Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулёза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции [Текст] / С.С. Саенко, С.А. Стерликов, Г.И. Саенко // Туберкулёз и болезни легких. - 2020.- Т. 98, №5. С.44-50.
38. Салихов, Б.У. Медико-социальная и клиническая характеристика больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза в Республике Таджикистан [Текст] / Б.У. Салихов, О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджидинова, Ф.Р. Шарипов //Вестник Авиценны, Душанбе. -2013. – №4. - С. 77-81.
39. Статистические сборники «Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в Республике Таджикистан». – Душанбе-2015-2020.
40. Статистический сборник «Численность населения Республики Таджикистан». Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан, 2020-2022.
41. Стерликов, С.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. В Российской Федерации и в мире [Текст] / С.А. Стерликов, В.В. Тестов, И.А. Васильева // Туберкулёз и болезни легких. -2016.- №94(1). - С.22-27.
42. Сюнякова, Д. А. Особенности эпидемиологии туберкулёза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор / Д. А. Сюнякова // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. - 2021.- Т.67, № 3. -11.
43. Токтогонова, А. А. Причины отрывов от лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике [Текст] / А. А. Токтогонова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 38-42.

44. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов - важная проблема современной фтизиатрии [Текст] / И.С. Гельберг [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. - № 11. -С.10-15.
45. Факторы риска развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / И.С. Гельберг [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015.- №1.- С.17-22.
46. Факторы риска, ассоциированные с РУ/МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных туберкулёзом легких в городах и сельской местности Украины в 2017 г.: ретроспективный анализ данных регулярного эпидемиологического надзора [Текст] / А. Коротич [и др.] // Панорама общественного здравоохранения. -2019-. Т.5, № 4.-С. 503 - 514.
47. Филинюк, О.В. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина [Текст] / О.В Филинюк., Д.Ю. Щегерцов, Н.Н. Кабанец, Д.Э. Амичба // Туберкулёз и болезни легких. - 2022.-Т.100, №9.- С.40-45.
48. Частота штаммов *M. tuberculosis* с разной степенью лекарственной устойчивости среди контингентов больных легочным туберкулёзом в Кыргызской Республике в 2016 году [Текст] / А.А. Токтогонова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. -2018.-Т.96, №9.- С.31-37.
49. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулёзом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты [Текст] / С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. -2019. -Т.97, №5. –С.28-42.
50. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Built Environment Considerations to Reduce Transmission [Text] / L. Dietz [et al.] // mSystems. - 2020. -№5 (2). -e00245-20.

51. 25 years of surveillance of drug-resistant tuberculosis: achievements, challenges, and way forward / A. S. Dean [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2022.- №22 (7). - P.191- 196.
52. A highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter prospective study in China [Text] / W. Sun [et al.] // *BMC Infect Dis.* - 2021.- №21(1) - 834.
53. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 [Text] / Z. Gao [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect.* 2021. - № 54 (1). P.12-16.
54. Accelerating development of new shorter TB treatment regimens in anticipation of a resurgence of multi-drug resistant TB due to the COVID-19 pandemic [Text] / S. Tiberi [et al.] // *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases.* - 2021. - 113 Suppl 1.- P. 96–99.
55. Ali, M.K. Factors associated with tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis patients attending tuberculosis treatment centres in 2016-2017 in Mogadishu, Somalia [Text] / M.K. Ali, S. Karanja, M. Karama // *Pan Afr Med J.* 2017.- №28.-197.
56. Alsdurf, H. Tuberculosis screening costs and cost-effectiveness in high-risk groups: a systematic review [Text] / H. Alsdurf, B. Empringham, C. Miller, A. Zwerling // *BMC Infect Dis.* – 2021. - №21 (1). - 935.
57. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *Lancet.* - 2022. -№399 (10325). - P. 629-655.
58. Antimicrobial resistance: A challenge awaiting the post-COVID-19 era [Text] / T. A. Lobie [et al.] // *Int J Infect Dis.* - 2021. -№111. -P.322-325.
59. Anti-tuberculosis drug resistance among new and previously treated sputum smear-positive tuberculosis patients in Uganda: results of the first national survey [Text] / D. Lukoye [et al.] // *PloS one.* - 2013. -№ 8 (8). - e70763.

60. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings [Text] / G. Sotgiu [et al.] // International Journal of Infectious Diseases, - 2017. - №56. - P. 190–193.
61. Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: a case-control study [Text] / A. H. Elduma [et al.] // Epidemiology and health. - 2019. – Vol. 41. - e2019014.
62. Bastian, I. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / I. Bastian, R. Colebunders // Drugs. - 1999. - №58(4). - P. 633–661.
63. Bhatia, V. Ending TB in Southeast Asia: current resources are not enough [Text] / V. Bhatia, R. Srivastava, KS. Reddy // BMJ Global Health. - 2020. - №5-e002073.
64. Brieger, W.R. The Potential for Community-Directed Interventions: Reaching Underserved Populations in Africa [Text] / W.R. Brieger, J.U. Sommerfeld, U.V. Amazigo, CDI Network // Int Q Community Health Educ. -2015.- №35(4). - P. 295-316.
65. Celebrating World Tuberculosis Day at the time of COVID-19 [Text] / R. Alagna [et al.] // The European respiratory journal. - 2020. -№55 (4).- 2000650.
66. Chakaya, J. M. Ending tuberculosis by 2030-Pipe dream or reality? [Text] / J. M. Chakaya, A. D. Harries, G. B. Marks // International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. - 2020.- №92.- P.51–54.
67. Chen, M. P. Multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016: patient characteristics and risk factors [Text] / M. P. Chen, R. Miramontes, J. S. Kammerer // The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. - 2020. - № 24 (1). P. 92–99.
68. Chenchula, S. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review [Text] / S. Chenchula, P. Karunakaran, S. Sharma, M. Chavan // Journal of medical virology. - 2022.- № 94 (7), 2969–2976.

