

**ГОО “Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино”**

На правах рукописи

УДК 616.24-002.5:577.161.2

**АБДУРАХИМОВ
АЗИЗ АБДУЛХАЙЕВИЧ**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В
КОМПЛЕКС ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С
УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

Автореферат диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности

14.01.16 – Фтизиатрия

Душанбе 2022

Работа выполнена на кафедре фтизиопульмонологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»

Научный руководитель: **Бобоходжаев Октам Икрамович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: **Закирова Курбонхон Акрамовна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ «Институт последипломого образования в сфере здравоохранения РТ»

Юсупджанова Джема Мухамеджановна, кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Оппонирующая организация:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA–008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино». Адрес: (734043, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Сино, 59, www.tajmedun.tj), +992918724088

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н., доцент

Джамолова Р.Д.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Республика Таджикистан относится к числу 30 стран мира с высоким бременем по лекарственно-устойчивому туберкулёзу [WHO, Global TB Report, 2021]. Эффективность химиотерапии больных с чувствительными формами туберкулеза в Республике Таджикистан в течение последних трех лет превышает 90%, что соответствует критериям достижения целей ВОЗ. Однако, эффективность лечения устойчивых форм туберкулеза, несмотря на внедрение новых режимов лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов, остается недостаточным [Отчёт НТП, 2021].

Витамин D – это стероидный гормон, который синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения, а также может поступать с пищей [Захарова И.Н., 2017; Панасенко Л.М., 2017; Wierzbicka J.M. et al., 2016]. В клинической практике применяют различные препараты витамина D, однако действующим (активным) веществом является Холекальциферол [Мельниченко Г.А. и соавт., 2021; Яковлева О.А. и соавт., 2017; Schiller A., et al., 2015].

Исследования последних лет доказали много положительных аспектов влияния витамина D на здоровье людей, дефицит которого является потенциально значимым фактором развития таких серьезных заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, инфекционные заболевания, дисфункции почек, не алкогольные гепатиты, ряд аутоиммунных заболеваний, у беременных – риск гестационного сахарного диабета, преэклампсии, низкого веса у новорожденных, органов репродуктивной системы, витамин D-зависимый и витамин D-резистентный рахит, хронические бронхолегочные заболевания и др. [Баклейчева М.О. и соавт., 2018; Баргесян Л.К. и соавт., 2018; Доброхотова Ю.Э., 2018; Кузнецова И.В., 2018; Мальцева Л.И. и соавт., 2018; Оразов М.Р. и соавт., 2018; Тюзиков И.А. и соавт., 2017; Asemi Z., 2015; Cermisoni G.C. et al., 2018; Chu J., et al., 2018; Ganguly A., et al., 2018; Grammatiki M., et al., 2017; Han B., 2018; Jaruvongvanich V., 2017].

В настоящее время установлено, что более тяжелое и продолжительное течение туберкулеза и глубокий дефицит витамина D, наблюдаемые у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, сопровождаются более высокими уровнями интерферона-гамма, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-17 и -8 по сравнению с больными инфильтративным туберкулезом [Belyaeva I.V., et al., 2017-2019]. В доступной нам литературе мы нашли не так много публикаций, посвященных взаимосвязи туберкулеза и содержания витамина D [Авербах М.М. и соавт., 2018; Чурилов Л.П. и соавт., 2018; Ke L., et al., 2015]. Нет также работ, посвященных влиянию коррекции дефицита витамина D на течение и исходы лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза.

Республика Таджикистан расположена на юго-востоке Средней Азии и является страной с высокой инсоляцией ультрафиолета. Однако, несмотря на это среди детского и взрослого населения Таджикистана выявлен дефицит витамина D [Анварова Ш.С., Адамханова З.А., 2015; Иноятова Н.А., Исаков А.Д., 2017]. Вышеизложенное, обосновывает актуальность более глубокого изучения влияния включения витамина D в комплекс химиотерапии больных с ЛУ-ТБ.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. В настоящее время, в Республике Таджикистан все выявленные больные с лекарственно устойчивыми

формами туберкулеза (ЛУ-ТБ), по решению Центрального врачебно-консультативного консилиума (ЦВКК) при ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и согласно критериям ВОЗ, для отбора на три отличающихся по составу ПТП и длительности режима лечения: лечение больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП (МЛУ-ТБ) - индивидуальным режимом лечения (подбор ПТП по спектру чувствительности), лечение МЛУ-ТБ пациентов - краткосрочным режимом лечения и лечение больных с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП (ШЛУ-ТБ) - индивидуальным режимом лечения. Однако, эффективность лечения больных с ЛУ-ТБ разными режимами химиотерапии всё ещё оставляет желать лучшего и по данным ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» в 2020 году в среднем составила лишь 65,4%, что диктует необходимость поиска его повышения.

В одном из метаанализов низкие уровни 25-(ОН)D3 в сыворотке были связаны с более высоким риском активного туберкулеза. Так, автор подтвердила связь между дефицитом витамина D и риском развития туберкулеза [55]. В доступной нам литературе есть единичные публикации о положительном влиянии приема витамина D на эффективность лечения и ускорение выздоровления от чувствительной формы ТБ [39, 140]. Однако сведений о влиянии витамина D на эффективность лечения больных с ЛУ-ТБ в доступной нам литературе мы не нашли. В связи с этим, данное научное исследование проводится впервые о чём получен патент на изобретение от ГУ «Национальный патентно-информационный центр»: «Способ лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с применением препарата Холекальциферол».

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Данное научное исследование проведено в рамках выполнения научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», выполняемой в период 2017-2021 гг. по теме «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан», номер гос.регистрации № 0117 TJ 00805.

Имеется также связь данного исследования с выполнением пункта 55, §1, раздела 5 «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» (утверждена постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, №49), который гласит «всем диагностированным больным туберкулезом, в том числе больным с прогрессирующими лекарственно-устойчивыми формами заболевания, своевременно и без задержек назначаются соответствующие режимы лечения, такие как краткосрочный или индивидуальные схемы лечения, в соответствии с последними рекомендациями Всемирной организации здравоохранения».

Имеется также связь выполнения данного исследования с достижением Глобальной стратегии борьбы с туберкулезом: цели 4 Генеральной ассамблеи Организации Объединенных Наций (Резолюция от 26 сентября 2018 года, Нью-Йорк): «успешного излечения, по меньшей мере, 75 процентов зарегистрированных случаев множественной лекарственно-устойчивой формы туберкулеза, широкой лекарственной устойчивости туберкулеза».

Общая характеристика исследования

Цель исследования: Улучшить эффективность лечения разными режимами химиотерапии больных туберкулезом легких с устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол.

Задачи исследования:

- 1) Провести сравнительную оценку эффективности лечения укороченного режима химиотерапии больных с МЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол и без него.
- 2) Провести сравнительную оценку эффективности лечения индивидуального режима химиотерапии больных с МЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол и без него.
- 3) Провести сравнительную оценку эффективности лечения индивидуального режима химиотерапии больных с ШЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол и без него.
- 4) Разработать рекомендации по включению в комплекс лечения больных с устойчивыми формами туберкулеза легких препаратов витамина D (активное вещество Холекальциферол).

Объектом исследования являются 120 больных с разными формами лекарственной устойчивости туберкулеза (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ), которые были пролечены разными режимами химиотерапии.

Предмет исследования. Поиск путей улучшения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (ШЛУ-ТБ) при использовании краткосрочного и индивидуального режимов лечения МЛУ-ТБ больных и индивидуального режима лечения больных ШЛУ-ТБ с включением препарата Холекальциферол.

Научная новизна исследования заключается в следующем: изучена сравнительная эффективность лечения больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ разными режимами химиотерапии; выявлена недостаточная эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, на основании которой предложен метод повышения эффективности лечения разными режимами химиотерапии больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Анализирована динамика клинико-гематологических проявлений МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в ходе их лечения разными режимами химиотерапии. Установлено, что регресс рентгенологических изменений в лёгких развивается лучше при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Определено, что побочные реакции на приём ПТП развиваются сравнительно меньше при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Доказано более раннее развитие конверсии по посеву мокроты при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Разработаны для практического применения рекомендации по включению в комплекс лечения больных с устойчивыми формами туберкулеза легких препаратов витамина D. Предложено ввести соответствующие изменения и дополнения в «Руководство по ведению больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза в Республике Таджикистан».

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Выше мы указывали, что Республика Таджикистан относится к числу 30 стран мира с высоким бременем по распространению лекарственно-устойчивых форм туберкулёза и эффективность лечения этих больных разными режимами химиотерапии всё ещё оставляет желать лучшего, что диктует необходимость поиска его повышения. В связи с этим, данное научное исследование имеет важную теоретическую и научно-практическую значимость. Теоретическая значимость подтверждается также выполнением научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и реализацией «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы». Научно-практическая значимость работы заключается также в разработке и внедрении нового метода лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза, который повышает эффективность их лечения.

Разработан и внедрен в клиническую практику противотуберкулёзных учреждений республики полученный патент на изобретение от ГУ «Национальный патентно-информационный центр»: «Способ лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с применением препарата Холекальциферол в Республике Таджикистан».

Результаты настоящего исследования легли в основу пересмотра модуля по лечению лекарственно-устойчивых форм туберкулеза учебной программы кафедры фтизиопульмонологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино и используются при чтении лекций и проведении практических занятий студентам 5- курса лечебного и других факультетов.

Положения, выносимые на защиту:

1. По исходам регресса рентгенологических изменений при лечении ЛУ-ТБ: При лечении больных с МЛУ-ТБ с инфильтративным и очаговой формами заболевания регресс рентгенологических изменений чаще проявляется в виде рассасывания процесса (77,8%) и реже - развития пневмосклероза с формированием очагов фиброза. И, наоборот, при лечении больных с МЛУ-ТБ с диссеминированным и фиброзно-кавернозным формами болезни, регресс рентгенологических изменений чаще проявляется формированием пневмофиброза или фиброзных очагов (67,7%) и реже полным рассасыванием.

2. По отсутствию регресса рентгенологических изменений при лечении ЛУ-ТБ: В подгруппе МЛУ-ТБ больных регресс рентгенологических проявлений не установлен в 20,0% случаев у пациентов находящихся на краткосрочном режиме без включения Холекальциферола и в 30% случаев у пациентов - на индивидуальном режиме без включения Холекальциферола. В подгруппе ШЛУ-ТБ больных находящихся на индивидуальном режиме лечения без включения Холекальциферола регресс рентгенологических проявлений не установлен в 55% случаев. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения препарата Холекальциферол у всех больных с МЛУ-ТБ независимо от режима химиотерапии отмечена положительная рентгенологическая динамика. Отсутствие положительных рентгенологических проявлений не было отмечено в 30,0% случаев у больных с ШЛУ-ТБ, получивших индивидуальный режим лечения с включением препарата Холекальциферол.

3. По частоте развития побочных реакций при лечении ЛУ-ТБ: При краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ больных побочные реакции на ПТП развивались в два раза меньше, чем при индивидуальном режиме лечения. Так, в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов,

которым в комплексе химиотерапии укороченным или индивидуальным режимами лечения был добавлен препарат Холекальциферол, побочные реакции на ПТП не были отмечены, тогда как в подгруппах больных без Холекальциферола разные сочетания побочных нежелательных явлений встречались в 15% случаев укороченного режима и в 40% случаев – индивидуального режима лечения. При лечении больных с ШЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, побочные реакции на ПТП развивались в два раза меньше, чем без него – соответственно в 10% и 20% случаев.

4. По развитию конверсии по посеву мокроты при лечении ЛУ-ТБ: При краткосрочном режиме лечения, в группе больных с включением Холекальциферола, конверсия по посеву мокроты произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяца, в 55% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и в 20% случаев - к концу режима химиотерапии конверсия по посеву мокроты не отмечена. При индивидуальном режиме лечения в группе МЛУ-ТБ больных с включением Холекальциферола конверсия по посеву мокроты произошла в 65% случаев в первые три месяца лечения, в 25% случаев – к концу 4-го месяца лечения и у остальных 10% - в сроки более 4-х месяцев лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 25% - к концу 4-го месяцев лечения, в 35% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и в 40% случаев - к концу курса химиотерапии конверсии по посеву мокроты не было отмечено. В подгруппе ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс лечения был включён Холекальциферол, в 35% случаев прекращение выделения МБТ по посеву было отмечено уже к концу 3-го мес. и ещё в 25% случаев – к концу 4-го мес. химиотерапии и в оставшихся 30% случаев эффект от лечения, к сожалению, не был отмечен, тогда как в группе больных без Холекальциферола конверсия по посеву мокроты была отмечена лишь в 25% к концу 4 мес. и ещё в 20% случаев – к концу курса лечения и эффект от лечения не был отмечен – в 55% случаев.

5. Препарат Холекальциферол, в комплексе лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза повышает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов.

Степень достоверности результатов диссертации подтверждается достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов сравнительного изучения эффективности лечения больных с туберкулёзом лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза разными режимами лечения, с использованием препарата Холекальциферол и без него.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия: пункт 1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; пункт 2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при

туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких; пункт 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий; пункт 4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулино-диагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Диссертантом проведен научный обзор 224 литературных источников. Под личным наблюдением автора находились 120 больных с ЛУ-ТБ, в когорте 2019-2020 гг., за которыми, начиная с этапа верификации диагноза, определения разных режимов лечения, мониторинга хода лечения, развития нежелательных побочных реакций и определения исходов лечения в сравнительном аспекте проводилось клинико-лабораторное и рентгенологическое наблюдение. Проведено формирование базы данных и ее статистический анализ, самостоятельно разработан алгоритм лечения ЛУ форм ТБ. Основной и решающий объем работы выполнен самостоятельно и содержит ряд новшеств, которые свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в науку. Написание всех глав диссертации, формулировка цели и задач, положений выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций выполнены лично диссертантом.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», Республиканской конференции: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2020), Международном симпозиуме «Проблемы инфекционной патологии» (Душанбе, 27 мая 2022 года), на кафедральном совещании кафедры фтизиопульмонологии (май 2022 года), на заседании проблемной межкафедральной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (май 2022 года) и Юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (25.11.2022 г.).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 150 странице компьютерного текста, и включает: введение, общую характеристику работы, Главу 1 «Обзор литературы», Главу 2 «Материал и методы исследования», Главу 3 «Сравнительная эффективность лечения разными режима химиотерапии путём включения в комплекс препарата Холекальциферол и без него», Главу 4 «Обзор результатов исследований», выводы и рекомендации по практическому использованию результатов научного исследования. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 7 рисунками. Список использованной литературы включает 224 литературных источников (из них 6 - нормативно-правовые документы, постановления, отчёты; 12 - электронные ресурсы; 9 - монографии, руководства, учебники, пособия; 195 – статьи и тезисы конференций; 2 – диссертации). Приложен также список, публикаций соискателя ученой степени по теме диссертации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В данное исследование были включены больные с ЛУ-ТБ из числа госпитализированных в ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии» в 2019-2020 гг. В 2019 году на базе ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии» всего взято на лечение 878 больных с ЛУ-ТБ. В 2020 году на базе ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии» всего взято на лечение 557 больных с ЛУ-ТБ. Согласно критериям включения и исключения для данного исследования нами были отобраны 120 больных с ЛУ-ТБ (80 больных с МЛУ-ТБ и 40 больных с ШЛУ-ТБ). Наблюдаемым нами МЛУ-ТБ больным, по заключению Центральной врачебно-контрольной комиссии ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», на основании результатов молекулярных тестов на лекарственную чувствительность, в случае отсутствия риска непереносимости и/или подтверждённом результате LPA-SL и соответствии критериям включения, назначали укороченный 9-мес. режим лечения с применением не менее 4 противотуберкулезных препаратов (ПТП) из разных групп с включением следующих ПТП (40 чел., 1-я группа): каприомицин (Cm), моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (Нвд), Этамбутол (Е), пиразинамид (Z) в течение 4 (6) месяцев. Поддерживающая фаза химиотерапии длилась 5 мес. и включала следующие ПТП: моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), Этамбутол (Е), пиразинамид (Z). Пациентам с МЛУ-ТБ, которые не отвечали критериям включения в краткосрочный режим, было назначено лечение по индивидуальному режиму с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев, содержащему не менее 5 ПТП из разных групп, основанному на устойчивости МБТ к фторхинолонам и/или инъекционным противотуберкулезным препаратам и с учётом результатов теста на лекарственную чувствительность (40 чел., 2-я группа). Схема лечения включала, бедаквилин (Bdq) или деламанид (Dlm), пиразинамид (Z), фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) или моксифлоксацин (Mfx)), капреомицин (Cm) или амикацин (Am), протионамид (Pro), циклосерин (Cs), клофазимин (Cfz), этамбутол (Е), изониазид высокая доза (Нвд) и ПАСК (PAS), Амоксиклав, Имипенем.