69. Chhabra, S. TB diagnosis and treatment during the COVID-19 pandemic [Text] / S. Chhabra, CWM. Ong, G. Sotgiu // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2022. - № 26 (8). P. 702-703.
70. Choi, J. Y. SARS-CoV-2 Variants of Concern [Text] / J. Y. Choi, D. M. Smith // *Yonsei medical journal.* - 2021. - №62 (11). - P. 961–968.
71. Ciotti, M. The COVID-19 pandemic: viral variants and vaccine efficacy [Text] / M. Ciotti, M. Ciccozzi, M. Pieri, S. Bernardini // *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* - 2022.- №59 (1). P. 66–75.
72. Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis [Text] / E. P. Harausz [et al.]// *PLoS medicine.* - 2018.- № 15 (7). - e1002591.
73. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB to–2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis [Text] / Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB to–2017, N. Ahmad [et al.] // *Lancet (London, England).* - 2018. -№392 (10150). -P. 821–834.
74. Collateral Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Tuberculosis Control in Jiangsu Province, China [Text] / Q. Liu [et al.] // *Clin Infect Dis.* 2021. -№73 (3). - P.542-544.
75. Contribution of Pretomanid to Novel Regimens Containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in Murine Models of Tuberculosis [Text] / J. Xu [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* - 2019.- № 63 (5). - e00021-19.
76. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management [Text] / R. Ochani [et al.] // *Le infezioni in medicina.* - 2021.-№29 (1). - P.20–36.

77. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far / M. Khan [et al.] // *Molecules* (Basel, Switzerland). - 2020. - №26 (1). - 39.
78. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Text] / D. G. Ahn [et al.] // *Journal of microbiology and biotechnology*. - 2020.- №30 (3). - P. 313–324.
79. de Kraker, M.E. Burden of Antimicrobial Resistance: Compared to What? [Text] / M. E. A. de Kraker, M. Lipsitch // *Epidemiol Rev.* – 2022.- № 43 (1). P.53-64.
80. de Kraker, M.E. Will 10 million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? [Text] / M. E. de Kraker, A. J. Stewardson, S. Harbarth // *PLoS Med.* - 2016.- №13 (11). - e1002184.
81. Defining research to improve health systems [Text] / J. H. Remme [et al.] // *PLoS Med.* - 2010. - №7 (11). -e1001000.
82. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case-control study on risk factors [Text] / M. Rifat [et al.] // *PloS one*. - 2014.- №9 (8). - e105214.
83. Diagnosis patterns for rifampicin-resistant TB after onset of COVID-19 [Text] / E. Mohr-Holland [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2021. - № 25 (9). - P.772-775.
84. Dobler, C. C. Practical challenges and solutions to TB control in a lower-middle-income country: experiences from Mongolia [Text] / C. C. Dobler, O. Batbayar, C. M. Wright // *Breathe* (Sheffield, England). – 2018. №14 (3). P.180–183.
85. Drug Resistance to Anti-Tuberculosis Drugs: A Cross-Sectional Study from Makkah, Saudi Arabia [Text] / A.M. Al-Hayani [et al.] // *Cureus.* – 2021.- №13 (8). -e17069.
86. Drug resistant TB - latest developments in epidemiology, diagnostics and management [Text] / S. Tiberi [et al.] // *International journal of infectious*

diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. - 2022. - P. 20-25.

87. Drug-resistant tuberculosis and COVID-19 co-infection: A systematic review of case reports [Text] / Y. Ortiz-Martinez [et al.] // Int J Mycobacteriol. - 2021.- № 10 (2). - P.214-215.
88. Drug-resistant tuberculosis in eastern Europe and central Asia: a time-series analysis of routine surveillance data [Text] / A. Dadu [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. - 2020.- № 2 (20). P. 250–258.
89. Drug-resistant tuberculosis in Shanghai, China, 2000-2006: prevalence, trends and risk factors [Text] / X. Shen [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. -2009.- № 13 (2). - P. 253–259.
90. Early COVID-19 pandemic's toll on tuberculosis services, WHO European Region, January to June 2020 / M. Dara [et al.] // Euro Surveill. – 2021. - №26 (24). -2100231.
91. Effectiveness and Safety of a Shorter Treatment Regimen in a Setting with a High Burden of Multidrug-Resistant Tuberculosis [Text] / A. Trubnikov [et al.] // International journal of environmental research and public health. - 2021. - №18 (8). - 4121.
92. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines [Text] / Q. Fernandes [et al.] // Annals of medicine. 2022.- №54 (1). - P.524–540.
93. EndTB Consortium. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. Version 4.0. - 2018.- 69 p.
94. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review [Text] / S.P. Adhikari [et al.] // Infect Dis Poverty. - 2020.- № 9 (1). - P. 29.

95. Estimating the Effects of the COVID-19 Outbreak on the Reductions in Tuberculosis Cases and the Epidemiological Trends in China: A Causal Impact Analysis [Text] / W. Ding [et al.] // Infect Drug Resist. - 2021. - №14. -P.4641-4655.
96. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) / M. Cascella [et al.] // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2022. - Oct 13.- 32150360.
97. Gandhi, N. R. A New Era for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / N. R. Gandhi, J. C. M. Brust, N. S. Shah // European Respiratory Journal. Vol. 52, № 4.- 2018.- p. 1801350.
98. Gender-related factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia [Text] / N. Turusbekova [et al.] // BMC public health. - 2022.- №22 (1). - 1999.
99. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94-32 central Asian/Russian clusters [Text] / B. J. Klotoe [et al.] // BMC infectious diseases. - 2019.- №19 (1). - 553.
100. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study [Text] / A.J. Browne [et al.] // Lancet Planet Health. - 2021.- №5 (12). - P. 893-904.
101. Guidance for Studies Evaluating the Accuracy of Sputum-Based Tests to Diagnose Tuberculosis [Text] / S. Schumacher [et al.] // The Journal of infectious diseases. - 2019. – 220, Suppl 3. -P. 99–107.
102. Gupta-Wright, A. Implementation science: point-of-care diagnostics in HIV and tuberculosis [Text] / A. Gupta-Wright, Y.C. Manabe // Clin Med (Lond). - 2019. -№ 19 (2). -P.145-148.
103. Hadj Hassine, I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review [Text] / I. Hadj Hassine // Reviews in medical virology. – 2022. - №32 (4). - e2313.

104. Impact of COVID-19 pandemic on TB prevention and care in Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective database study [Text] / B. Arega [et al.] // BMJ Open. – 2022, - №12 (2). - e053290.
105. Implementation research: what it is and how to do it [Text] / D. H. Peters [et al.] // BMJ. -2013. - №347. -f6753.
106. Improving child tuberculosis contact identification and screening in Lesotho: Results from a mixed-methods cluster-randomized implementation science study [Text] / Y. Hirsch-Moverman [et al.] // PLoS One. - 2021. -№ 16 (5). - e0248516.
107. Interim Effectiveness and Safety Comparison of Bedaquiline-Containing Regimens for Treatment of Diabetic Versus Non-Diabetic MDR/XDR-TB Patients in China: A Multicenter Retrospective Cohort Study [Text] / L. Shi [et al.] // Infectious diseases and therapy. - 2021. - № 10 (1). P. 457–470.
108. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022 [Text] / W. Carr [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2022. - №71(8). - P.285-289.
109. Investigation of the efficacy of the short regimen for rifampicin-resistant TB from the STREAM trial [Text] / P. P. J. Phillips [et al.] // BMC Med.- 2020. - №18 (1). - 314.
110. Jang, J. G. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / J. G. Jang, J. H. Chung // Yeungnam University journal of medicine. 2020.-№ 37(4) P. 277–285.
111. Khan, M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study [Text] / M. Khan, H. Khan, S. Khan, M. Nawaz // J Med Microbiol. - 2020. № 69 (8). - P.1114-1123.
112. Li, Y. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging [Text] / Y. Li, F. Sun, W. Zhang // Drug development research. -2019. - №80 (1). P.98–105.

113. Lin, E.C. Impact of COVID-19 Epidemic on the Incidence and Mortality of Tuberculosis by Regions in Taiwan [Text] / E.C. Lin, C.H. Hong // PREPRINT. - 2022. -№1 (3). -1440068.
114. Mase, S. R. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / S. R. Mase, T. Chorba // Clinics in chest medicine. - 2019. -№ 4 (40). -775p.
115. Masina, H.V. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Case Notification and Treatment Outcomes in Eswatini [Text] / H. V. Masina, I. F. Lin, L. Y. Chien // Int J Public Health. - 2022. - № 67.- 1605225.
116. Migliori, G.B. WHO drug-resistant TB guidelines 2022: what is new? [Text] / G.B. Migliori, S. Tiberi // Int J Tuberc Lung Dis. - 2022. - №26(7). - P.590-591.
117. Mirzoev, A. A countrywide assessment of tuberculosis among health-care workers in tuberculosis health-care facilities in Tajikistan, 2009–2014 [Text] / A. Mirzoev, I. Lucenko, K. Pirov // Public health panorama. – 2016.- № 02 (01). P.74 - 80.
118. Mohiuddin, M. Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options [Text] / M. Mohiuddin, K. Kasahara // Respiratory medicine. -2022.-№ 191.- 106716.
119. Molla, K. A. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa: A systematic review and meta-analysis [Text] / K. A. Molla, M. A. Reta, Y. Y. Ayene // PloS one. -2022.- №17(6). - e0270272.
120. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis [Text] / G. P. Bisson [et al.] // Lancet (London, England). - 2020. - №396(10248). P. 402–411.
121. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management [Text] / E. Pontali [et al.] // Current opinion in pulmonary medicine. 2018.- № 24 (3). P. 244–252.
122. Multidrug resistant tuberculosis in Ethiopian settings and its association with previous history of anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-

- analysis [Text] / S. Eshetie [et al.] // BMC infectious diseases. - 2017. - № 17 (1). - e219.
123. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? [Text] / Y. Balabanova [et al.] // Thorax. - 2017, - №72 (9). - P.850-852.
 124. Multidrug-resistant tuberculosis control in Rwanda overcomes a successful clone that causes most disease over a quarter century [Text] / J. C. S. Ngabonziza [et al.] // Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases. - 2022.- №27. - 100299.
 125. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors [Text] / A. Skrahina [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. - 2013. - № 91 (1). P. 36–45.
 126. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak associated with poor treatment adherence and delayed treatment: Arua District, Uganda, 2013-2017 [Text] / D. Okethwangu [et al.] // BMC infectious diseases. - 2019.- №19 (1). - 387.
 127. National treatment outcome and predictors of death and treatment failure in multidrug-resistant tuberculosis in Ethiopia: a 10-year retrospective cohort study [Text] / H. Tola [et al.] // BMJ open. -2021. - № 11 (8). - e040862.
 128. New developments in tuberculosis diagnosis and treatment [Text] / C. M. Gill [et al.] // Breathe (Sheff). 2022. – Vol.18, №1.- p. 210149.
 129. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response [Text] / M. Dara [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2020. -№24 (5). - P.544–545.
 130. Nyang'wa, B.T. TB research requires strong protections, innovation, and increased funding in response to COVID-19 [Text] / B. T. Nyang'wa, A. N. LaHood, C. D. Mitnick, L. Guglielmetti // Trials. - 2021. -№ 22 (1). - 371.

131. Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA): Tajikistan - Population Density - Humanitarian Data Exchange. WorldPop - Population Density. -2021.
132. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines [Text] / Y. Araf [et al.] // Journal of medical virology. - 2022. - № 94 (5). - P. 1825–1832.
133. Ongoing challenges to understanding multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis in children versus adults [Text] / C. F. McQuaid [et al.] // Eur Respir J. -2021. -№ 57 (2).- 2002504.
134. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Text] / S. Umakanthan [et al.] // Postgraduate medical journal. - 2020. - №96 (1142). - P. 753–758.
135. Ormerod, L. P. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment [Text] / L. P. Ormerod // British medical bulletin. - 2005. -№73-74. P.17–24.
136. Outbreak of COVID-19: A Detailed Overview and Its Consequences [Text] / S. Shivalkar [et al.] // Advances in experimental medicine and biology. - 2021- № 1353. - P. 23–45.
137. Patients' perceptions regarding multidrug-resistant tuberculosis and barriers to seeking care in a priority city in Brazil during COVID-19 pandemic: A qualitative study [Text] / F. L. D. Santos [et al.] // PLoS One. - 2021.- №16 (4). - e0249822.
138. Population structure of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Central Asia [Text] / A. Engström [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2019. № 19 (1). - e908.
139. Prasad, R. Multidrug-resistant tuberculosis/rifampicin-resistant tuberculosis: Principles of management [Text] / R. Prasad, N. Gupta, A. Banka // Lung India. - 2018. - № 35 (1). - P.78-81.
140. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts [Text] / S. Oelofse [et al.] // The international journal of

tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. - 2021. - 25(6). - P.453–460.

141. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases [Text] / G. J. Fox [et al.] // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. - 2017.- № 23 (3). - P.147–153.
142. RE-AIM Planning and Evaluation Framework: Adapting to New Science and Practice With a 20-Year Review [Text] / R. E. Glasgow [et al.] // Frontiers in public health. - 2019.-Vol 7. -64.
143. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? [Text] / K. Dheda [et al.] // Respirology (Carlton, Vic.). 2018.- № 23(1). -P.36–45.
144. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis [Text] / G. Sulis [et al.] // NPJ Prim Care Respir Med. - 2016.- №26.- 16078.
145. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Text] / K. Habas [et al.] // Expert review of anti-infective therapy. - 2020.- №18(12). – P.1201–1211.
146. Retrospective Cohort Study of Effects of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Notifications, Vietnam, 2020 [Text] / T. Hasan [et al.] // Emerg Infect Dis. 2022. -№ 28 (3). -P.684-692.
147. Rifampicin and isoniazid drug resistance among patients diagnosed with pulmonary tuberculosis in southwestern Uganda [Text] / L. N. Micheni [et al.] // PLoS One. - 2021. -№ 16(10). - e0259221.
148. Rifampin-resistant/multidrug-resistant Tuberculosis in Alberta, Canada: Epidemiology and treatment outcomes in a low-incidence setting [Text] / B. D. Edwards [et al.] // PLoS One. -2021. №16(2). -e0246993.
149. Risk factors associated with loss to follow-up from tuberculosis treatment in Tajikistan: a case-control study [Text] / J. Wohlleben [et al.] // BMC infectious diseases. -2017. -Vol.17, №1. - 543.
150. Risk factors for drug-resistant tuberculosis, the association between comorbidity status and drug-resistant patterns: a retrospective study of previously treated

- pulmonary tuberculosis in Shandong, China, during 2004-2019 [Text] / N.N. Tao [et al.] // BMJ Open. - 2021. - № 11 (6). - e044349.
151. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study [Text] / M. Stosic [et al.] // BMC public health. - 2018.- №18 (1). -1114.
 152. Risk factors for unfavourable treatment outcomes among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Tajikistan [Text] / M. Makhmudova [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. - 2019. -№23(3). -P.331-336.
 153. Saunders, M. J. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm [Text] / M. J. Saunders, C. A. Evans // The European respiratory journal. – 2020. -№ 56 (1). - 2001348.
 154. Second nationwide anti-tuberculosis drug resistance survey in Namibia. Int J Tuberc Lung Dis [Text] / N. Ruswa [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. - 2019. - № 23 (7). -P.858-864.
 155. Sharma, A. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention [Text] / A. Sharma, I. Ahmad Farouk, S. K. Lal // Viruses. - 2021. - № 13 (2). - P. 202.
 156. Sharma, S. K. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control [Text] / S. K. Sharma, A. Mohan // Chest. - 2006. - № 130 (1). - P. 261–272.
 157. Sharma, S.K. What is new in the WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment? [Text] / S.K. Sharma, K. Dheda // Indian J Med Res. - 2019. - № 149 (3). -P. 309-312.
 158. Shimizutani, S. Resilience against the pandemic: The impact of COVID-19 on migration and household welfare in Tajikistan [Text] / S. Shimizutani, E. Yamada // PloS one. - 2021. - № 16 (9). - e0257469.
 159. Six-Month Response to Delamanid Treatment in MDR TB Patients [Text] / C. Hewison [et al.] // Emerging Infectious Diseases. - 2017. -№ 23 (10). -P.1746–1758.

160. Social and health factors associated with adverse treatment outcomes among people with multidrug-resistant tuberculosis in Sierra Leone: a national, retrospective cohort study / R. F. Kamara [et al.] // The Lancet. Global health. - 2022.- №10 (4). - P.543–554.
161. Standardized framework for evaluating costs of active case-finding programs: An analysis of two programs in Cambodia and Tajikistan [Text] / Y. Jo [et al.] // PLoS One. - 2020. -№ 15 (1). -e0228216.
162. Takashima, T. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis [Text] / T. Takashima, Y. Kawabe // European Respiratory Journal. - 2002. - № 36 suppl (20). - P. 66-77.
163. TB case detection in Tajikistan - analysis of existing obstacles [Text] / A. Korobitsyn [et al.] // Cent Asian J Glob Health. - 2013. -№ 2 (2):48.
164. Thakur, V. OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear [Text] / V. Thakur, R. K. Ratho // Journal of medical virology. - 2022. - №94 (5). - P. 1821–1824.
165. The burden of drug resistance tuberculosis in Ghana; results of the First National Survey [Text] / A.A. Sylverken [et al.] // PLoS One. - 2021.- №16 (6)-e0252819.
166. The COVID-19 and TB syndemic: the way forward [Text] / A. Trajman [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. - 2022.- №26 (8). - P. 710–719.
167. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines [Text] / J.A. Caminero [et al.] // Eur Respir J. -2019. - №54(4) -1901272.
168. The Impact of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants on COVID-19 [Text] / G. McLean [et al.] // Vaccines. mBio. - 2022.- №13(2). - e0297921.
169. The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China [Text] / H. Fei [et al.] // Lancet Reg Health West Pac. – 2020. - №3-e100032.

170. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic [Text] / M. Hoffmann [et al.] // Cell. -2022.- №185(3). - P.447–456.
171. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis [Text] / L. Cilloni [et al.] // EClinicalMedicine. -2020. - №28. -100603.
172. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report - not so good news and turning the tide back to End TB [Text] / J. Chakaya [et al.] // International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. - 2022. №124, Suppl 1.- P. 26–29.
173. The World Bank Tajikistan. Tajikistan Economic Update, Summer 2021: Rebounding Economy, Challenges Remain. Washington, DC: World Bank, - 2021. - 30p.
174. The World Bank. Tajikistan Country Economic Update, Fall 2020: Economic Slowdown Amid the Pandemic. Washington, DC: World Bank, 2020. - 26 p.
175. Translational Research for Tuberculosis Elimination: Priorities, Challenges, and Actions [Text] / C. Lienhardt [et al.] // PLoS Med. -2016. -№13 (3). - e1001965.
176. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [Text] / P. Nahid [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. - 2019. -№ 200 (10). - P.93-142.
177. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis [Text] / F. Conradie [et al.]; Nix-TB Trial Team // New England Journal of Medicine. - 2020.- № 382 (10). -P. 893-902.
178. Treatment outcomes and associated factors among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Ashanti Region, Ghana: a retrospective, cross-sectional study [Text] / V. Panford [et al.] // BMJ open. - 2022. –№ 12(7). - e062857.
179. Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe [Text] / C. Magis-Escurra [et al.] // Eur Respir J. - 2017. -№49 (6). -1602363.

180. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019 [Text] / B. Pirmahmadzoda [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2021. -№15(9.1). - P.7-16.
181. Trends in burden of multidrug-resistant tuberculosis in countries, regions, and worldwide from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease study [Text] / Z. J. Ou [et al.] // Infect Dis Poverty. - 2021. - №10 (1). - 24.
182. What can National TB Control Programmes in low- and middle-income countries do to end tuberculosis by 2030? [Text] / A. D. Harries [et al.] // F1000Research. - 2018. - Vol.7, F1000 Faculty Rev.-1011.
183. WHO Regional Office for Europe. Ambulatory care and infectiousness in tuberculosis. – Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2018. -13 p.
184. World Health Organisation. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management: Framework for implementation. - Geneva: World Health Organisation, 2015. -28 p.
185. World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030.-2022- 67 p.
186. World Health Organization. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's end TB strategy. - Geneva: World Health Organization, 2015. -76p.
187. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. - Geneva: World Health Organization, 2014. -256p.
188. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. - Geneva: World Health Organization, 2014. – 452 p.
189. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. -Geneva: World Health Organization, 2020. –208 p.
190. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard/ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data <https://covid19.who.int/>

191. World Health Organization. Defining the tuberculosis research agenda for the WHO European Region: a study report of the European TB Research Initiative. - Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2019. – 39 p.
192. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. - Geneva: World Health Organization, 2013. - 47p.
193. World Health Organization. Global Plan to End TB 2018–2022: The Paradigm Shift. - Geneva: World Health Organization, 2018. -180 p.
194. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020.-Geneva: World Health Organization, 2020. – 232 p.
195. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021.-Geneva: World Health Organization, 2022. -25 p.
196. World Health Organization. Good practices guidance handbook for national TB surveys: how to apply good clinical and good data management practices for national TB surveys. - Geneva: World Health Organization, 2022.-52 p.
197. World Health Organization. Good practices in strengthening health systems for the prevention and care of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. - Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016.-120p.
198. World Health Organization. Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis, sixth edition. - Geneva: World Health Organization, 2020.-117 p.
199. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th ed. - Geneva: World Health Organization, 2015.- 76p.
200. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update. -72 p.
201. World Health Organization. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030.-Geneva: World Health Organization, 2019. –31 p.
202. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. -Geneva: World Health Organization, 2020. –76 p.

203. World Health Organization. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2022.-6 p.
204. World Health Organization. Regional Office for Europe. Health-related SDG targets in Tajikistan: implementation of policies and measures for health and well-being: progress report 2020.- Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020.- 98 p.
205. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). - Geneva: WHO, 2020. - 40 p.
206. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Community-directed interventions for major health problems in Africa: A multi-country study final report. - Geneva: World Health Organization, 2008. – 132 p.
207. World Health Organization. Tajikistan: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data.-Geneva: World Health Organization, 2022.
<https://covid19.who.int/region/euro/country/tj>
208. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. - Geneva: World Health Organization, 2013.- 54 p.
209. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. - Geneva: World Health Organization, 2014. - 80 p.
210. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. - Geneva: World Health Organization, 2016. -58p.
211. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. -98 p.
212. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection.-Geneva:

World Health Organization, 2022.-68 p.

213. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update. - Geneva: World Health Organization, 2016. - 64p.
214. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. - Geneva: World Health Organization, 2018. -45 p.
215. Xi, Y. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Xi, W. Zhang, R. J. Qiao, J. Tang // PloS one. -2022.- 17(6). - e0270003.
216. Yun, W. Time trend prediction and spatial-temporal analysis of multidrug-resistant tuberculosis in Guizhou Province, China, during 2014-2020 [Text] / W. Yun, C. Huijuan, L. Long, L. Xiaolong, Z. Aihua // BMC infectious diseases/ - 2022.- №22 (1). - 525.
217. Zeng, B. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis [Text] / B. Zeng, L. Gao, Q. Zhou, K. Yu, F. Sun // BMC medicine. - 2022.- № 20 (1). – 200.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Тиллоева, З.Х. Вирусные гепатиты В и С у больных легочным туберкулёзом [Текст] / З.Х. Тиллоева, С.М. Азимова, А.С. Раджабзода// Пробл. ГАЭЛ. – 2019.- №2. -С. 13-16

[2-А]. Тиллоева, З. Х. Бремя туберкулёза и туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе [Текст] / Б. П. Пирмахмадзода, З. Х. Тиллоева, Х. С. Шарифзода, О. Я. Кабиров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 40-44.

[3-А]. Тиллоева, З.Х. Оценка информативности отчетной формы по туберкулёзу в Республике Таджикистан [Текст] / З.Х. Тиллоева, Б.П. Пирмахмадзода, А.М. Махмадов, М.М. Шокаримов, Г.Б. Шарвонова // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. –№2. -С.87-92.

[4-А]. Тиллоева, З. Х. Эпидемиологический надзор за туберкулёзом в г. Душанбе: пути совершенствования [Текст] / А. А. Сиджотхонов, З. Х. Тиллоева, Н. Дж. Джафаров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 33-38.

[5-А]. Тиллоева, З.Х. Имплементационное исследование в профилактике и контроле туберкулёза с лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в Душанбе [Текст] / З.Х. Тиллоева // Вестник Авиценны. - 2022.- №24 (2). - С.204-217.

[6-А]. Тиллоева, З.Х. Динамика лекарственной устойчивости возбудителей туберкулёза во время пандемии новой коронавирусной инфекции в г. Душанбе: необходимость принятия срочных мер [Текст] / З.Х. Тиллоева // Вестник Авиценны. -2022. -№24 (3). С.353-368.

[7-А]. Тиллоева, З.Х. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе [Текст] / З.Х. Тиллоева, А.С. Мирзоев // Здравоохранение Таджикистана. – 2023. - №2. – С.105-112.

[8-A]. Тиллоева, З.Х. Система эпидемиологического надзора за туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Таджикистан: проблемы и пути её совершенствования [Текст] / Р.Н. Шарифов, З.Х. Тиллоева, Д.А. Набирова// Здравоохранение Таджикистана. -2023.- №3.- С.92-97.