Больные с ШЛУ-ТБ, находящиеся под нашим наблюдением, получали лечение по рекомендованному ВОЗ режиму с применением не менее 5 ПТП из разных групп, выбор которых основан на чувствительности микобактерий ТБ к ним (из числа бедаквилина или деламанида, капреомицина или амикацина, линезолида, циклосерина, клофазимина,

протионамида, пирасидамида, этанбутола, ПАСК, амоксиклава, имипенема) (40 чел., 3-я группа). Стандартная продолжительность интенсивной фазы составляла не менее 8 мес. и продолжительность поддерживающей фазы – не менее 12 мес.

Каждая из трёх групп наблюдения нами была разделена на две подгруппы по 20 чел. – основная исследуемая подгруппа и подгруппа сравнения. Исследуемой подгруппе пациентов в комплекс вышеуказанного лечения был включен одноименный препарат Холекальциферола по 300 тыс.Ед. внутримышечно еженедельно (всего до 6 раз); подгруппа сравнения: пациенты, которые получали комплекс вышеуказанной химиотерапии без включения Холекальциферол. Наличие дефицита витамина D отмечалось при уровне ниже 20 нг/мл, тяжелый дефицит определялся при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность ниже 30 нг/мл. За референсные значения витамина принимался уровень от 35 до 90 нг/мл. В дальнейшем, путем приёма Холекальциферола (Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц) исследуемой подгруппе пациентов, поддерживали его референсные значения содержания в крови. Методы исследования:

- ✓ Клинический осмотр;
- ✓ Лабораторные методы: микроскопия, молекулярно-генетическое исследование с одновременным определением лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к ПТП;
- ✓ Клинико-биохимическое лабораторное исследование;
- ✓ Рентгенологическое, бронхоскопическое исследование и ЭКГ.

Сравнительная оценка эффективности лечения по клинико-рентгенологическим критериям. В настоящее время, все выявленные больные с ЛУ-ТБ, по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения.

Под нашим наблюдением находилось 120 больных ТБ с разными спектрами лекарственной устойчивости. Поло-возрастные характеристики наблюдаемых групп пациентов свидетельствуют о том, что за исключением группы больных с ШЛУ-ТБ, где преобладают пациенты из возрастной группы 25-35 лет (77,5%), нежели возрастной группы 15-24 лет (25,5%), в других группах статистически достоверных поло-возрастных отличий не выявлено.

Исследование уровня витамина D в крови больных выявил его дефицит в организме всех исследуемых пациентов. Наличие дефицита витамина D устанавливалось при его уровне ниже 20 нг/мл, тяжелый дефицит определялся при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность - ниже 30 нг/мл. За референсные значения витамина принимался уровень от 35 до 90 нг/мл [Иноятова Н.А., Исаков А.Д., 2017]. В нашем исследовании, путем еженедельного введения препарата Холекальциферол по 300 тыс.Ед. внутримышечно еженедельно (всего до 6 раз) основным подгруппам пациентов, мы достигали его референсных значений содержания в крови. В дальнейшем, путем приёма Холекальциферола (Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц) исследуемой подгруппе пациентов, поддерживали его референсные значения содержания в крови.

Выше мы отмечали, что эффективность лечения больных с МЛУ формами ТБ оставляет желать лучшего, в связи с чем ВОЗ в последние годы рекомендовала новые схемы химиотерапии, заметно отличающиеся от стандартных на сегодняшний день схем

по числу применяемых ПТП и срокам их применения. В то же время, повышая эффективность лечения важно иметь ввиду сроки абацилирования пациентов, от чего зависит такой важный факт как распространение устойчивых к ПТП микобактерий ТБ в обществе.

В связи с этим, оценивая общую эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов во всех наблюдаемых группах, мы использовали ряд критериев, таких как сроки развития регресса рентгенологических проявлений, прекращение симптомов интоксикации и жалоб, изменений в гемограмме, частоту и виды побочных нежелательных явлений на ПТП, возникающие при длительном их употреблении и сроки конверсии (негативации) по посеву мокроты.

Данные клинического обследования до начала лечения выявило у наблюдаемых пациентов выраженные симптомы интоксикации, кашля и других катаральных явлений в лёгких и воспалительных изменений в гемограмме. Анализ рентгенологических синдромов у наблюдаемых нами пациентов, представлен в таблице 1.

Как представлено в данной таблице, рентгенологические изменения в легочной ткани чаще наблюдались с односторонним и реже - с двусторонним поражением: в 59,2% (71) и 40,8% (49) соответственно. Преобладали поражения в пределах двух и более долей легкого (60,8%) с наличием деструкции (59,2%). У больных с инфильтративными изменениями в легких ведущим рентгенологическим признаком являлось затемнение в виде различной формы инфильтратов средней интенсивности.

Таблица 1. - Рентгенологические синдромы у пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза

Изменения легочной ткани	Количество больных (n=120)	
	Абс.	%
По расположению		
Одностороннее	71	59,2
Двустороннее	49	40,8
По размерам		
В пределах одной доли	47	39,2
В пределах двух и более долей	73	60,8
Очаговые	20	16,7
Инфильтративные	91	75,8
По наличию деструкции		
Есть деструкция	71	59,2
Одна полость или неоднородность	28	23,3
Наличие 2-х и более каверн	43	35,8

У большинства больных (71; 59,2%) был выявлен распад легочной ткани. Из общего числа пациентов деструкция легочной ткани в виде неоднородных фокусов была отмечена в 23,3% случаев (28), сформированные полости распада (каверны) в количестве более двух (множественные) - в 35,8% (43).

Следует отметить, что в 15,8% (19) случаев при деструктивных изменениях в легочной ткани заболевание протекало малосимптомно или бессимптомно, что и явилось в ряде случаев, по-видимому, причиной позднего выявления и прогрессирования заболевания.

На рентгенограммах при диссеминированном процессе выявлялись множественные двусторонние очаговые тени, разных размеров и интенсивности, с нечеткими,

размытыми контурами и проявлениями в окружающей легочной ткани фиброза. Рентгено-томографически чаще выявлялся двусторонний различный по протяженности процесс, представленный множественными очаговыми тенями различной интенсивности (различного возраста).

Полости размером до 2,0 см были зафиксированы у 17 (14,2%) пациентов, в пределах 2,0-4,0 см - у 11 (9,2%) человек.

По клиническим формам ТБ после определения режимов лечения, наблюдаемые нами три группы больных, распределились следующим образом:

- 20 больных были с очаговой формой ТБ лёгких;
- 45 пациентов были с инфильтративной формой ТБ лёгких;
- 24 пациента с диссеминированным ТБ лёгких;
- 31 пациент с фиброзно-кавернозным ТБ лёгких,

которые находились на разных режимах лечения.

При этом, на краткосрочном режиме лечения (КРЛ) преобладали МЛУ-ТБ больные с инфильтративной (52,5%) и очаговой формами ТБ (27,5%). На индивидуальном режиме лечения (ИРЛ) преобладали МЛУ-ТБ больные с фиброзно-кавернозным (35,0%) и диссеминированным ТБ лёгких (22,5%). В клинических формах больных с ШЛУ-ТБ, охваченных химиотерапией, преобладали фиброзно-кавернозный (35,0%) и инфильтративный ТБ лёгких (25,0%) (Таблица 2).

Таблица 2. - Клиническая структура больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза (Абс., %)

Форма туберкулёза лёгких	Группа МЛУ-ТБ на КРЛ (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Очаговая форма (n=20)	11	27,5	5	12,5	4	10,0	>0,05
Инфильтративная форма (n=45)	21	52,5	12	30,0	12	30,0	>0,05
Диссеминированная форма (n=24)	5	12,5	9	22,5	10	25,0	>0,05
Фиброзно-кавернозная форма (n=31)	3	7,5	14	35,0	14	35,0	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов во всех наблюдаемых группах, наряду с улучшением общего самочувствия и повышением индекса массы тела, мы оценивали по разрешению рентгенологических признаков, которые были расценены как регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений).

Регресс проявлений у больных с инфильтративным ТБ проявился в виде рассасывания (35 больных или 77,8%), развития пневмосклероза с формированием очагов фиброза (6 или 13,3%) и в 4 случаях (8,9%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 1 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 3 – без включения. Разрешение рентгенологических признаков при хроническом очаговом ТБ проявлялось наличием плотных фокусов с очагами обызвествления и фиброзных тяжей; теней средней и высокой интенсивности, обычно малого и среднего

размера. Исход очаговой формы ТБ легких, как правило, был благополучный. В результате полноценного лечения свежие очаги полностью рассосались, наступило полное клиническое излечение (9 больных или 45,0%). При хроническом течении очагового ТБ (12 больных или 60,0%) сначала был отмечен переход в менее прогностически благоприятные формы (инфильтративную, кавернозную, диссеминированную), затем у 8 больных или 40,0% случаев исходом служило развитие пневмосклероза с формированием очагов фиброза и в 3-х оставшихся случаях (15,0%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 1 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 2 – без включения. Благоприятные исходы диссеминированного ТБ были следующие: диффузный фиброз (6 или 25,0%), рассасывание (8 или 33,3%) и в 10 случаях (41,7%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 2 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 6 – без включения.

Регресс рентгенологических изменений при фиброзно-кавернозном ТБ не был отмечен в виде полного рассасывания ни у кого, а проявлялся формированием пневмофиброза или фиброзных очагов (21 или 67,7%) и в 10 случаях (32,3%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 2 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 8 – без включения. По разным режимам лечения динамика рентгенологических изменений была следующая (см. рисунки 1, 2, 3):



Рисунок 1. - Виды регресса рентгенологических изменений при краткосрочном режиме лечения больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза (основная подгруппа – 20 чел., подгруппа сравнения – 20 чел.)

Как видно на рисунке 1, максимальное рассасывание туберкулезного процесса при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ больных обеих групп наблюдения было отмечено при инфильтративной форме ТБ (17 чел.), у 4-х – с очаговым ТБ и двух – с диссеминированным ТБ легких. При этом, в подгруппе с включением препарата Холекальциферол (основная подгруппа) случаев рассасывания было больше. Пневмофиброз развился при лечении пяти больных с фиброзно-кавернозным ТБ, троих с очаговым, троих – с диссеминированным и двоих – с инфильтративным ТБ легких. Регресс не был отмечен у двух больных с диссеминированным и двух больных с фиброзно-кавернозным ТБ легких в подгруппе больных без включения препарата Холекальциферол (подгруппа сравнения). На рисунке 2 представлена динамика

индивидуального режима лечения МЛУ-ТБ больных. Как видно на данном рисунке, рассасывание рентгенологических изменений в основном произошло также у больных с инфильтративной формой ТБ (11 больных), у 4-х больных с очаговым ТБ и двух больных с диссеминированным ТБ легких. Пневмофиброз развился при лечении 8 больных с фиброзно-кавернозным ТБ, 4-х - с очаговым, троих – с диссеминированным и двоих – с инфильтративным ТБ легких. Регресс не был отмечен у двух больных с диссеминированным и двух больных с фиброзно-кавернозным ТБ легких и по одному больному с инфильтративным и очаговым ТБ легких в подгруппе больных без включения препарата Холекальциферол (подгруппа сравнения).



Рисунок 2. - Виды регресса рентгенологических изменений при индивидуальном режиме лечения больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза

На рисунке 3 представлена динамика индивидуального режима лечения ШЛУ-ТБ больных. Как видно на данном рисунке, рассасывание рентгенологических изменений произошло у 7 больных с инфильтративной формой ТБ, двух больных с диссеминированным и у 1 больного с очаговым ТБ легких.



Рисунок 3. - Виды регресса рентгенологических изменений при индивидуальном режиме лечения больных с широкой лекарственно устойчивой формой туберкулеза

Пневмофиброз развился при лечении 8 больных с фиброзно-кавернозным ТБ, по 2 больных – с диссеминированным и инфильтративным ТБ, и 1 больного - с очаговым ТБ легких. Регресс не был отмечен у 6 больных с диссеминированным, 6 больных с

фиброзно-кавернозным ТБ легких и 3-х - с инфильтративным и 2-х – с очаговым ТБ легких.

Таким образом, регресс рентгенологических проявлений не был установлен всего у 27 больных из 120 (22,5%): у 4 больных (20,0% из 20 пациентов), находящихся на краткосрочном режиме лечения для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола), 6 или 30% (из 20 пациентов) – на индивидуальном режиме для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола) и 11 или 55% (из 20 пациентов) – на индивидуальном режиме для ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс химиотерапии не был включён препарат Холекальциферол. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения препарата Холекальциферол регресс рентгенологических проявлений не был отмечен только у 6 ШЛУ-ТБ больных (30,0% из 20 пациентов), получивших индивидуальный режим лечения с включением препарата Холекальциферол.

Следующие критерии оценки эффективности химиотерапии были клинические проявления. Данный критерий нами был оценен при полном завершении курса химиотерапии, который показал, что в подгруппах МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол все пациенты отметили клиническое улучшение, как по купированию симптомов интоксикации и жалоб, так и по положительной динамике изменений в гемограмме, что в значительно меньшей степени было отмечено в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол (100% и 70% соответственно). В подгруппе ШЛУ-ТБ пациентов купирование катаральных проявлений в легких было отмечено в 70% случаев в подгруппе пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол и 45% случаев – в подгруппе пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол.

Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений на противотуберкулёзные препараты. Известно, что большинство ПТП при длительном употреблении вызывают различные нежелательные побочные явления (НЯ) со стороны гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические, дерматологические и другие. Для их своевременного выявления и устранения ВОЗ рекомендует целый арсенал мер с использованием камертона для определения чувствительности к вибрации, аудиометрии, теста Ишихара, таблицы Сивцева, расчета на ЭКГ интервала QTcF (скорректированный по Фредерику) и др. Для раннего выявления НЯ мы использовали все вышеуказанные методы. В следующей таблице мы представили виды и частоту возникновения НЯ в наблюдаемых нами группах пациентов (Таблица 4).

Таким образом, при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ НЯ развивались в два раза меньше, чем при индивидуальном режиме лечения. Так, в основных подгруппах пациентов с МЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии вводили инъекции витамина D, НЯ на ПТП не были отмечены, тогда как в подгруппах больных без Холекальциферола разные сочетания НЯ встречались в 3-х укороченного режима и 8-и случаях – индивидуального режима лечения.

При лечении больных с ШЛУ-ТБ из наблюдаемых НЯ у наших больных развивались только желудочно-кишечные и гепатотоксические реакции. В подгруппе больных с ШЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии вводили инъекции витамина D, НЯ развивались в два раза меньше, чем без него - соответственно у 2-х и у 4-х больных.