[9-A]. Тиллоева, З.Х. Задержки в диагностике и лечении у больных туберкулёзом легких в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан, 2022 [Текст] / Р. Н. Шарифов, Д. А. Набирова, З. Х. Тиллоева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 6–13.

10-A]. Tilloeva, Z. Evaluation of the Tuberculosis Infection Control Training Center, Tajikistan, 2014-2015 [Text] / C. Scott, J. Mangan, Z. Tilloeva, P. A. Jensen, S. Ahmedov, J. Ismoilova, A. Trusov // The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. - 2017.- № 21(5). - P.579–585.

[11-A]. Tilloeva, Z. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019 [Text] / B. Pirmahmadzoda, K. Hann, K. Akopyan, R. Grigoryan, E. Geliukh, S. Hushvaht, Z. Tilloeva // Journal of infection in developing countries. -2021. Vol.15, № 9.1.-P. 7–16.

[12-A]. Tilloeva, Z. Tuberculosis in key populations in Tajikistan - a snapshot in 2017 [Text] / Z. Tilloeva, S. Aghabekyan, K. Davtyan, O. Goncharova, O. Kabirov, B. Pirmahmadzoda // Journal of infection in developing countries. 2020.- Vol.14, №11.1.- P.94–100.

[13-A]. Tilloeva, Z. Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes among Patients with Rifampicin Resistant Tuberculosis - Tajikistan, 2015-2020 [Text] / Z. Tilloeva, A.S. Sijotkhonov Sr, S. Zikriyarova, B. Pirmahmadzoda, S. Alaverdyan, D. Nabirova, R. Horth, N. Dzhaifarov // Open Forum Infect Dis. 2022 Dec 15 Vol. 9, Suppl. 2. – 1433.

Руководства, пособия и тезисы в сборниках конференции

[14-A]. Тиллоева, З.Х. Санитарные нормы и правила «Организация противотуберкулёзных учреждений» [Текст] / А.С.Мирзоев, З.Х.Тиллоева, М. Шоисматуллоев, М.Г.Камолзода, З. Абдуллаева, Дж. Исмаилова. Душанбе, 2014.- 53 с.

[15-A]. Тиллоева, З.Х. Парентеральные вирусные гепатиты В и С среди больных легочным туберкулёзом [Текст] / С.М. Азимзода, А.С. Раджабзода, З.Х. Тиллоева, Б. Шарипов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и Содружества Независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний», Душанбе. -2019. -С.86-87.

[16-A]. Тиллоева, З. Роль работников ПМСП г.Душанбе в профилактике и контроле туберкулёза [Текст] / Б. Пирмахмадзода, З. Тиллоева, Н. Бадриддинова, П. Нёматова // Республиканская научно-практическая конференция «Состояние и перспективы развития семейной медицины в Республике Таджикистан», Душанбе. - 2019. -С. 156-161.

[17-A]. Тиллоева, З. Туберкулёз и COVID-19 в г.Душанбе: полученные уроки и возможные последствия [Текст] / Б. Пирмахмадзода, З. Тиллоева, С. Одинаева // Материалы научно-практической конференции на тему «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения», Душанбе- 2020. С. 145-146.

[18-A]. Тиллоева, З.Х. Пространственно –временное изменение в частоте множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза и ассоциированные с ним факторы в период пандемии COVID –19 [Текст] / З.Х. Тиллоева, С.Д. Вохидов, А.С. Мирзоев // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных и неинфекционных заболеваний за 2020-2022гг. в Республике Таджикистан», Душанбе. -Декабрь 25, 2022. -С.92-95.

[19-A]. Тиллоева, З.Х. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью у трудовых мигрантов, г.Душанбе [Текст] / З.Х. Тиллоева, Р.Н.

Шарифов // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием, Душанбе- Апрель 28, 2023. - С.133-134.

[20-A]. Tilloeva, Z. Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes among Patients with Rifampicin Resistant Tuberculosis - Tajikistan, 2015-2020 [Text] / A. Sijotkhonov, Z. Tilloeva, N. Dzhaforov, S. Alaverdyan, S. Zikriyarova, B. P. Pirmahmadzoda, D. Nabirova, R. Horth // The 11th TEPHINET Global Scientific Conference: improving, pandemic preparedness, response, and equity through field epidemiology training. - Book of Abstracts. September 4-9, 2022. - Panama. - P. 82-83.

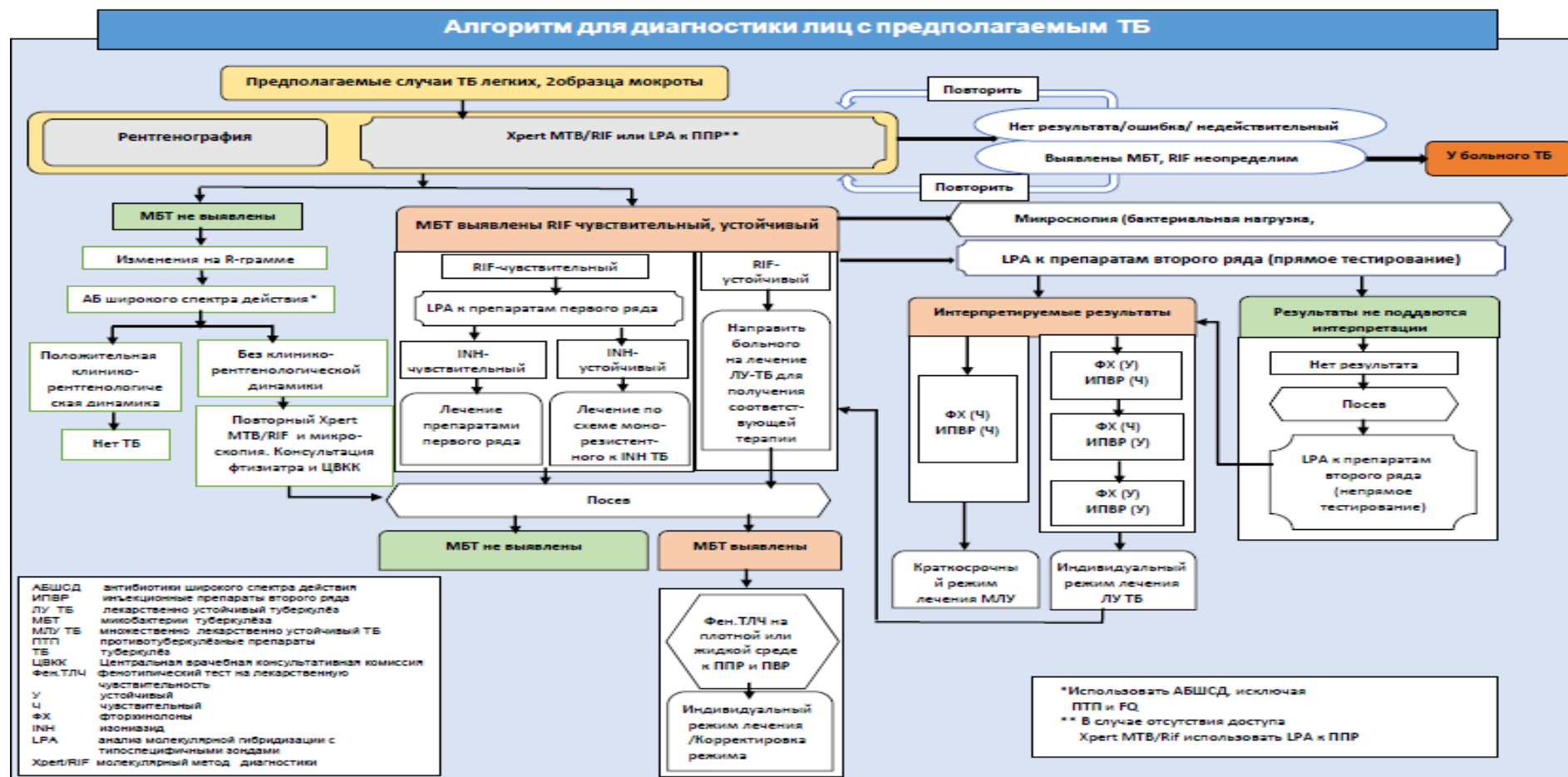
[21-A]. Tilloeva, Z. Drug-resistant tuberculosis before and in the COVID-19 period, Tajikistan [Text] / Z. Tilloeva, B. Pirmahmadzoda // *The Abstract Book of the World Conference on Lung Health 2022 of the International Union Against tuberculosis and lung diseases (virtual event)*. - P.440.