Таблица 4. - Виды и частота возникновения нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты, (Абс., %)

Вид нежелательных явлений	Группа МЛУ-ТБ на КРЛ (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)	
	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)
Желудочно-кишечные	-	1 (5,0)	-	4 (20,0)	1 (5,0)	4 (20,0)
Дерматологические	-	1 (5,0)	-	1 (5,0)	-	-
Неврологические	-	1 (5,0)	-	2 (10,0)	-	-
Гепатотоксические	-	1 (5,0)	-	6 (30,0)*	2 (10,0)	4 (20,0)
НЯ органов слуха и зрения	-	1 (5,0)	-	1 (5,0)	-	-
Эндокринные	-	1 (5,0)	-	2 (10,0)	-	-
Итого	0	6 (30,0)	0	16(80,0)**	3 (15,0)	8 (40,0) [#]

*Примечание: основная подгруппа – больные ЛУ-ТБ в комплекс лечения которых был включён Холекальциферол; подгруппа сравнения – лечение без включения Холекальциферола, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – при сравнении с таковой подгруппой в 1 группе, [#] $p < 0,05$ - при сравнении с таковой подгруппой во 2 группе (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)*

Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ по конверсии по посеву мокроты, срокам её развития и фагоцитарной активности макрофагов. Для решения этой задачи мы провели сравнительное изучение эффективности лечения больных МЛУ-ТБ путём применения краткосрочного и индивидуального режимов химиотерапии и включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол. В группу МЛУ-ТБ больных с краткосрочным режимом лечения были включены 40 пациентов и в группу МЛУ-ТБ больных с индивидуальным режимом лечения также 40 пациентов. Обе группы наблюдения были разделены на две подгруппы пациентов с МЛУ-ТБ легких (по 20 чел. из каждой группы), одной из которых в комплекс вышеуказанного лечения был включен препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно (всего до 6 раз); подгруппы сравнения: пациенты с МЛУ-ТБ легких (по 20 чел. из каждой группы) получали комплекс вышеуказанной химиотерапии без препарата Холекальциферол.

Эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов в обоих подгруппах, наряду с улучшением общего самочувствия и повышением индекса массы тела, мы оценивали по ряду следующих критериев.

Согласно данным, представленным в таблице 5, конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола при краткосрочном режиме лечения, произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяцев и в 55% случаев – в

гораздо поздние сроки химиотерапии и у 4-х пациентов (20%) к концу режима химиотерапии не отмечена конверсия по посеву мокроты (Таблица 5).

Таблица 5. - Оценка эффективности лечения по прекращению выделения микобактерий туберкулеза в посеве мокроты при краткосрочном режиме лечения больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза в подгруппе с включением Холекальциферол (1-я подгруппа) и подгруппе без включения Холекальциферола (2-я подгруппа), (Абс., %)

Подгруппа больных	Прекращение выделения МБТ по посеву			МБТ(-) через более чем 4 мес.	Нет конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения
	К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
1-я (n=20)	5 (25,0)	12 (60,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2-я (n=20)	0 (0,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	11 (55,0)	4 (20,0)
P	<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

При индивидуальном режиме лечения конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола произошла в 65% случаев в первые три месяца лечения, в 25% случаев – к концу 4-го месяца лечения и у остальных 10% - в сроки более 4-х месяцев лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 25% - к концу 4-го месяцев лечения, в 35% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и у 8 пациентов (40%) к концу курса химиотерапии не было отмечено конверсии по посеву мокроты (Таблица 6).

Таблица 6. - Оценка эффективности лечения по прекращению выделения микобактерий туберкулеза в посеве мокроты при индивидуальном режиме лечения больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза в подгруппе с включением Холекальциферол (3-я подгруппа) и подгруппе без включения Холекальциферола (4-я подгруппа), абс (%)

Подгруппа больных	Прекращение выделения МБТ по посеву			МБТ(-) через более чем 4 мес.	Нет конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения
	К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
3-я (n=20)	3 (15,0)	10 (50,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
4-я (n=20)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	7 (35,0)	8 (40,0)
P	<0,05	<0,001	>0,05	<0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

Следует отметить, что в обеих подгруппах пациентов, которым в комплекс химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, к окончанию полного курса лечения в обеих наблюдаемых группах случаев неудачного исхода лечения, летального исхода или отрыва от проводимой химиотерапии не было отмечено. Другими словами, все наблюдаемые пациенты в обеих группах завершили химиотерапию с оценкой исхода как «вылечен». В то же время, в подгруппах пациентов где применялся режим лечения без включения Холекальциферола, были случаи не эффективного лечения. Более наглядно это видно на рисунке 4.



Рисунок 4. - Оценка эффективности лечения по срокам прекращения выделения микобактерий туберкулеза при разных режимах лечения больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза в подгруппе больных с включением Холекальциферола и без него, (абс.)

Согласно полученным данным, конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола при краткосрочном режиме лечения, произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяцев и в 55% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и у 4-х пациентов (20%) к концу режима химиотерапии не отмечена конверсия по посеву мокроты. Полученные нами данные подтверждают факт большей эффективности нового краткосрочного режима лечения перед индивидуальным или как его ещё называют персонифицированным режимом лечения МЛУ-ТБ [Mitnick, C.D., et al., 2016]. В доступной нам литературе есть единичные публикации, проведенные с подобным подходом. Так например, И.В. Беляева с соавт. (2018) опубликовали данные, свидетельствующие большую эффективность лечения больных чувствительным туберкулёзом и саркоидозом лёгких при добавлении в комплекс химиотерапии препарат витамина D, чем в группе, получающих плацебо. Тогда как наше исследование подтвердило большую эффективность при включении Холекальциферола в комплекс лечения пациентов с МЛУ-ТБ. Таким образом, внедрение нового краткосрочного режима химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ повысила эффективность их лечения. Эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ, получающих краткосрочный режим химиотерапии была значительно выше, чем в соответствующей группе больных, находящихся на индивидуальном режиме лечения. В двух подгруппах больных с МЛУ-ТБ с разными режимами химиотерапии, которым в комплексе лечения вводили инъекции Холекальциферола эффективность по результатам сроков развития конверсии по посеву мокроты оценена значительно выше, чем в подгруппах, которые не получали препарат витамина D3.

Далее мы изучили фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, полученных из бронхоальвеолярной жидкости. Первоначально было отмечено угнетение фагоцитоза альвеолярных макрофагов, что возможно, может быть связано с большим антигенным воздействием на клетку и поглощением макрофагами микобактерий

туберкулеза, при котором клетка теряет способность поглощать частицы латекса. Ранее, подобные данные были получены при исследовании активности фагоцитарной функции макрофагов при хроническом обструктивном бронхите [Суховская О.А. и соавт., 1997]. Нами получены данные, свидетельствующие, что в обеих подгруппах пациентов, которым в комплекс химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, к окончанию полного курса лечения фагоцитарное число и фагоцитарный индекс статистически достоверно повысились ($p < 0,05$), чего не было отмечено в когорте больных получивших лечение без включения Холекальциферола (Таблица 7).

Таблица 7. - Оценка эффективности лечения по динамике фагоцитарной активности макрофагов при лечении больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза в подгруппе больных с включением и без включения Холекальциферола

Группа пациентов	Когорта до лечения		Когорта после лечения		Р
	ФЧ, %	ФИ, усл.ед.	ФЧ, %	ФИ, усл.ед.	
С включением Холекальциферола	42,5±4,3	3,7±0,4	51,3±3,5	5,6±0,5	$p < 0,05$
Без включения Холекальциферола	43,4±4,5	3,9±0,3	45,3±3,3	4,3±0,3	$p > 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

Полученные данные свидетельствуют о иммуностимулирующем воздействии препарата Холекальциферол, проявляющийся в повышении фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов у больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза.

Сравнительная оценка эффективности лечения больных с ШЛУ-ТБ по срокам конверсии по посеву мокроты. Далее мы изучили эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ с включением в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол. Под нашим наблюдением также находилось 40 больных с ШЛУ-ТБ лёгких. Все больные ШЛУ-ТБ, находящиеся под нашим наблюдением, получали лечение по рекомендованному ВОЗ режиму с применением не менее 5 ПТП из разных групп, выбор которых основан на чувствительности микобактерий ТБ к ним. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ в нашей когорте пациентов (2-я подгруппа), получивших индивидуальный режим лечения составила 45%, т.к. в 55% случаев к концу курса химиотерапии конверсия по посеву мокроты не была достигнута (Таблица 8).

Таблица 8. - Оценка эффективности лечения по прекращению выделения микобактерий туберкулеза при индивидуальном режиме лечения больных с широкой лекарственно устойчивой формой туберкулеза в подгруппе с включением Холекальциферол (1-я подгруппа) и без Холекальциферола (2-я подгруппа)

Подгруппа больных	Прекращение выделения МБТ			МБТ(-) через более чем 8 мес.	Нет конверсии к концу курса лечения
	К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
1-я (n=20)	3 (15,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	6 (30,0)
2-я (n=20)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	11 (55,0)
Р	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

В первой подгруппе больных, которым в комплекс лечения был включён Холекальциферол, эффективность лечения составила 70%.

Более того, у 3-х больных прекращение выделения МБТ по посеву было отмечено уже к концу 2-го мес. лечения, у 4-х – к концу 3-го мес. и у ещё 5-и больных – к концу 4-го мес. химиотерапии.

Из оставшихся 8 пациентов (40%), у которых конверсия по посеву мокроты не была отмечена в сроки более, чем 8 мес., ещё у двух к концу лечения в посеве мокроты было отмечено прекращение бактериовыделения. Однако, у оставшихся 6 пациентов (30%) эффект от лечения, к сожалению, не был отмечен, тогда как в группе больных без Холекальциферола конверсия по посеву мокроты была отмечена лишь в 25% к концу 4 мес. и ещё в 20% случаев – к концу курса лечения и эффект от лечения не был отмечен – у 11 пациентов (55%).

Сравнительная оценка исходов лечения. Таким образом, под нашим наблюдением находилось 120 больных с разным спектром лекарственно устойчивых форм ТБ, которые получили курс лечения с использованием разных режимов химиотерапии. Первая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили краткосрочный 9-мес. режим лечения. Вторая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили индивидуальный режим лечения с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев. Третья группа ШЛУ-ТБ больных (40) получили режим лечения, рекомендованный ВОЗ также в течение 18-20 месяцев. Выше, мы указывали анализируемые нами критерии оценки эффективности лечения. Исходя из них мы сформулировали 6 критериев оценки отсутствия эффективности лечения: Критерий 1: Отсутствие рентгенологической динамики; Критерий 2: Отсутствие динамики в воспалительных изменениях гемограммы; Критерий 3: Отсутствие динамики в катаральных проявлениях в легких; Критерий 4: Развитие тяжелых нежелательных явлений на препараты; Критерий 5: Отсутствие конверсии по посеву мокроты; Критерий 6: Отсутствие динамики фагоцитарной активности макрофагов.

В таблице 9 обобщены все критерии оценки отсутствия эффективности лечения.

При этом, у наших больных, у которых был сформулирован исход «неудача лечения» имело место сочетание минимум трёх из пяти критериев:

Таблица 9. - Обобщенные данные по 6 критериям отсутствия положительной динамики от лечения

Критерии отсутствия эффекта от лечения	Группа МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)	
	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)
Критерий 1	0	4	0	6	6	11
Критерий 2	0	2	0	4	2	6
Критерий 3	0	4	0	6	6	11
Критерий 4	0	6	0	8	3	8
Критерий 5	0	4	0	6	6	11
Критерий 6	0	20	0	20	-	-

в группе МЛУ-ТБ больных на краткосрочном режиме имело место у 6 (13,3%) пациентов, в группе МЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме – у 8 (17,8%) пациентов и в группе ШЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме – у 11 (55,0%) пациентов.

Из 6 пациентов МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме с исходом «неудача лечения» двое были с диссеминированным и двое – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, у них не было отмечено конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения они получили лечение без включения препарата Холекальциферол.

Ещё двоим из этой же подгруппы больных был выставлен исход «неудача лечения» в связи с развитием сочетания тяжелых побочных эффектов на противотуберкулезные препараты, что привело к прерыванию лечения.

Из 8 пациентов МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме с исходом «неудача лечения» двое были с фиброзно-кавернозным туберкулезом, двое – диссеминированной формой, один – инфильтративной и один – очаговой формой туберкулеза легких и ещё у двоих больных возникли гепатотоксические реакции и боли с расстройством в желудочно-кишечном тракте, что привело к вынужденному прерыванию лечения. Все 8 пациентов были из когорты без включения препарата Холекальциферол.

Исходы лечения полученные по анализируемым нами клинико-рентгенологическим и лабораторным критериям лечения представлены в таблице 10.

Таблица 10. - Сравнительная оценка исходов лечения пациентов разными режимами лечения, (Абс., %)

Исход лечения	Группа МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)	
	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)
Излечение	18 (90,0)	14 (70,0)	18 (90,0)	12 (60,0)	14 (70,0)**	9 (45,0)
Неудача лечения	0 (0,0)	6 (30,0)	0 (0,0)	8 (40,0)	6 (30,0)**	11 (55,0)
p	<0,01		<0,01		>0,05	

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами, **p<0,01 – при сравнении с таковой подгруппой в 1 группе (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)*

Из 11 ШЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме 6 были из когорты с включением препарата Холекальциферол (1 - с инфильтративным, 1 – с очаговым, 2 – с диссеминированным и 2 – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких) и 11 – без него (2 - с инфильтративным, 1 – с очаговым, 4 – с диссеминированным и 4 – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких).

У 4-х больных из когорты с включением препарата Холекальциферол и у 8 – без него возникли сочетания тяжелых побочных эффектов на противотуберкулезные препараты, что привело к прерыванию лечения. Более наглядно исходы лечения полученные по анализируемым нами клинико-рентгенологическим и лабораторным критериям лечения представлены на рисунке 5.

Обобщая полученные данные можно заключить, что из трёх анализируемых режимов лечения самым эффективным является укороченный режим лечения больных с МЛУ-ТБ (70%). Применение нами в комплексе химиотерапии препарата

Холекальциферол повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения МЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 60%. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 45%. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 70%.

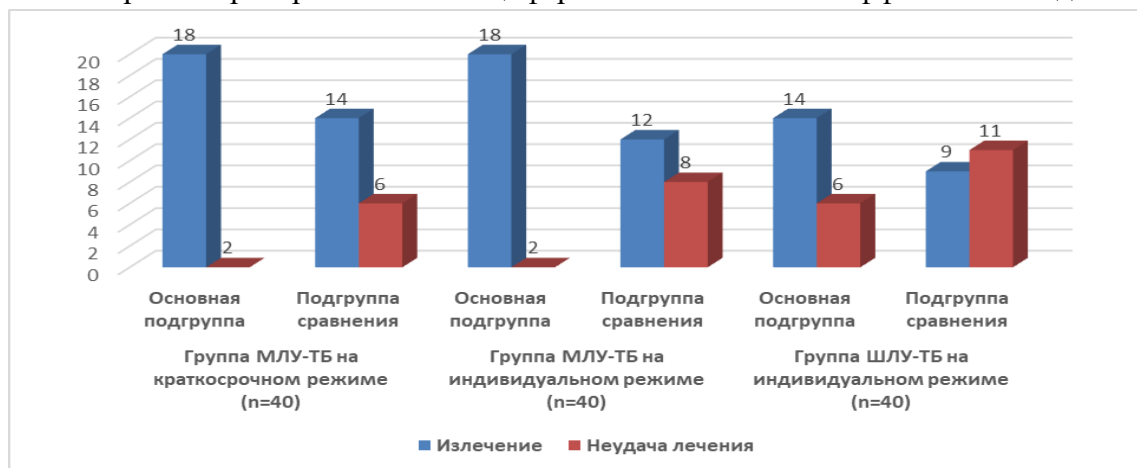


Рисунок 5. - Сравнительная оценка исходов лечения пациентов разными режимами лечения

Выводы

1. Из трёх анализируемых режимов лечения самым эффективным является укороченный режим лечения больных с МЛУ-ТБ (70%): применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения МЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 60%: применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 45%: применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 70% [1-А, 3-А, 4-А, 6-А, 8-А, 10-А].
2. При полном завершении курса химиотерапии, в подгруппах МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол все пациенты отметили клиническое улучшение, как по купированию симптомов интоксикации и жалоб, так и по положительной динамике изменений в гемограмме, что в значительно меньшей степени было отмечено в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение без включения Холекальциферола. В подгруппе ШЛУ-ТБ пациентов купирование катаральных проявлений в легких было отмечено в 70% случаев в подгруппе пациентов, получивших лечение с включением Холекальциферола и 45% случаев – в подгруппе пациентов, получивших лечение без включения Холекальциферола [1-А, 3-А, 4-А, 10-А].
3. При полном завершении курса химиотерапии, регресс рентгенологических проявлений не был установлен в 20,0% случаев, находящихся на краткосрочном режиме лечения для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола), 30% – на индивидуальном режиме для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола) и 55% – на индивидуальном режиме для ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс химиотерапии не был включён Холекальциферол. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения Холекальциферола регресс рентгенологических проявлений не был

отмечен только у 6 ШЛУ-ТБ больных (30,0% из 20 пациентов), получивших индивидуальный режим лечения с включением Холекальциферол [1-А, 3-А, 4-А, 10-А].

4. Применение нами в комплексе химиотерапии Холекальциферола наряду с повышением эффективности лечения, оказало также превентивное действие на развитие побочных явлений на противотуберкулезные препараты, а также на более раннее развитие конверсии по посеву мокроты и повышение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, что имеет важное эпидемиологическое значение [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

В настоящее время, все выявленные больные с ЛУ-ТБ, по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения.

На основании полученных нами данных рекомендуется всем пациентам ЛУ-ТБ с наличием дефицита витамина D в комплекс вышеуказанных режимов лечения включить препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед. внутримышечно еженедельно до достижения референсных значений (в среднем всего до 6 раз).

Предварительно необходимо удостовериться в наличии дефицита витамина D, что отмечается при уровне его содержания в сыворотке крови ниже 20 нг/мл (тяжелый дефицит - при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность ниже 30 нг/мл). За референсные значения витамина принимать уровень от 35 до 90 нг/мл. Путем еженедельного введения препарата Холекальциферол необходимо достичь его референсных значений содержания в крови пациентов. В дальнейшем, путем приёма препарата Холекальциферола (Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц) исследуемой подгруппе пациентов, поддерживают его референсные значения содержания в крови.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Абдурахимов А.А. Эффективность включения препарата Холекальциферол в комплекс химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / Бобоходжаев О.И., Раджабзода А.С., Бобоходжаев Ф.О. // Научно-медицинский журнал «Симург». -2021. - №11(3). -С. 82-91. -№3 в перечне рецензируемых изданий. -ISSN 2707-9562.

[2-А] Абдурахимов А.А. Новые взгляды на биологические эффекты и клиническое действие витамина D / Бобоходжаев О.И. // Журнал “Вестник АМН Таджикистана». - 2021, -№12. -С.126-132. -№197 в перечне рецензируемых изданий. ISSN 2221-7355.

[3-А] Абдурахимов А.А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам // Журнал “Здравоохранение Таджикистана». - 2022, -№1(352). -С.11-17. - №884 в перечне рецензируемых изданий. ISSN 0514-2415.

[4-А] Абдурахимов А.А. Оценка эффективности при индивидуальном режиме лечения больных с ШЛУ-ТБ с включением в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол // Научно-медицинский журнал «Симург». -2022. -№1. -С. 42-46. - Включён в перечень рецензируемых изданий от 26.03.2021. №3. -ISSN 2707-9562.

Другие публикации

- [5-А] Абдурахимов А.А. Алгоритми дарёфт, таъхис, таъбат ва бистарикунони беморони сирояти нави коронавирус COVID-19/сил / Сангинов А.Б. // Дар маводҳои конференсия: «Сирояти коронавирус дар ҚТ». –Душанбе, 2020. – С. 12.
- [6-А] Абдурахимов А.А. Лечение и реабилитация больных после COVID-19, осложненного пневмофиброзом / Сангинов А.Б. // В материалах конференции: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан». -2020. – С. 12-13.
- [7-А] Абдурахимов А.А. Ситуация по туберкулёзу в Республике Таджикистан в до-в-пост-ковидные периоды / Бобоходжаев Ф.О. // Тезисы Международного симпозиума «Проблемы инфекционной патологии». – Душанбе, 27 мая 2022 года.
- [8-А] Абдурахимов А.А. Практические рекомендации по применению способа лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол / Бобоходжаев О.И., Бобоходжаев Ф.О. // Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (70-я годовичная) «Современная медицина: традиции и инновации», с международным участием. -25 ноября 2022 г. -Т.2. -С.35-37.
- [9-А] Абдурахимов А.А. Иммунокорригирующая эффективность глутоксима в лечении диссеминированного туберкулеза легких / Бобоходжаев О.И., Русских О.Е. // Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (70-я годовичная) «Современная медицина: традиции и инновации», с международным участием. -25 ноября 2022 г. -Т.2. -С.37-38.

Патент

- [10-А] Абдурахимов А.А. Способ лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол / О.И. Бобоходжаев, Ф.О. Бобоходжаев // Патент на изобретение. – Душанбе. -02/02/2022. -№ТJ 1299.

Список сокращений и условных обозначений

аМБП	Активный мониторинг безопасности препаратов
АЛТ	Аланин аминотрансфераза
АСТ	Аспартат аминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная Организация здравоохранения
ГЦЗНТ	Городской центр защиты населения от туберкулеза
ИМТ	Индекс массы тела
ИРЛ	Индивидуальный режим лечения
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
КРЛ	Краткосрочный режим лечения
МБТ	Микобактерии туберкулеза
мКРЛ	Модифицированная краткая схема лечения РУ-ТБ пероральными препаратами
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НЯ	Нежелательное явление
ПТП	Противотуберкулезные препараты
ТБ	Туберкулез
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
ЦВКК	Центральная врачебная консультативная комиссия
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

**МДТ «ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН
БА НОМИ АБУАЛӢ ИБНИ СИНО»**

Бо ҳуқуқи дастнавис

УДК 616.24-002.5:577.161.2

АБДУРАҲИМОВ АЗИЗ АБДУЛҲАЙЕВИЧ

**САМАРАНОКИИ ДОХИЛ КАРДАНИ ДОРУИ ХОЛЕКАЛСИФЕРОЛ БА
КОМПЛЕКСИ ХИМИОТЕРАПИЯИ БЕМОРОНИ ДОРОИ СИЛИ ШУШИ БА
МИКОБАКТЕРИЯҲОИ СИЛИ УСТУВОР БА ДОРУҲОИ ЗИДДИСИЛӢ**

АВТОРЕФЕРАТИ

**диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣ
номзади илми тиб аз рӯйи ихтоси**

14.01.16 – Силшиносӣ

Душанбе 2022

Таҳқиқот дар кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ: **Бобохоҷаев Оқтам Икромович** – доктори илмҳои тиб, профессор, мудири кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино»

Муқарризи расмӣ: **Зокирова Курбонхон Акрамовна** – доктори илмҳои тиб, мудири кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино»

Юсуфҷонова Ҷема Муҳаммадҷонова – номзади илмҳои тиб, духтури силшиноси МД Маркази ҷумҳуриявии ҳимояи аҳоли аз бемориҳои сили Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муассисаи пешбар: Маркази ҷумҳуриявии махсуси илмию амалии фтизиатрия ва пулмонология”-и Вазорати тандурустии Ҷумҳурии Узбекистон

Ҳимояи рисолаи илмӣ рӯзи ____ моҳи _____ соли 2023 соати ____ дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-008–и МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Суроға: (734043, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Сино, 59, www.tajmedun.tj), +992918724088

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «____» _____ с. 2023 ирсол гардид

Котиби илмӣ
Шӯрои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиб, дотсент

Ҷамолова Р.Ҷ.

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзӯи таҳқиқот. Ҷумҳурии Тоҷикистон ба қатори 30 кишвари ҷаҳон дохил мешавад, ки дорои бори вазнини сили ба доруҳо устувор мебошанд [WHO, Global TB Report, 2021]. Самаранокии химиотерапияи беморони дорои шаклҳои ҳассоси сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар давоми 3 соли охир 90% баланд шудааст, ин ба меъёрҳои ҳадафмандии ТУТ мувофиқат мекунад. Аммо самаранокии табобати шаклҳои устувори сил, ба татбиқи речаҳои нави табобати доруҳои зиддисилӣ нигоҳ накарда, ноқофӣ боқӣ мемонад [Ҳисоботи МҚҲАБС, 2021].

Витамини D – ин гормони стероидӣ мебошад, ки дар пӯст таҳти таъсири нурафкании ултрабунафш синтез мешавад, ҳамчунин метавонад ба ғизо дохил шавад [Захарова И.Н., 2017; Панасенко Л.М., 2017; Wierzbicka J.M.etal., 2016]. Дар амалияи клиникӣ доруҳои гуногуни витамини D-ро истеъмол мекунанд, аммо моддаи таъсиркунанда (фаъол) Холекалсиферол ба ҳисоб меравад [Мельниченко Г.А. ва ҳаммуаллифон, 2021; Яковлева О.А., 2017; Schiller A., et al., 2015].

Таҳқиқотҳои даҳ соли охир бисёр ҷанбаҳои мусбати таъсири витамини D-ро барои саломатии инсонҳо собит намуданд, ки камбуди он омили муҳимми пайдошавии ҷунин бемориҳои ҷиддӣ, ба монанди бемориҳои дилу рағҳо, бемориҳои сироятӣ, диабет қанд, дисфунксияи гурдаҳо, гепатитҳои ғайриалкоголӣ, як қатор бемориҳои аутоиммунӣ, дар занҳои ҳомила - хатари диабет қанди гестационӣ, преэклампсия, массаи ками наврозҳо, узвҳои системаи репродуктивӣ, рахити витамини D-вобаста ва витамин D-резистентноқӣ, бемориҳои музмини бронху шушҳо ва ғ. мегардад [Баклейчева М.О. ва ҳаммуаллифон, 2018; Баргесян Л.К. ва ҳаммуаллифон, 2018; Доброхотова Ю.Э., ва ҳаммуаллифон, 2018; Тюзиков И.А. ва ҳаммуаллифон, 2017; Asemi Z., 2015; Cermisoni G.C. et al., 2018; ChuJ., et al., 2018; GangulyA.,et al., 2018; Grammatiki M., et al., 2017; HanB., 2018; JaruvongvanichV., 2017].

Айни замон муқаррар карда шудааст, ки чараёни нисбатан вазнинтар ва давомноктари сил ва камбуди амиқи витамини D, ки дар беморони гирифтори сили фиброзӣ-кавернозӣ дида мешавад, дар муқоиса аз беморони гирифтори сили инфилтративӣ ҳамроҳ бо сатҳи баланди интерферон-гамма, омили некрози опуҲоле-α, интерлейкинҳои-17 ва -8 сурат мегирад [Belyaeva I.V., et al., 2017-2019]. Дар адабиёти барои мо дастрас нашрияҳои зиёди бахшида ба иртиботи мутақобилаи сил бо муҳтавои витамини D –ро пайдо накардем [Авербах М.М. ва ҳаммуаллифон, 2018; Чурилов Л.П. ва ҳаммуаллифон, 2018; Ke L., et al., 2015]. Ҳамчунин дар маводи нашршуда дар хусуси ислоҳи дефитситаи витамини D дар чараён ва ниҳояти табобати беморони сили ба шаклҳои дору устувор дида нашуд. Ҷумҳурии Тоҷикистон дар ҷанубу шарқи Осиёи Миёна мавқеъ дорад ва кишваре мебошад, ки дар он тобиши нур ё худ инсолятсияи ултрабунафш хеле баланд аст. Аммо ба ин нигоҳ накарда, дабайни аҳолии кӯдак ва навраси Тоҷикистон камбуди витамини D муайян карда шудааст [Анварова Ш.С., Адамханова З.А., 2015; Иноятова Н.А., Исаков А.Д., 2017]. Гуфтаҳои боло барои боз ҳам актуалӣ будани амиқтар омӯхтани таъсири витамини D дар комплекси химиотерапияи беморони сили ба доруҳо устувор асос мешаванд.

Дарачаи коркарди масъалаи илмӣ омӯхташуда. Айни замон дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ҳамаи беморони гирифтори шакли сили ба доруҳо устувор, мувофиқи қарори Консилиуми марказии машваратии тиббӣ (КММТ) –и назди МД «Маркази

ҷумхуриявӣ оид ба муҳофизати аҳоли аз сил» мувофиқи меъёрҳои ТУТ, вобаста аз спектри хассосият нисбат ба доруҳои зиддисилӣ (ДЗС) ва тибқи меъёрҳои ТУТ, барои интиҳоб ба се ҳайати фарқкунандаи ДЗС ва давомнокии речаи табобати «мураттаб сохта» шудаанд: табобати беморони сили ба доруҳои сершумори микобактерияҳои сил (БСДСУ) – бо речаи инфиродии табобат (интиҳоби ДЗС аз рӯи спектри хассосият), табобати сили ба доруҳои сершумор устувори беморон-речаи кӯтоҳмуддати табобат ва табобати беморон дорои усутвории васеъ ба доруҳои МБТ ба ДЗС (сили дорои усутвории васеъ ба доруҳо)- бо речаи табобати инфиродӣ. Аммо самаранокии табобати беморони гирифтори сили ба доруҳо устувор боз ҳам беҳтар шуданро талаб мекунад ва тибқи маълумоти МД «Маркази ҷумхуриявӣ оид ба ҳимояи аҳоли аз сил» дар соли 2020 ба ҳисоби миёна танҳо 65,4% -ро ташкил дод, ки зарурати ҷустуҷӯи баланд бардоштани онро ба миён мегузорад.

Дар яке аз метаанализҳо сатҳи 25-(ОН)D3 дар зардоби хун бо хатари нисбатан баландтари пайдошавии сили фаъол алоқаманд буд. Ҳамин тавр, муаллифон алоқамандии байни дефитсита витамин ва хатари пайдо шудани силро собит кардаанд [Громова О.А. ва ҳаммуаллифон, 2017]. Дар адабиётҳои барои мо дастрас ягон-ягон нашрияхое мавҷуданд, ки ба таъсири мусбати истеъмоли витамини D ба самаранокии табобат ва тезонидани сӯхатшавӣ аз шаклҳои фаъоли бемории сил бахшида шудаанд [Беляева И.В., 2018; Belyaeva I.V. et al., 2017]. Аммо дар бораи таъсири витамини D ба самаранокии табобати беморони гирифтори шаклҳои ба дору устувори сил дар адабиётҳои бароямон дастрас ягон маълумот пайдо накардем. Аз ҳамин лиҳоз, ин таҳқиқоти илмӣ бори нахуст иҷро карда мешавад ва дар ин ҳусус аз МД «Маркази миллии патенту-иттилоот» патенти ихтироъ гирифта шудааст: «Усули табобати шаклҳои ба дору устувори сил бо истифода аз доруи Холекалсиферол».

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳои (лоихаҳо), мавзӯҳои илмӣ. Таҳқиқоти мазкур дар доираи мавзуи илмӣ кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино», ки дар давраи солҳои 2017-2021 дар мавзӯи «Сили ба доруҳои сершумор устувор: усулҳои ташхис ва самаранокии табобат дар Ҷумҳурии Тоҷикистон», рақами бақайдгирӣ № 0117 TJ 00805 иҷро карда мешавад. Таҳқиқоти мазкур ҳамчунин бо иҷрои банди 55, §1, боби 5 «Барномаи миллии муҳофизати аҳоли аз сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар солҳои 2021-2025» (қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 27-уми феввали соли 2021, №49 тасдиқ шудааст) алоқаманд мебошад, ки мегӯяд «ба ҳамаи беморони сили ташхисшуда ва аз ҷумла беморони дорои шаклҳои пешравандаи ба дору устувор, тибқи тавсияҳои охиринаи ТУТ сари вақт ва бетаъхир речаи муносиби табобат таъйин карда мешавад». Ҳамчунин алоқамандӣ бо дастовардҳои Стратегияи глобалии мубориза бар зидди сил дида мешавад: мақсади 4 Ассамблеяи генералии Созмони Милали Муттаҳид: «Табобати муваффақиятнок, ҳадди ақал, 75%-и беморони ба қайд гирифташудаи шаклҳои ба доруҳои сершумор устувори сил, устувории васеи сил ба доруҳо».