[22-A]. Tilloeva, Z.H. Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes among Patients with Rifampicin Resistant Tuberculosis - Tajikistan, 2015-2020 [Text] / Z.H Tilloeva, A.S. Sijotkhonov, S. Zikriyarova, B. Pirmahmadzoda, S. Alaverdyan, D. Nabirova, R. Horth, N.Dzhaforov // *Open Forum Infectious Diseases*.- 2022. - Vol. 9, Issue Suppl. 2. - P.621.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Алгоритм диагностики туберкулёза в Республике Таджикистан



Термины и определения туберкулёза

Термин	Определение
Новый случай	Впервые выявленный больной, зарегистрированный на лечение, ранее не принимавший противотуберкулёзные препараты или принимавший их менее одного месяца
Ранее леченный больной	Пациент, зарегистрированный на повторное лечение, который ранее принимал противотуберкулёзные препараты в течение периода, превышающего один месяц
Случай ТБ с лабораторно-подтвержденным диагнозом	случай с положительным результатом микроскопии мазка, посева или методов быстрой диагностики туберкулёза (Xpert MTB/RIF, LPA)
Случай ТБ с клинически установленным диагнозом	случай, диагностированный на основании данных анамнеза, клиническо-рентгенологических симптомов, указывающих на наличие заболевания туберкулёзом
Туберкулёз лёгких	относится к любому случаю с бактериологическим подтверждением или клинически установленному диагнозу ТБ с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева
Лекарственная устойчивость МБТ (ЛУ МБТ)	наличие лекарственно устойчивых штаммов МБТ в выделенной культуре
Первичная лекарственная устойчивость МБТ	устойчивость МБТ у впервые выявленного больного, ранее не леченного или принимавшего противотуберкулёзные препараты менее одного месяца
Вторичная лекарственная устойчивость МБТ	устойчивость МБТ у пациентов после противотуберкулёзной терапии, проводимой в течение месяца и более, на момент регистрации повторного курса химиотерапии
Моно резистентная лекарственная устойчивость МБТ	наличие у пациента культуры МБТ, устойчивых только к одному противотуберкулёзному препарату первого ряда
Поли резистентная лекарственная устойчивость (ПЛУ) МБТ	наличие у пациента культуры МБТ, устойчивых к более чем одному противотуберкулёзному препарату, за исключением множественной лекарственной устойчивости
Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ	наличие у пациента культуры МБТ, устойчивых по меньшей мере к изониазиду и рифампицину
Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ	наличие у пациента культуры МБТ, устойчивых как минимум к изониазиду, рифампицину, офлоксацину и одному из внутривенных противотуберкулёзных препаратов (каномидин или каприомицин). С января 2021 вступило в силу новое определение: наличие у пациента культуры МЛУ\РУ МБТ, а также устойчивости к одному из фторхинолонов и дополнительно препарату из группы А
Пре - широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) МБТ	наличие у пациента культуры МЛУ\РУ МБТ, а также к одному или нескольким из фторхинолонов; до 2021 года термин включал наличие у пациента культуры МЛУ\РУ МБТ, а также к фторхинолонам, либо к одному или нескольким инъекционным препаратам
COVID-19	инфекционное заболевание (от англ. CoronaVirus Disease 2019), возбудителем которого является SARS-CoV-2

Приложение 3.

Распределение по группам препаратов, применяемых в лечении туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

Группы и этапы	Препарат	Аббревиатура
Группа А: включить все три препарата	Левифлоксацин <i>или</i> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквилин	Bdq
	Линезолид	Lzd
Группа В: добавить один или оба препарата	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин <i>или</i> теризидон	Cs Trd
Группа С: добавить для укомплектования режима и в случае невозможности использовать препараты из групп А и В	Этамбутол	E
	Деламанид	Dlm
	Пиразинамид	Z
	Имипенем-циластатин или меропенем	Ipm–Cln или Mpm
	Амикацин (или стрептомицин)	Am
		(S)
	Этионамид или протионамид	Eto
		Pto
	Парааминосалициловая кислота	PAS
Источники информации: https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000172/table/T1/?report=objectonly		

Приложение 4.