Тавсифи умумии таҳқиқот

Мақсади таҳқиқот. Беҳтар намудани табобат бо речаҳои гуногуни химиотерапияи беморони гирифтори сили шуши дорои микобактерияҳои устувори сил бар доруҳои зиддисилӣ бо роҳи ба комплекси табобат ворид намудани доруи Холекалсиферол.

Вазифаҳои таҳқиқот:

- 1) Гузаронидани таҳқиқоти муқоисавии самаранокии табобати речаи кӯтоҳшудаи химиотерапия дар беморони БСДУ тавассути ба комплекси табобат ворид намудани доруи Холекалсиферол.
- 2) Гузаронидани баҳогузори муқоисавии самаранокии табобати речаи кӯтоҳшудаи химиотерапия дар беморони БСДУ тавассути ба комплекси табобат ворид намудани доруи Холекалсиферол ва бидуни он.
- 3) Гузаронидани таҳқиқоти муқоисавии самаранокии табобати речаи кӯтоҳшудаи химиотерапия дар беморони БСДУ тавассути ба комплекси табобат ворид намудани доруи Холекалсиферол ва бидуни он.
- 4) Таҳия намудани тавсияҳо оиди ба комплекси табобати шаклҳои ба дору устувори сили шуш ворид кардани препаратҳои витамини D (моддаи фаъоли Холекалсиферол).

Объекти таҳқиқот: Объекти таҳқиқот 120 бемори гирифтори шаклҳои гуногуни сили ба доруҳо устувор (БСДУ) буд, ки бо речаҳои мухталифи химиотерапия табобат шудаанд.

Мавзӯи таҳқиқот. Чустучӯи роҳҳои беҳтар намудани самаранокии табобати беморони гирифтори сили шуши ба доруҳои сершумор ва ба устувории васеи микобактерияҳои сил нисбат ба доруҳои зиддисилӣ ҳангоми истифода намудани речаҳои кӯтоҳмуддат ва инфиродии табобати беморони дорои БСДУ бо истифода аз доруи Холекалсиферол.

Навгони илмӣ таҳқиқот аз инҳо иборат аст: омӯзиши муқоисавии самаранокии табобати БСДСУ ва БСДСУ-и васеъдошта (БСДУВ) тавассути речаҳои гуногуни химиотерапия; самаранокии нокифояи табобати беморони гирифтори БСДСУ ва БСДУВ муайян карда шуд, дар асоси он усули баланд бардоштани самаранокии табобат тавассути речаҳои гуногуни химиотерапияи беморони мубтало ба БСДСУ ва БСДУВ бо роҳи ба комплекси табобат ворид кардани Холекалсиферол пешниҳод карда шуд. Динамикаи зухуроти клиникӣ-гематологӣи БСДСУ ва БСДУВ дар чараёни табобати онҳо бо речаҳои гуногуни химиотерапия таҳлил карда шуд. Муқаррар карда шуд, ки регресси тағйироти рентгенологӣ дар шушҳо ҳангоми ба комплекси табобат ворид кардани Холекалсиферол беҳтар инкишоф меёбад. Муайян карда шуд, ки ақсуламалҳои иловагӣ ба истеъмоли ДЗС ҳангоми ба комплекси табобат ворид кардани Холекалсиферол нисбатан кам пайдо мешаванд. Ҳангоми ба комплекси табобат ворид кардани Холекалсиферол нисбатан барвақт пайдо шудани конверсия дар кишти балғам исбот карда шуд. Барои дар истифодаи амалӣ дохил кардани препаратҳои витамини D дар комплекси табобати шаклҳои устувори сили шушҳо тавсияҳо таҳия карда шуданд. Пешниҳод карда шуд, ки ба «Дастур оид ба мувофиқаи беморони гирифтори шакли ба доруҳо устувори сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон» тағйирот ва иловаҳои муносиб ворид карда шавад.

Аҳамияти назариявӣ ва илмӣ-амалии таҳқиқот. Дар боло мо зикр кардем, ки Ҷумҳурии Тоҷикистон аз лиҳози паҳншавии шакли ба доруҳо устувори сил ба қатори 30 кишвари ҷаҳон дохил мешавад, ки дорои бори вазнини бмебошанд [WHO, Global TB Report, 2021]. Самаранокии химиотерапияи беморони дорои шаклҳои ҳассоси сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон мебошад ва самаранокии табобати ин беморӣ бо речаҳои гуногуни химиотерапия боз ҳам беҳбудиро меҷӯяд, ки ин зарурати чустучуи баланд бардоштани онро талаб мекунад. Аҳамияти

назариявиро инчунин иҷрои мавзуи илмӣ кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино», ва татбиқи «Барномаи миллии муҳофизати аҳоли аз бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2021-2025» тасдиқ мекунам. Аҳамияти илмӣ-амалии таҳқиқот инчунин аз қоркард ва татбиқ намудани усулҳои нави табобати беморони шаклҳои ба дору устувори сил иборат мебошад, ки самаранокии табобатро баланд мебардорад. Дар амалияи клиникаи муассисаҳои зиддисилии ҷумҳурӣ аз «Маркази миллии патенту иттилоот» гирифта шуд: «Усули табобати беморони шаклҳои ба дору устувори сил бо истифода аз доруи Холекалсиферол дар Ҷумҳурии Тоҷикистон».

Аҳамияти амалии таҳқиқот: Муносибат нисбат ба оптимизатсияи табобати беморони шаклҳои ба дору устувори сил ва баланд бардоштани самаранокии табобати онҳо имконият медиҳад, ки вазнинии бори бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон кам карда шавад.

Нуктаҳои барои ҳимоя пешниҳодшаванда:

1. Аз рӯи натиҷаҳои регрессии тағйироти рентгенологӣ ҳангоми табобати сили шуши ба доруҳо устувор: Ҳангоми табобати сили шуши ба доруҳо устувор бо шаклҳои инфилтративӣ ва лонавии беморӣ регрессии тағйироти рентгенологӣ аксар вақт дар шакли нест шудани протсесс (77,8%) ва гоҳо- пайдо шудани пневмосклероз бо ташаккули лонаҳои фиброзӣ зоҳир мешаванд. Баръакс, ҳангоми табобати беморони сили шуши ба доруҳои сершумор устувор бо шаклҳои ипахншуда ва фиброзӣ-кавернозӣ беморӣ регрессии тағйироти рентгенологӣ аксар вақт бо ташаккул ёфтани пневмофиброз ва ёл лонаҳои фиброзӣ (67,7%) ва гоҳо пурра нест шудан зоҳир мегардад.

2. Аз рӯи натиҷаҳои набудани регрессии тағйироти рентгенологӣ ҳангоми табобати сили шуши ба доруҳо устувор: Дар зергурӯҳи БСДСУ –и беморон регрессии тағйироти рентгенологӣ аксар вақт дар 20,0% -и ҳолатҳо дар беморони дар речаи кӯтоҳмуддати бидуни дохил кардани Холекалсиферол ва дар 30%-и ҳолатҳо дар беморон- дар речаи инфиродӣ бидуни дохил кардани Холекалсиферол муқаррар карда нашуд. Дар зергурӯҳи БСДУВ бемороне, ки дар речаи инфиродӣ бидуни дохил кардани Холекалсиферол қарор доштанд, регрессии тағйироти рентгенологӣ дар 55%-и ҳолатҳо муқаррар карда нашуд. Дар зергурӯҳи бемороне, ки ба комплекси табобат доруи Холекалсиферол дохил карда шудааст, дар ҳамаи беморони дорои БСДСУ новобаста аз речаи химиотерапия динамикаи мусбати рентгенологӣ ба қайд гирифта шуд. Набудани зухуроти мусбати рентгенологӣ дар 30,0%-и ҳолатҳо дар беморони дорои БСДУВ, ки речаи инфиродӣ бо дохил кардани доруи Холекалсиферол табобат мешуданд, ба назар расид.

3. Аз рӯи пайдо шудани аксуламалҳои манфии иловагӣ ҳангоми табобати БСДУ: Ҳангоми речаи кӯтоҳмуддати табобати БСДСУ –и беморон аксуламалҳои иловагӣ ба ДЗС назар ба речаи инфиродии табобат ду маротиба кам пайдо шудаанд. Ҳамин тавр, БСДСУ беморон, ки ба табобати комплекси химиотерапии речаи кӯтоҳшуда ва ё инфиродии табобат доруи Холекалсиферол илова карда шуд, аксуламалҳои иловагӣ ба ДЗС ба мушоҳида нарасид, ҳол он ки дар зергурӯҳҳои беморони бидуни Холекалсиферол зухури гуногуни нохуби иловагӣ дар 15%-и ҳолатҳо и речаи кӯтоҳшуда ва дар 40%-и ҳолатҳои речаи инфиродии табобат ба қайд гирифта шуд. Ҳангоми табобат кардани беморони дорои БСДУВ, ки ба онҳо дар табобати комплекси химиотерапия доруи Холекалсиферол дохил карда шуда

буд, аксуламалҳои иловагӣ бар ДЗС назар ба набудани он 2 маротиба камтар, мутаносибан дар 10% ва 20% ҳолат пайдо шуданд.

4. Аз рӯи пайдо шудани конверсия дар тамоми балғам ҳангоми табобати БСДУ: Ҳангоми речаи кӯтоҳшудаи табобат, дар гурӯҳи бемороне, ки доруи Холекалсиферол дохил карда шуда буд, конверсия дар тамоми балғам дар 85%-и ҳолатҳо дар давоми моҳи аввали табобат, дар ҳолатҳои боқимонда дар охири моҳи 4-уми табобат ба мушоҳида расид, ҳол он ки дар гурӯҳи беморони бидуни дохил кардани доруи Холекалсиферол танҳо дар 5%-и ҳолатҳо дар се моҳи аввали табобат, дар 20%-и ҳолатҳо дар охири моҳи 4-уми табобат, дар 55%-и ҳолатҳо - дар муҳлатҳои нисбатан дертари химиотерапия ва дар 20%-и ҳолатҳо дар охири речаи химиотерапия дар кишти балғам дида нашуд. Дар речаи инфиродии табобат дар гурӯҳи БСДСУ дохил кардани доруи Холекалсиферол конверсия дар кишти балғам дар 65%-и ҳолатҳо дар се моҳи аввали табобат, дар 25%-и ҳолатҳо дар охири моҳи 4-уми табобат ва дар 10%-и боқимонда дар муҳлати зиёда аз 4 моҳи табобат ба амал омад, ҳол он ки дар гурӯҳи бидуни доруи Холекалсиферол танҳо дар 25% - дар охири моҳи 4-ум, дар 35% -хеле дертар аз муҳлати химиотерапия ва дар 40%-и ҳолатҳо дар хатми курси химиотерапия конверсия дар ҳамаи кишти балғам дида нашуд. Дар зергурӯҳи БСДУВ, ки ба комплекси табобати онҳо доруи Холекалсиферол дохил карда шуда буд, дар 35%-и ҳолатҳо қатъ шудани хориҷкунии МБТ дар тамоми кишт аллакай дар охири моҳи сеюм ва боз дар 25%-и ҳолатҳо дар охири моҳи 4-уми химиотерапия ва дар 30%-и ҳолатҳои боқимонда таъсири табобат, мутаассифона, ба чашм нарасид, ҳол он ки дар гурӯҳи беморони бидуни доруи Холекалсиферол конверсия дар кишти балғам танҳо дар 25% дар охири моҳи 4-ум ва боз дар 20% дар охири курси табобат дида шуд, дар 55%-и ҳолатҳо таъсири табобат ба қайд гирифта нашуд.

5. Доруи Холекалсиферол дар комплекси табобати беморони шаклҳои сили ба дору устувор фаъолнокии фагоситарии макрофагҳои алвеоляриро баланд мебардоранд.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо: боэътимодии маълумотҳо, ҳаҷми кофии маводи таҳқиқот, коркарди омории натиҷаҳои таҳқиқот ва маводи нашршуда тасдиқ мекунанд. Хулоса ва тавсияҳо дар заминаи таҳлили илмии натиҷаҳои омӯзиши муқоисавии самаранокии табобати беморони сили бо устувории сершумор ва васеъ ба доруҳои зиддисилӣ бо речаҳои гуногуни табобат ва бо истифода аз доруҳои Холекалс, бунёд шуданд.

Мувофиқати диссертатсия бо шиносномаи ихтисоси илмӣ (бо саҳми таҳқиқот). Таҳқиқоти диссертатсия бо Шиносномаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯи бандҳои зерини ихтисоси 14.01.16 – Фтизиатрия мувофиқат мекунад ба: банди 1. Патогенези сил, омӯхтани хосиятҳои барангезандаи микобактерияи сил, таъсири мутақобилаи барангезандаи сил ва организми бемор, усулҳои муайян кардани микобактерияи сил, тағйироти иммунологӣ, генетикӣ, патоморфологӣ, биохимиявӣ, патофизиологӣ дар организми бемор дар чараёни беморӣ ва табобат; банди 2. Зухуроти клиникӣ сили узвҳои нафаскашӣ дар кӯдакон, наврасон ва калонсолон, ихтилоли функцияҳои узвҳои нафаскашӣ ва дигар узвҳои системаҳои ҳангоми бемории сил, бемории сил ва бемориҳои ҳамроҳшуда, таъхиси сили узвҳои нафаскашӣ бо истифода аз усулҳои клиникӣ, лабораторӣ, шуой, бронхушӯшӣ ва дигар усулҳои таҳқиқот, Таъхиси тафриқии сили узвҳои нафаскашӣ ва дигар бемориҳои шушҳо; банди 3. Табобати

сили узвҳои нафаскашӣ: химиотерапия, табобати патогенетикӣ, табобати санаторӣ-курортӣ, химиотерапияи амбулаторӣ, шаклҳои ташкилии гузаронидани химиотерапия, табобати реабилитатсионии сил ва оқибатҳои он; банди 4. Муайян кардани эпидемиология ва омори сил, муоинаи диспансерии гурӯҳи беморони гирифтори сил, ташкил намудани мубориза бар муқобили сил. Профилактика, ваксинатсияи зиддисилӣ, химиопрофилактика, профилактикаи санитариӣ сил, ташхиси шуӣ, туберкулин-ташхис, ташхиси бактериологӣ ва молекуляриву генетикӣ дар ошкор намудани бемории сил, эпидемиологияи сил дар шароити тағйирёбанда, омӯзиши лонаи сирояти сил ва роҳҳои сироятнокшавӣ, якдигарро сироятноккунии одав ва ҳайвонот аз бемории сил, шаклҳои нави чорабиниҳои зиддисилӣ, диспансерӣ, статсионарӣ, санаторӣ, ҳисоботи оморӣ ва коркарди маълумотҳои оморӣ.

Саҳми шахсии доктараби унвони илмӣ дар таҳқиқот. Доктараби унвони илмӣ 224 манбаъҳои нашргардидаро таҳлил кардааст. Дар зери назорати шахсии муалиф 120 бемор бо БСДУ дар коғортаи солҳои 2019-2020 буд, ки ба онҳо оғоз аз тасдиқи ташхис, муайян намудани речаҳои табобат, мониторинги рафти табобат, пайдоиши омилҳои номатлуб ва гузоштани натиҷаҳои табобат ва қиёс бо мушоҳидаҳои нишондодҳои клиникавӣ лабораторӣ ва рентгенологӣ, гузаронида шуд. Таҳияи манбаъи маълумот ва таҳлили оморӣ он, таҳияи мустақили алгоритми табобати БСДУ гузаронида шудааст. Ҳаҷми асосӣ ва тақдирсози кор мустақилона иҷро гардидааст ва иборат аз як қатор навгониҳо буда, оиди саҳми шахсии диссертант ба илм шаҳодат медиҳад. Навиштани ҳама бобҳои диссертатсия, таҳияи мақсад ва вазифаҳо, нуқтаҳои барои ҳимоя пешниҳодшаванда, хулоса ва тавсияҳои амалӣ шахсан аз ҷониби диссертант иҷро гардидааст.

Таъйидӣ ва татбиқи натиҷаҳои диссертатсия. Нуқтаҳои асосии диссертатсия дар конференсияи илмӣ-амалии олимони (69-уми) МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино” бо иштироки намояндагони байналмилалӣ“ бахшида ба 30-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон ва “Соли рушди сайёҳӣ ва хунаҳои мардумӣ” (2019-2021) «Дастовардҳо ва мушкилоти илмҳои бунёдӣ ва тибби клиникӣ», конференсияи ҷумҳуриявӣ: «Сирояти коронавирус дар Ҷумҳурии Тоҷикистон» (Душанбе, 2020), Симпозиуми байналмилалӣ «Проблемаҳои бемориҳои сироятӣ» (Душанбе, 27 – уми майи соли 2022), дар чаласаи кафедраи кафедраи фтизиопулмонология (майи соли 2022), дар чаласаи проблемавии комиссияи байникафедралӣ фанҳои терапевтии МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино” (майи соли 2022) ва конференсияи ҷашнии (70-уми) илмӣ-амалии МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино” бо иштироки намояндагони байналмилалӣ «Тибби муосир: анъана ва инноватсия» (25 ноябри соли 2022) гузориш, баррасӣ ва таҳлил шудаанд.

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия. Аз рӯи натиҷаҳои мавзӯи диссертатсия 10 таълифоти илмӣ, аз ҷумла 4 мақолаи илмӣ дар маҷаллаҳои тақризшавандаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шуда, як патент барои ихтироъи гирифта шудааст.

Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия. Маводи диссертатсия дар ҳаҷми 150 саҳифаи матни компютерӣ таълиф шуда, иборат аст, аз муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, Боби 1 “Шарҳи адабиёт”, Боби 2 “Мавод ва усулҳои таҳқиқот”, Боби 3

“Натиҷаҳои таҳқиқоти худӣ”, Боби 4 “Муҳокимаи натиҷаҳои таҳқиқот”, хулоса ва тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои илмӣ таҳқиқот. Дар диссертатсия 12 ҷадвал ва 7 расм оварда шудааст. Феҳристи адабиёти истифодашуда аз 224 сарчашма иборат аст (аз онҳо 6 адад –асноди меъёрӣ-ҳуқуқӣ, қарорҳо, ҳисоботҳо; 12- захираҳои электронӣ; 9 монография, дастурамал, китоб ва воситаҳои таълимӣ; 195-мақола ва фишурдаҳои конференсияҳо, 2-диссертатсия мебошанд). Ҳамчунин рӯйхати мақолаҳои нашршудаи унвонҷӯи унвони илмӣ дар мавзӯҳои диссертатсия замима карда шудааст.

БАҲШҲОИ АСОСИИ ТАҲҚИҚОТ

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Дар таҳқиқоти мазкур беморони гирифтори шаклҳои ба дору устувори сил (БСДУ) аз ҷумлаи беморони дар МД «Маркази миллии сил, пулмонология ва ҷарроҳии сина» дар солҳои 2019-2020 бистарибуда дохил карда шудаанд. Дар соли 2019 дар пойгоҳи МД «Маркази миллии сил, пулмонология ва ҷарроҳии сина» ҳамагӣ барои табобат 878 бемори гирифтори БСДУ қабул карда шуда буд. Дар соли 2020 дар пойгоҳи МД «Маркази миллии сил, пулмонология ва ҷарроҳии сина» барои табобат ҳамагӣ 557 бемори гирифтори БСДУ қабул карда шуда буд. Мувофиқи меъёрҳои дохилкунӣ ва хориҷкунӣ ба ин таҳқиқот мо 120 беморро (80 бемори гирифтори БСДСУ ва 40 бемори дорои БСДУВ) интихоб кардем.

Беморони таҳқиқшавандаи гирифтори БСДСУ, тибқи хулосаи Комиссияи тиббӣ-назоратии МД “Маркази ҷумҳуриявии муҳофизати аҳоли аз бемории сил”, дар асоси тестҳои молекулярӣ ба ҳассосияти зидди доруҳо, дар ҳолати набудани хатари таҳаммулнопазирӣ ва ё натиҷаҳои тасдиқшудаи LPA-SL ва муавофиқат кардан ба критерияҳои дохилкунӣ, реҷаи кӯтоҳшудаи 9-моҳаи табобат бо истифодаи на камтар аз 4 доруи зиддисилӣ аз гурӯҳҳои гуногун бо ворид кардани доруҳои зерини зиддисилӣ (ДЗС) (40 нафар, аз гурӯҳи 1): каприомитсин (Cm), моксифлоксатсин (Mxf), протиномид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид бо дозаҳои баланд (Нвд), Этамбутол (Е), пиазинамид (Z) дар давоми 4 (6) моҳ. Фазаи дастгирикунандаи химиотерапия 5 моҳ давом карда, ДЗС-и зеринро дар бар гирифт: моксифлоксатсин (Mxf), протиномид (Pto), клофазимин (Cfz), Этамбутол (Е), пиазинамид (Z). Ба беморони дорои БСДСУ, ки ба критерияҳои дохилкунӣ ба реҷаи кӯтоҳмуддат мувофиқат намекарданд, табобати инфиродӣ бо дохил кардани доруҳои нав ва дубора таъйин кардани доруҳо дар давоми 18-20 моҳ, ки дорои на камтар аз 5 ДЗС –и гурӯҳҳои гуногунро доранд, ки дар заминаи устувории МБС (микобактерияи сил) нисбат ба фторхинолонҳо ва ё доруҳои тазриқшавандаи зиддисилӣ бо назардошти натиҷаҳои тести ҳассосият нисбат ба доруҳо бунёд шудаанд (40 нафар, гурӯҳи 2). Схемаи табобат аз , бедаквилин (Bdq) ё деламанид (Dlm), пиазинамид (Z), фторхинолонҳо (левофлоксатсин (Lfx) ё моксифлоксатсин (Mfx)), капреомитсин (Cm) ё амикатсин (Am), протионамид (Pro), сиклосерин (Cs), клофазимин (Cfz), этамбутол (Е), изониазид бо дозаҳои баланд (Нвд) ва ПАСК (PAS), Амоксиклав, Имипенем иборат буд.

Беморони дорои БСДУВ, ки таҳти муоинаи мо қарор доштанд, табобатро мувофиқи реҷаи тавсиянамудаи ТУТ бо истифодаи на камтар аз 5 ДЗС аз гурӯҳҳои гуногун табобат шудаанд, ки дар заминаи ҳассосияти микобактерияҳои бемории сил ба онҳо бунёд шудаанд (аз ҷумлаи бедаквилин ё деламанид, капреомитсин ё амикатсин, линезолид, сиклосерин, клофазимин, протионамид, пиазидамид, этамбутол, ПАСК, амоксиклав, имипенем) (40 нафар, гурӯҳи 3). Давомнокии

стандартии фазаи интенсивӣ на камтар аз 8 моҳро ва давомнокии фазаи дастгирикунанда на камтар аз 12 моҳро дар бар гирифт.

Ҳар яке аз се гурӯҳи муоинашавандаро мо ба ду зергурӯҳи 20-нафарӣ чудо кардем – гурӯҳи асосии таҳқиқшаванда ва зергурӯҳи муқоисавӣ. Ба табобати дар боло зикршудаи беморони зергурӯҳи таҳқиқшаванда доруи ҳамноми Холекалсиферол бо 300 ҳазор Ед. дохилимушакӣ ҳар ҳафта (ҳамагӣ 6 маротиба) дохил карда шуд: бемороне, ки комплекси химиотерапияи зикршударо бидуни дохилкунии Холекалсиферол қабул кардаанд. Мавҷуд будани дефитсита витамини D дар сатҳи поёнтар аз 20 нг/мл, дефитсита вазнин дар сатҳи поёнтар аз 10 нг/мл ва норасоии камтар аз 30 нг/мл. ба мушоҳида расид. Ба ҳайси қимати референсии витамин сатҳи аз 35 то 90 нг/мл. қабул карда шуд. Минбаъд, бо роҳи истеъмол намудани Холекалсиферол (Девитин, дар капсулаҳо бо 50 ҳазор воҳ. ду маротиба дар як моҳ) дар гурӯҳи беморони таҳқиқшаванда, қимати референсии онро дар хун нигоҳ доштанд. Усулҳои таҳқиқот:

- ✓ Муоинаи клиникӣ;
- ✓ Усулҳои лабораторӣ: микроскопия, таҳқиқоти молекулярӣ-генетикии таҳқиқот бо ҳамзамон муайян кардани ҳассосияти МБС нисбати доруҳои зиддисилӣ;
- ✓ Таҳқиқоти клиникӣ-биохимиявӣ лабораторӣ;
- ✓ Таҳқиқоти рентгенологӣ, бронхоскопӣ ва СБД.

Баҳогузории муқоисавии самаранокии табобат мувофиқи критерияҳои клиникӣ-рентгенологӣ. Айни замон, ҳамаи беморони муайянкардашудаи дорои БСДСУ, мувофиқи қарори Консилиуми марказии МД “Маркази ҷумҳуриявӣ муҳофизати аҳоли аз бемории сил”, мувофиқи критерияҳои ТУТ, вобаста аз спектри ҳассосият нисбат ба ДСЗ ва мувофиқи критерияҳои ТУТ барои интихоб ба се речаи табобат “мураттаб” сохта шуданд: табобати беморони дорои БСДСУ бо речаи инфиродии табобат, табобати беморони дорои БСДСУ бо речаи кӯтоҳмуддати табобат ва табобати беморони дорои БСДУВ бо речаи инфиродии табобат, (дар Боби 2 ин речаҳои табобат тавсиф шудаанд). Дар Тоҷикистон дигар нави речаҳои табобати БСДУ низ истифода мешаванд: речаи ислохшудаи табобати БСДСУ ба истиснои доруҳои тазриқшаванда (mSTR) ва речаи табобати БСДУВ бо истифода аз доруи нави претоманид (BPaL), аммо онҳо дар айни замон барои истифода танҳо бо роҳи гузаронидани таҳқиқотҳои махсус таҳти мониторинги ТУТ иҷозат дода шудааст.

Таҳти муоинаи мо 120 бемори гирифтори БС бо спектрҳои гуногуни устуворӣ ба доруҳо қарор дошт. Хусуситҳои ҷинсӣ-синнусолии гурӯҳҳои беморони муоинашаванда аз он гувоҳӣ медиҳад, ки ба истиснои беморони гурӯҳҳои БСДУВ, ки дар ин ҷо беморони синну соли 25-35 (77,5%), назар ба гурӯҳи синнусолии 15-24-сола (25,5%), бартарӣ доранд, дар дигар гурӯҳҳо фарқиятҳои муҳимми ҷинсӣ-синнусолӣ ба назар нарасид.

Таҳқиқоти сатҳи витамини D дар хуни беморон дар организми беморони таҳқиқшуда дефитсита онро нишон дод. Мавҷуд будани дефитсита витамини D ҳангоми аз 20 нг/мл паст будани сатҳи он муайян карда шуд, дефитсита вазнинҳангоми пасттар аз 10 нг/мл будани сатҳи он ва норасоии он ҳангоми аз 30 нг/мл. паст будани он муайян карда шуд. Ба ҳайси қимати референсии витамин сатҳи аз 35 то 90 нг/мл қабул карда шудааст [Иноятова Н.А., Исаков А.Д., 2017]. Дар таҳқиқоти мо, бо роҳи тазриқи ҳарҳафтаинаи доруи Холекалсиферол бо 300

ҳазор.Ед дохилимушакӣ ҳар ҳафта (ҳамагӣ 6-8 маротиба) дар зергурӯҳҳои асосӣ мо кимати референсии муҳтавои онро ба даст овардем.

Дар боло мо қайд кардем, ки самаранокии табобати беморони гирифтори БСДСУ ба шаклҳои БС беҳбудиро ттақозо дорад, дар робита аз ин ТУТ дар солҳои охир схемаҳои нави химиотерапияро тавсия мекунад, ки аз схемаҳои стандартӣ имрӯза, аз ҷиҳати миқдори ДЗС –и истифодашаванда ва муҳлати истифодаи онҳо, ба таври назаррас фарқ мекунад. Дар баробари ин, самаранокии табобати беморро баланд бардошта, муҳлатҳои абастсиллатсияи (abacillation) беморро низ фаромӯш набояд кард, ки аз ин чунин омили муҳим, ба монанди паҳншавии микобактерияҳои ба ДЗС устувор дар ҷомеа вобаста аст.

Вобаста аз ин, самаранокии умумии табобати комплекси химиотерапияи дар ҳамаи беморон гузаронидашударо баҳогузорӣ карда, мо як қатор критерияҳоро дар ҳама гурӯҳҳои муоинашаванда ба кор бурдем, ба монанди регрессии пайдо шудани зухуроти рентгенологӣ, қатъ шудани симптомҳои захролудшавӣ ва шикоятҳо, тағйирот дар гемограмма, миқдор ва намудҳои зухуроти ногувор ба ДЗС, ки дар истеъмоли натиҷаи дуру дароз ва муҳлати конверсия (негативатсия) дар кишти балғам.

Маълумотҳои таҳқиқоти клиникӣ то сар шудани табобат дар беморони таҳқиқшуда симптомҳои возеҳи интоксикатсия, сулфа ва дигар зухуроти катаралии бофтаҳои шушҳо ва тағйироти илтиҳобро дар гемограмма нишод доданд. Таҳлили синдромҳои рентгенологӣ дар беморони аз тарафи мо таҳқиқшуда дар ҷадвали 1 оварда шудаанд. Тавре ки дар ҷадвал оварда шудааст, тағйироти рентгенологӣ дар бофтаҳои шушҳо аксар вақт яктарафа будааст ва гоҳо осебҳои дутарафа ба назр расиданд: мутаносибан дар 59,2% (71) ва 40,8% (49). Осебҳои ҳудуди ду ё зиёда ҳиссаҳои шуш (60,8%) бо доштани деструксия (59,2%) бартарӣ доштанд. Дар беморони дорои тағйиротҳои тараппушии (инфилтративии) шушҳо аломати муҳими рентгенологӣ тирашавӣ буда, дар шакли шаклҳои гуногуни инфилтратҳои интенсивнокиашон миёна зоҳир шудааст.

Ҷадвали 1. – Синдромҳои рентгенологӣ дар беморони гирифтори беморони сили ба доруҳо устувор

Тағйироти бофтаи шушҳо	Миқдори беморон (n=120)	
	Мутлақ	%
Аз рӯи ҷойгиршавӣ		
Яктарафа	71	59,2
Дутарафа	49	40,8
Аз рӯи андоза		
Дар ҳудуди як ҳисса	47	39,2
Дар ҳудуди ду ё зиёда ҳиссаҳо	73	60,8
Лонавӣ	20	16,7
Инфилтративӣ	91	75,8
Аз рӯи мавҷуд будани деструксия		
Деструксия ҳаст	71	59,2
Як сӯроҳӣ ё гуногун	28	23,3
Мавҷуд будан 2 ё зиёда каверна	43	35,8

Дар аксари бештари беморон (71; 59,2%) таҷзияи бофтаҳои шушҳо муайян карда шуд. Аз миқдори умумии беморон деструксияи бофтаҳои шушҳо дар шакли мутамарказшавиҳои гуногун дар 23,3% ҳолат (28), сӯроҳҳои ташаккулёфтаи таназул (каверна) зиёда аз ду (сершумор) – 35,8% (43) ба қайд гирифта шуд.

Бояд қайд кард, ки дар 15,8% (19) ҳолат ҳангоми тағйиротҳои деструктивӣ дар бофтаи шушҳо беморӣ дар шакли камсимптом ё бесимптом ҷараён гирифтааст, ки дар баъзе ҳолатҳо ин сабаби дер ошкор намудан ва пеш рафтани беморӣ гаштааст.