Относительный риск безуспешного лечения противотуберкулёзными препаратами второго ряда

Препарат		Неуспешное лечение или рецидив в сравнении с успешным лечением		Летальный исход в сравнении с успешным лечением	
Группа	Наименование	Количество пролеченных	Скорректированное отношение шансов (95%-ный ДП)	Количество пролеченных	Скорректированное отношение шансов (95%-ный ДП)
А	Левифлоксацин или моксифлоксацин	3143	0,3 (0,1–0,5)	3551	0,2 (0,1–0,3)
	Бедаквидин	1391	0,3 (0,2–0,4)	1480	0,2 (0,2–0,3)
	Линезолид	1216	0,3 (0,2–0,5)	1286	0,3 (0,2–0,3)
В	Клофазимин	991	0,3 (0,2–0,5)	1096	0,4 (0,3–0,6)
	Циклосерин или теризидон	5483	0,6 (0,4–0,9)	6160	0,6 (0,5–0,8)
С	Этамбутол	1163	0,4 (0,1–1,0)	1245	0,5 (0,1–1,7)
	Деламанид	289	1,1 (0,4–2,8)	290	1,2 (0,5–3,0)
	Пиразинамид	1248	2,7 (0,7–10,9)	1272	1,2 (0,1–15,7)
	Имипенем- циластатин или Меропенем	206	0,4 (0,2–0,7)	204	0,2 (0,1–0,5)
	Амикацин	635	0,3 (0,1–0,8)	727	0,7 (0,4–1,2)
	Стрептомицин	226	0,5 (0,1–2,1)	238	0,1 (0,0–0,4)
	Этионамид или протионамид	2582	1,6 (0,5–5,5)	2750	2,0 (0,8–5,3)
	Парааминосалици-ловая кислота	1564	3,1 (1,1–8,9)	1609	1,0 (0,6–1,6)
Прочие препараты	Канамицин	2946	1,9 (1,0–3,4)	3269	1,1 (0,5–2,1)
	Капреомицин	777	2,0 (1,1–3,5)	826	1,4 (0,7–2,8)
	Амоксициллин-клавулановая кислота	492	1,7 (1,0–3,0)	534	2,2 (1,3–3,6)

ДИ – доверительный интервал; ГРР – Группа по разработке рекомендаций; ИДП – индивидуальные данные пациентов; МЛУ-ТБ – туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью.

Источник: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>

Критерии включения в разные режимы лечения МЛУ-ТБ

Режим лечения	Критерия включения
Длительный режим лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ	Пациенты МЛУ-ТБ, у которых имеются противопоказания в отношении коротких полностью пероральных режимов лечения; у пациентов имеется устойчивость к хинолинам; ограниченный доступ к достоверному тесту на лекарственную чувствительность (ТЛЧ); наличие двусторонних полостей распада или обширных повреждений паренхиматозных повреждений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки. У детей в возрасте до 15 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки; устойчивость к фторхинолонам (ФХ) и/или инъекционным препаратам второго ряда (ИПВР).
Полностью пероральный длительный режим лечения	Пациенты с МЛУ -ТБ, у которых имеются противопоказания в отношении коротких полностью пероральных режимов лечения; ограниченный доступ к достоверному ТЛЧ; наличие двусторонних полостей распада или обширных повреждений паренхиматозных повреждений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки. Пациент, начавший лечение по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ, содержащей бедаквилин, может быть впоследствии переведен на более длительную схему лечения МЛУ-ТБ, если в этом возникнет необходимость. Вероятность, что один или несколько препаратов будут менее эффективными, их необходимо заменить.
Краткосрочный режим	Отсутствия риска непереносимости и/или устойчивости к фторхинолонам (ФХ) и/или инъекционным препаратам второго ряда (ИПВР), основанном на клиническом скрининге и/или подтвержденном результате LPASL, и соответствии критериям включения; нет контакта с пациентами, которые имели устойчивость к ФХ и/или ИПВР; не получал ПВР ≥ 1 месяца; нет данных подтверждающих непереносимость препаратов из краткосрочного режима; исключена беременность; исключен внелегочный ТБ; отсутствие факторов риска для безуспешного лечения
Короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин	Подтвержденное МЛУ-ТБ (как минимум с подтвержденной устойчивостью к рифампицину) при исключенной устойчивости к фторхинолонам; отсутствие устойчивости к одному из препаратов, используемых в коротком режиме лечения, или подозрений на его неэффективность (кроме устойчивости к изониазиду); отсутствие препаратов второго ряда в предыдущем режиме лечения продолжительностью более 1 месяца (при отсутствии подтвержденной чувствительности к данным препаратам второго ряда); отсутствие распространенного поражения ТБ и тяжелых форм внелегочного ТБ; отсутствие беременности; пациенты в возрасте от 6 лет

Приложение 5 (продолжение)

Короткий модифицированный режим лечения	Отсутствие устойчивости к фторхинолонам, в следующих ситуациях: отсутствие резистентности или подозрения на неэффективность препарата при более коротком режиме; отсутствие предшествующего лечения препаратами второго ряда в режиме более 1 месяца (если не подтверждена восприимчивость к этим препаратам); отсутствие распространенного туберкулёза и тяжелого внелегочного туберкулёза (наличие милиарного туберкулёза или туберкулёзного менингита); отсутствие беременности; дети 6 лет и старше.
Короткий полностью пероральный бедаквилин, претоманид, линезолид содержащий режим	У пациента был диагностирован бактериологически подтвержденный легочный ТБ и имеется лабораторно подтвержденная устойчивость к рифампицину и фторхинолонам как в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам, так и без таковой; у возраст пациента на момент присоединения к программе составляет не менее 14 лет; вес пациента составляет 35 или более кг; пациент готов и способен дать информированное согласие на присоединение к лечению и соблюдать график последующего наблюдения (доказательством согласия являются подпись пациента или подтверждение его согласия со стороны свидетеля в том случае, если пациент неграмотен, а также подпись родителя или официального попечителя ребенка или подтверждение их согласия со стороны свидетеля); пациент является женщиной в период менопаузы, не находится в состоянии беременности и не кормит грудью и подтверждает свою готовность применять эффективные средства контрацепции; отсутствует информация о наличии у пациента аллергии на любой из препаратов, входящих в состав режима ВРaL; результаты ТЛЧ не указывают на наличие у пациента устойчивости к какому-либо из препаратов, входящих в состав режима лечения, и пациент не получал какой-либо из указанных компонентов в течение 2-х и более недель; у пациента отсутствует внелегочный ТБ (включая менингит, другие виды ТБ ЦНС и туберкулёзный остеомиелит).