Дар рентгенограммаҳо ҳангоми протсесси паҳншуда сояҳои сершумори дутарафаи лонавии андоза ва интенсивнокиашон гуногун, бо тарҳҳои норавшан ва нестшуда ва зухуроти фибрози бофтаҳои шушро ихотакунанда муайян карда шуд. Аз лиҳози рентгено-томографӣ протсесси дутарафаи давомнокиаш гуногун муайян карда шуд, ки дар шакли сояҳои лонавии сершумори шиддатнокиашон гуногун (синну соли гуногун) ҷараён дошт.

Сӯрохиҳои қутрашон то 2,0 см дар 17 (14,2%), дар ҳудуди 2,0-4,0 см - дар 11 (9,2%) нафар.

Аз ҷиҳати шаклҳои клиники БС пас аз муайян кардани реҷаи табобат, се гурӯҳи беморони аз тарафи мо муоинашаванда, ба тариқи зайл гурӯҳбандӣ карда шуданд:

- 20 бемор бо шакли лонавии БС шушҳо;
- 45 бемор бо шакли инфилтративии БС шушҳо;
- 24 бемор бо шакли паҳншудаи БС шушҳо;
- 31 бемор бо шакли фиброзӣ-кавернозии БС шушҳо, ки дар реҷаҳои гуногуни табобат қарор доштанд.

Дар ин маврид, дар реҷаи кӯтоҳмуддати табобат (РКТ) беморони дорои БСДСУ бо шаклҳои инфилтративӣ (52,5%) ва лонавӣ (27,5%) қарор доштанд. Дар реҷаи инфиродии табобат (РИТ) беморони дорои БСДСУ бо шаклҳои фиброзӣ-кавернозӣ (35,0%) ва паҳншудаи БС шушҳо (22,5%) –ро ташкил доданд. Дар шаклҳои клиникӣ беморони дорои БСДУВ, ки ба химиотерапия фаро гирифта шудаанд, шаклҳои фиброзӣ-кавернозӣ (35,0%) ва инфилтративии БС шушҳо (25,0%) бартарӣ доштанд (Ҷадвали 2).

Ҷадвали 2.- Сохтори клиникии беморони сили ба доруҳо устувор (мутлақ, %)

Шакли сили шушҳо	Гурӯҳи БСДСУ ба РКТ (n=40)		Гурӯҳи БСДСУ РИТ (n=40)		Гурӯҳи БСДУВ ба РИТ (n=40)		P
	Мутлақ	%	Мутлақ		Мутлақ	%	
Шакли лонавӣ (n=20)	11	27,5	5	12,5	4	10,0	>0,05
Шакли инфилтративӣ (n=45)	21	52,5	12	30,0	12	30,0	>0,05
Шакли паҳншуда (n=24)	5	12,5	9	22,5	10	25,0	>0,05
Шакли фиброзӣ-кавернозӣ (n=31)	3	7,5	14	35,0	14	35,0	<0,01

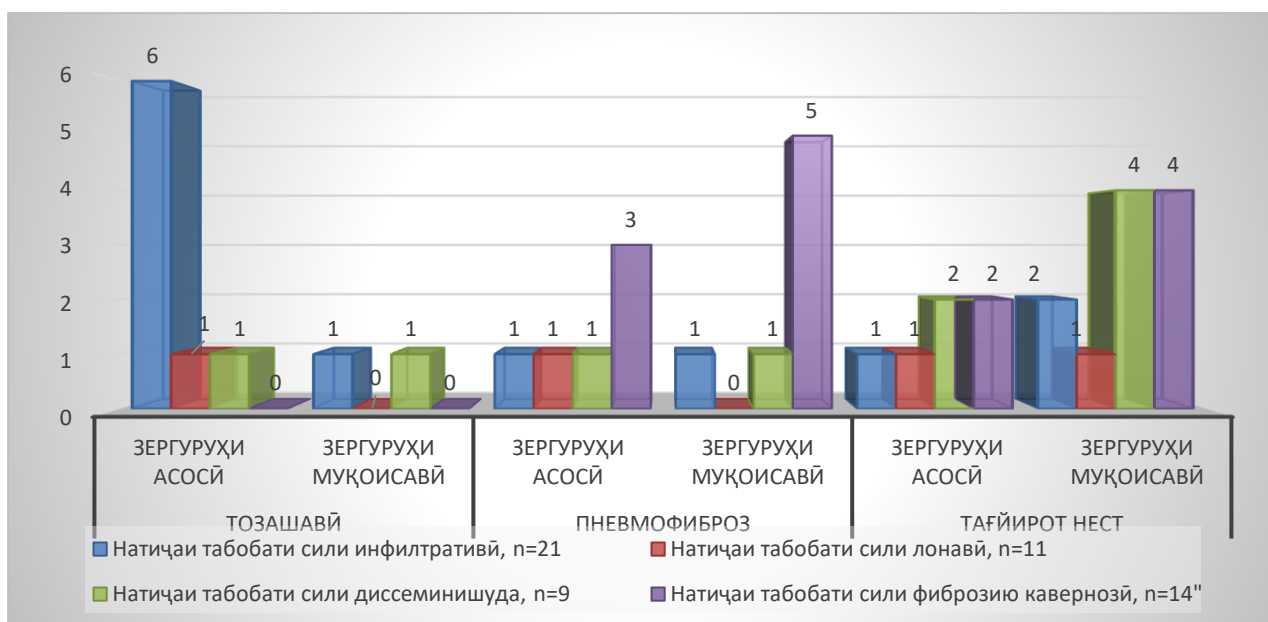
Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои байни гурӯҳҳо (мувофиқи критерияи χ^2 барои ҷадвалҳои озод).

Самаранокии табobati химиотерапияи гузаронидашударо дар ҳама беморони гурӯҳҳои таҳқиқшаванда, дар баробари беҳтар шудани ҳолати умумӣ ва баланд шудани шохиси массаи бадан, мо бо таъба аломатҳои рентгенологӣ баҳогузорӣ намудем, ки вай ҳамчун регресси зухуроти рентгенологии беморӣ (нест шудани тағйиротҳои деструктивии лонавӣ, инфилтративӣ) баҳогузорӣ карда шуд.

Регресси аломатҳо дар беморони дорои БС инфилтративӣ дар шакли нест (резорбсия) шудан (35 бемор ё 77,8%), пайдо шудани пневмосклероз бо ташаккул ёфтани лонаҳои фиброзӣ (6 бемор ё 13,3%) ва дар 4 ҳолат (8,9%) дида шуд, мутаассифона, динамикаи мусбат ба қайд гирифта нашуд 1 – дар речаи ба табобат дохил кардани Холекалсиферол ва 3 – бе дохилкунӣ.

Вазъи вижагиҳои рентгенологӣ ҳангоми БС музмини лонавӣ бо мавҷуд будани марказҳои зич бо лонаҳои оҳаксоршуда ва танобакҳои фиброзӣ зоҳир шуданд; сояҳои интенсивнокиашон миёна ва баланд, маъмулан андозаи хурд ё миёна доштанд. Натиҷаи шакли лонавии БС маъмулан хуб аст. Дар натиҷаи табobati муакамал, лонаҳои нав пурра нест шуданд, шифоёбии пурраи клиникӣ шуруъ шуд (9 бемор ё 45,0%). Ҳангоми чараёни музмин доштани БС лонавӣ (12 бемор ё 60,0%) дар аввал гузаштан ба шаклҳои пешгӯиашон камтар хуб ба мушоҳида расид (инфилтративӣ, кавернозӣ, паҳншуда), баъдан дар 8 бемор ё 40,0% дар натиҷаи беморӣ пневмосклероз бо ташаккул ёфтани лонаҳои фиброз дар 3 ҳолати боқимонда (15,0%), мутаассифона, динамикаи мусбат ба мушоҳида нарасид: 1 – дар речаи табобат бо дохил кардани Холекалсиферол ва 2 – бе дохил кардан. Натиҷаҳои матлуби БС паҳншуда инҳо буданд: (6 ё 25,0%), нестшуда (8 ё 33,3%) ва дар 10 ҳолат (41,7%), мутаассифона, динамикаи мусбат ба мушоҳида нарасид: 2 – дар речаи табобат бо дохил кардани Холекалсиферол ва 6 – бе дохил кардан.

Регресси тағйироти рентгенологӣ ҳангоми фиброзӣ-кавернозӣ ТБ дар шакли пурра нест шудан дар ягон нафар дида нашуд, балки ташаккули пневмофиброз ё лонаҳои фиброзӣ пайдо шуданд (21 ё 67,7%) ва дар 10 ҳолат (32,3%), мутаассифона, динамикаи мусбат ба мушоҳида нарасид: 2 – дар речаи табобат бо дохил кардани Холекалсиферол ва 8 – бе дохил кардан (ниг. ба расмҳои 1, 2, 3):



Расми 1. - Намуди регресси тағйироти рентгенологӣ ҳангоми речаи кӯтоҳшудаи табobati беморони сили ба доруҳои сершумор устувор (зергурӯҳи асосӣ -20 нафар, зергурӯҳи муқоисавӣ – 20 нафар).

Тавре ки дар расми 1 дида мешавад, нестшавии максималии протсесси сил ҳангоми речаи кӯтоҳшудаи табobati беморони сили БДСУ нестшавии протсесси

сил дар шакли ыное рассасывание туберкулезного процесса при краткосрочном речеае инфильтративии БС (17 нафар), дар 4нафар – бо БС лонавӣ в аду нафар бо БС пахншудаи шушҳо буданд. Дар ин маврид, дар зергурӯҳи доруи Холекалсиферол дохилкардашуда (гурӯҳи асосӣ) ҳолатҳои нестшавӣ бештар буданд. Пневмофиброз ҳангоми табобати панҷ бемори мубтало ба БС фиброзӣ-кавернозӣ, се бемори дорои шакли лонавӣ ва се нафар бо шакли пахншуда в аду нафар бо шакли инфильтративии БС шушҳо буданд. Регресс дар ду бемори дорои шаклҳои пахншуда ва ду бемори дорои шаклҳои фиброзӣ-кавернозии БС шушҳо дар зергурӯҳи беморони бидуни дохилкунии доруи Холекалсиферол (зергурӯҳи муқоисавӣ) ба мушоҳида нарасид.

Дар расми 2. - динамикаи речеаи инфиродии табобати (РИТ) беморони гиритори БСДСУ оварда мешавад.



Расми 2. - Намуди регресси тағйироти рентгенологӣ ҳангоми речеаи инфиродии табобати беморони сили ба доруҳои сершумор устувор

Тавре ки аз расм дида мешавад, нест шудани тағйиротҳои рентгенологӣ боз ҳам дар беморони дорои шаклҳои инфильтративии БС (11 бемор), дар 4 бемори дорои БС лонавӣ ва ду бемори дорои шакли пахншудаи БС шушҳо ба назар расид.

Пневмофиброз ҳангоми табобат 8 бемори дорои БС фиброзӣ-кавернозӣ, 4 бемори дорои БС лонавӣ, 3– бемори дорои шакли пахншудаи БС шушҳо пайдо шуд. Регресс дар ду бемори дорои шакли пахншудаи БС ва дар ду бемори дорои БС фиброзӣ-кавернозии БС шушҳо, дар як бемори дорои шакли инфильтративии БС ва як бемори шакли лонавии БС дар зергурӯҳҳое, ки ба табобат доруи Холекалсиферол дохил карда нашуда буд (зергурӯҳи муқоисавӣ) ба назар нарасид.

Дар расми 3 динамикаи речеаи инфиродии табобати (РИТ) беморони БСДУВ оварда шудааст. Тавре ки аз расм дида мешавад, нест шудани тағйиротҳои рентгенологӣ дар 7 нафар беморони дорои шаклҳои инфильтративии БС, ду бемори дорои шакли пахншудаи БС ва як бемори шакли лонавии БС шушҳо ба вуҷуд омад.

Пневмофиброз ҳангоми табобати 8 бемори дорои БС фиброзӣ-кавернозӣ, дар 2 бемори дорои шакли пахншудаи БС ва 2 бемори дорои шакли инфильтративии БС пайдо шуд. Регресс дар 6 бемори дорои шаклҳои пахншуда ва 6

бемори дорои шаклҳои фиброзӣ-кавернозии БС шушҳо ва дар 3 бемори дорои шакли инфилтративии БС ва 2 бемори шакли лонавии БС шушҳо ба мушоҳида нарасид.

Ҳамин тавр, регресси тағйиротҳои рентгенологӣ ҳамагӣ дар 27 бемор аз 120 (22,5%) бемор ба қайд гирифта шуд: дар 4 бемор (20,0% аз 20 бемор), ки дар реҷаи кӯтоҳмуддати табобат барои беморони БСДСУ (бе дохил кардани Холекалсиферол), 6 ё 30% (аз 20 бемор) – дар реҷаи инфиродии табобат барои беморони БСДСУ (бе дохил кардани Холекалсиферол), 11 ё 55% (аз 20 бемор) – дар реҷаи инфиродии табобат барои беморони БСДУВ (бе дохил кардани Холекалсиферол) қарор доштанд, ки дар комплекси химиотерапия доруи Холекалсиферол дохил карда нашуда буд.

Дар зергурӯҳи бемороне, ки ба табобати комплексиашон доруи Холекалсиферол дохил карда шуда буд, регресси тағйиротҳои рентгенологӣ танҳо дар 6 бемори БСДУВ (30,0% аз 20 бемор), ки реҷаи инфиродии табобатро бо дохил кардани Холекалсиферол қабул карда буданд, ба мушоҳида нарасид.



Расми 3. - Намуди регресси тағйироти рентгенологӣ ҳангоми реҷаи инфиродии табобати беморони сили ба доруҳо устувори васеъдошта

Критерияҳои дигари баҳодихӣ ба самаранокӣ химиотерапия аломатҳои клиникӣ буданд. Ин критерияҳоро мо ҳангоми пурра тамом кардани курси химиотерапия дар беморони зергурӯҳи БСДСУ, ки табобатро бо дохил кардани Холекалсиферол қабул карда буданд, баҳогузори кардем, дар ҳамаи беморон ҳам аз ҷиҳати нест шудани симптомҳои захролудшавӣ ва шикоятҳо ва ҳам аз ҷиҳати динамикаи мусбати тағйирот дар зергурӯҳи беморони БСДСУ, ки табобатро бидуни дохил кардани Холекалсиферол қабул кардаанд, беҳбудии клиникӣ дида шуд (100% ва 70% мутаносибан). Дар зергурӯҳи беморони БСДУ нест кардани зухуроти катаралӣ (нузлавӣ) дар 70%-и ҳолатҳо дар зергурӯҳи бемороне, ки табобатро бо дохил кардани Холекалсиферол қабул карда буданд ва 45% ҳолатҳо – дар зергурӯҳи бемороне, ки табобатро бе дохил кардани Холекалсиферол қабул карда буданд мушоҳида шуд.

Таҳлили муқоисавӣ басомади пайдошавӣ зухуроти номатлуб нисбат ба доруҳои зиддисилӣ (ДЗС). Маълум аст, ки аксари бештари ДЗС ҳангоми дуру дароз истеъмол намудан дар системаи гепатобилиарӣ, роҳи ҳозима, неврологӣ ва дерматологиву дигарон зухуроти гуногуни иловагии ногуворро ба вучуд меоранд. Барои сари вақт ошкор ва ба бартараф намудани онҳо ТУТ бо истифода аз камертон барои муайян кардани ҳассосият нисбат ба вибратор, аудиометрия, тести

Ишихар, чадвали Сивтсев, ҳисоби ЭКГ интервали QTcF (ислоҳшудаи Фредерик) ва ғайра як қатор чорабиниҳоро тавсия мекунад. Барои сари вақт ошкор намудани зухуроти номатлуб (ЗН) мо усулҳои дар боло зикршударо истифода намудем. Дар чадвали минбаъда мо намудҳо ва басомади пайдо шудани ЗН дар гурӯҳҳои таҳқиқшавандаи беморонро нишон додаем (чадвали 4).

Чадвали 4. – Намудҳо ва басомади пайдо шудани зухуроти номатлуб ба доруҳои зиддисилӣ, (Мутлақ ва %)

Намудҳои зухуроти номатлуб	Гурӯҳи БСДСУ ба РКТ (n=40)		Гурӯҳи БСДСУ ба РИТ (n=40)		Гурӯҳи БСДУВ ба РИТ (n=40)	
	Зергурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)	Зергурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)	Зергурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)
Меъдаву рӯда	-	1 (5,0)	-	4 (20,0)	1 (5,0)	4 (20,0)
Дерматологӣ	-	1 (5,0)	-	1 (5,0)	-	-
Неврологӣ	-	1 (5,0)	-	2 (10,0)	-	-
Гепатотоксӣ	-	1 (5,0)	-	6 (30,0)*	2 (10,0)	4 (20,0)
ЗН-и узвҳои шунавоӣ ва босира	-	1 (5,0)	-	1 (5,0)	-	-
Эндокринӣ	-	1 (5,0)	-	2 (10,0)	-	-
Ҳамагӣ	0	6 (30,0)	0	16(80,0)**	3 (15,0)	8 (40,0)*

*Эзоҳ: зергурӯҳи асосӣ – беморони БСДУ, ки дар комплекси табобаташон Холекасиферол дохил карда шудааст; зергурӯҳи муқоисавӣ – табобат бидуни дохил кардани Холекасиферол, * $p<0,05$, ** $p<0,01$ – ҳангоми муқоиса кардан бо ҳамин гуна зергурӯҳҳо дар гурӯҳи 1, # $p<0,05$ - ҳангоми муқоиса кардан бо ҳамин гуна зергурӯҳҳо дар гурӯҳи 2, (мувофиқи критерияи χ^2 бо ислоҳи Йетс).*

Ҳамин тавр, ҳангоми речаи кӯтоҳмуддати табобати БСДСУ зухуроти номатлуб (ЗН) назар ба речаи инфиродии табобат 2 маротиба камтар пайдо шуданд. Ҳамин тартиб, дар зергурӯҳҳои асосии беморони дорои БСДУС, дар комплекси химиотерапияи онҳо витамини D тазриқ шудааст, ЗН дар муқобили ДЗС дида нашуданд, ҳол он ки дар зергурӯҳҳои беморони бидуни Холекасиферол зухуроти гуногуни номатлуб дар 3 ҳолати табобати кӯтоҳмуддат ва 8 нафар аз речаи инфиродии табобат дида шуданд.

Ҳангоми табобати беморони дорои БСДУВ аз зухуроти мушоҳидашавандаи мо танҳо аксуламалҳои меъдаву рӯда ва гепатотоксикӣ пайдо шуданд. Дар зергурӯҳи беморони дорои БСДУВ, ки ба комплекси химиотерапияшон витамини D-ро тазриқ намуданд, ЗН маротиба камтар ба назар расид, назар ба набудани он мутаносибан дар 2 ва 4 бемор дида шуд.

Баҳогузори муқоисавии самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ мувофиқи конверсия дар кишти балғам, муҳлатҳои пайдошавии он ва фаъолнокии фагоситарии макрофагҳо. Барои ҳаллу фасли ин вазифаҳо мо омӯзиши муқоисавии самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ-ро бо роҳи истифода намудани речаҳои кӯтоҳмуддат ва инфиродии химиотерапия ва бо Холекасиферол анҷом додем. Ба гурӯҳи беморони БСДСУ бо речаи кӯтоҳмуддати табобат 40 бемор ва ба гурӯҳи беморони БСДСУ бо речаи инфиродии табобат низ 40 бемор дохил карда шуда буд. Ҳарду гурӯҳи таҳқиқшаванда ба ду зергурӯҳи беморони БСДСУ-и шушҳо

чудо карда шуданд (дар ҳар як гурӯҳ 20-нафарӣ), ки ба комплекси табобати Холекалсиферол дохил карда шуда буд; зергурӯҳи мукоисашаванда (20-нафарӣ), бе Холекалсиферол. Самаранокии табобати гузаронидашудаи химиотерапияи комплекси беморон дар ҳарду гурӯҳро мо дар баробари беҳтар шудани умумии саломатӣ ва баланд шудани шохиси массаи бадан, аз рӯи критерияҳои зерин баҳогузорӣ намудем. Конверсия дар тамоми кишти балғам, дар гурӯҳи бемороне, ки ба речаи кӯтоҳмуддати табобат доруи Холекалсиферолро дохил карда буданд, дар 85%-и ҳолатҳо дар се моҳи аввали табобат, дар беморони боқимонда дар охири моҳи 4-уми пас аз сар кардани табобат ба амал омад, ҳол он ки дар гурӯҳи беморони бидуни Холекалсиферол танҳо дар 56% баъди се моҳи аввали табобат ва дар 20%-и ҳолатҳо дар охири моҳи 4-уми пас аз сар кардани табобат ва дар 55%-и ҳолатҳо хеле дертар аз муҳлати химиотерапия ба амал омад ва дар 4 бемор (20%) дар охири речаи химиотерапия конверсия дар кишти балғам ба мушоҳида нарасид (ҷадвали 5).

Ҷадвали 5. – Баҳогузориҳои самаранокии табобат аз рӯи қатъ шудани хоричқунии микобактерияи сил (МБС) дар кишти балғам ҳангоми речаи кӯтоҳмуддати табобати беморони сили ба доруҳои сершумор устувор дар зергурӯҳи бо Холекалсиферол (зергурӯҳи 1) ва зергурӯҳи бе Холекалсиферол (зергурӯҳи 2), (Мутлақ ва %)

Зергурӯҳи беморон	Қатъ шудани хоричқунии МБС дар кишти балғам			МБС (-) пас аз зиёда 4 моҳ	Конверсия дар кишти балғам дар охири курси табобат нест
	Дар охири 1-2 моҳ	Дар охири 3 моҳ	Дар охири 4 моҳ		
Зергурӯҳи 1 (n=20)	5 (25,0)	12 (60,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Зергурӯҳи 2 (n=20)	0 (0,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	11 (55,0)	4 (20,0)
P	<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои байни зергурӯҳҳо (мувофиқи критерияи Фишер).

Дар речаи инфиродии табобат, дар гурӯҳи бо Холекалсиферол конверсия дар кишти балғам дар 65%-и ҳолатҳо дар се моҳи аввали табобат, дар 25%-и ҳолатҳо дар охири моҳи 4-уми пас аз сар кардани табобат ба амал омад, дар 10%-и боқимонда дар ҳол он ки дар 10%-и гурӯҳҳои боқимонда - дар муҳлати баъди зиёда аз 4 моҳи табобат ба амал омад, ҳол он ки дар гурӯҳи беморони бидуни Холекалсиферол танҳо дар 25%- дар охири моҳи 4-уми пас аз сар кардани табобат ва дар 35% хеле дертар аз муҳлати химиотерапия ба амал омад ва дар 8 нафар (40%) дар охири речаи химиотерапия конверсия балғам ба амал наомад (Ҷадвали 6).

Бояд зикр кард, ки дар ҳарду зергурӯҳҳои беморон, ки дар комплекси химиотерапия доруи Холекалсиферол дохил карда шуда буд, дар охири курси пурраи табобат дар ҳарду гурӯҳи таҳқиқшаванда ҳолатҳои бемуваффақият будани табобат, ҳолатҳои фавт ё қанда шудан аз табобати химиотерапия дида нашуд. Ба таври дигар, ҳама беморони таҳқиқшуда дар ҳарду гурӯҳ химиотерапияро бо баҳои «муолиҷа шуд» қамъбаст намудаанд. Дар айни замон, дар зергурӯҳи бемороне, ки дар он ҷо речаи табобат бидуни дохил кардани доруи Холекалсиферол сурат гирифта буд, бесамаранокии табобат дида мешуд.

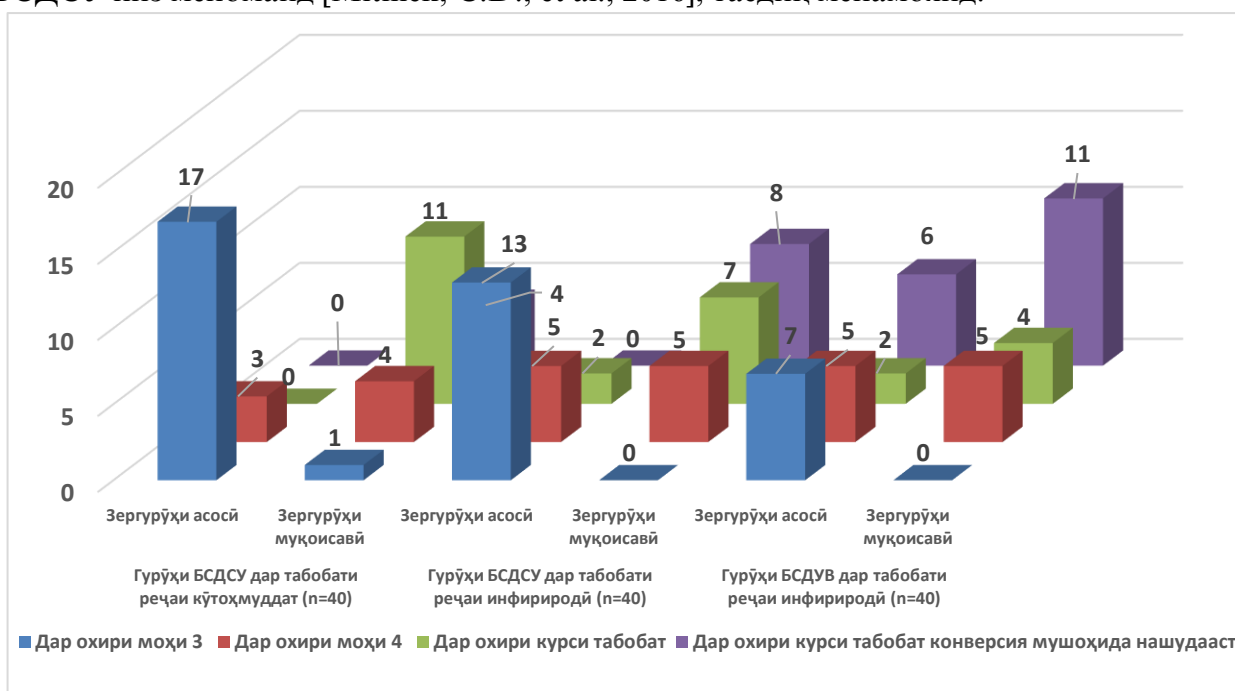
Ҷадвали 6.- Баҳогузори самаранокии табобат аз рӯи қатъ шудани хориҷкунии микобактерияи сил (МБС) дар кишти балғам ҳангоми реҷаи инфиродии табobati беморони сили ба доруҳои сершумор устувор дар зергурӯҳи бо Холекалсиферол (зергурӯҳи 3) ва зергурӯҳи бе Холекалсиферол (зергурӯҳи 4), (Мутлақ ва %)

Зергурӯҳи беморон	Қатъ шудани хориҷкунии МБС дар кишту			МБС (-) баъди зиёда аз 4 моҳ	Конверсия дар уишт дар охири курси табобат нест
	Дар охири моҳҳои 1-2	Дар охири моҳи 3	Дар охири моҳи 4		
Зергурӯҳи 3-юм (n=20)	3 (15,0)	10 (50,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
Зергурӯҳи 4-ум (n=20)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	7 (35,0)	8 (40,0)
P	<0,05	<0,001	>0,05	<0,05	<0,01

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои байни зергурӯҳҳо (мувофиқи критерияи Фишер).

Ин дар расми 4 хеле равшан дида мешавад. Мувофиқи маълумотҳои ҳосилшуда, конверсия дар кишти балғам, дар гурӯҳи беморони ҳангоми ба реҷаи кӯтоҳмуддати табобат дохил кардани Холекалсиферол дар 85% -и ҳолатҳо дар охири 3 моҳи аввал ва дар боқимондаҳо охири моҳи 4-ум пайдо шуд, ҳол он ки дар гурӯҳи беморони бидуни Холекалсиферол танҳо дар 5% - дар 3 моҳи аввали табобат, дар 20% ҳолат - охири моҳи 4-ум ва дар 55% ҳолат – дар муҳлатҳои хеле дер химиотерапия пайдо шуд, дар 4 бемор (20%) дар охири реҷаи химиотерапия конверсия дар кишти балғам ба мушоҳида нарасид.

Маълумотҳои ҳосилкардаи мо далели самаранокии баланди реҷаи нави кӯтоҳмуддати табобатро назар ба инфиродӣ, ки онро реҷаи шахсишудаи табobati БДСУ низ меноманд [Mitnick, C.D., et al., 2016], тасдиқ менамоянд.



Расми 4.- Баҳогузори самаранокии табобат аз рӯи муҳлати қатъ шудани хориҷкунии микобактерияи сил дар кишти балғам ҳангоми реҷаҳои гуногуни

табобати беморони сили ба дорушо устувор дар зергурӯҳи бо дохил кардани Холекалсиферол (гурӯҳи асосӣ) ва зергурӯҳи бе Холекалсиферол (зергурӯҳи муқоисавӣ), (Мутлақ ва %)

Дар адабиёти илмӣ барои мо дастрас оид ба чунин равиши кор нашрияҳои хеле кам мавҷуд аст. Масалан, И.В. Беляева бо ҳаммуаллифон (соли 2018) маълумотро наشر кард, ки аз самаранокии баланди табобати беморони сили хассос ва саркоидози шушҳо ҳангоми ба комплекси химиотерапия дохил кардани препаратҳои витамини D, назар ба гурӯҳе, ки плацебо қабул мекунанд, гувоҳӣ медиҳанд. Ҳол он ки дар таҳқиқоти мо самаранокии баланди табобат ҳангоми дохил намудани Холекалсиферол ба комплекси табобати беморони гирифтори БСДСУ тасдиқ шудааст. Ҳамин тавр, татбиқ намудани реҷаи нави кӯтоҳмуддати табобати беморони гирифтори БСДСУ самаранокии табобати онҳоро баланд бардоштааст. Самаранокии табобати беморони гирифтори БСДСУ, ки реҷаи кӯтоҳмуддати химиотерапияро қабул кардаанд, назар ба ҳамин гуна гурӯҳҳое, ки дар реҷаи инфиродии табобат қарор доштанд, хеле баланд буд. Дар ду зергурӯҳи беморони гирифтори БСДСУ бо реҷаҳои гуногуни химиотерапия, ки ба комплекси табобат Холекалсиферолро дохил намудаанд, самаранокӣ аз рӯйи натиҷаҳои муҳлати пайдо шудани конверсия дар кишти балғам назар ба зергурӯҳҳое, ки препаратҳои витамини D3 қабул накардаанд, хеле баланд буд.

Баъдан мо фаъолнокии фагоситарии макрофагҳои алвеолярии аз моеи бронхоалвеоларӣ ҳосилшударо омӯхтем. Дар аввал боз доштани фагоситозии макрофагҳои алвеоларӣ ба мушоҳида расид, ки мумкин аст, ба таъсири бузургии антигенӣ ба ҳуҷайраҳо ва ҷазби микобактерияҳои сил тавассути макрофагҳо алоқаманд бошад, ки дар ин маврид ҳуҷайраҳо қобилияти ҷазб кардани заррачаҳои латексро аз даст медиҳанд. Қаблан чунин муълумотҳо ҳангоми таҳқиқ кардани фаъолнокии функсияи фагоситарии макрофагҳо дар вақти бронхити музминии инсидодӣ ба даст оварда шуда буданд [Суховская О. А. ва ҳаммуаллифон, 1997].

Маълумотҳои ба даст овардаи мо гувоҳӣ медиҳанд, ки дар ҳарду зергурӯҳи беморон, ки дар онҳо дар комплекси химиотерапия препаратҳои Холекалсиферол дохил карда шуда буд, дар охири курси пурраи табобат миқдори фагоситарӣ ва шохисии фагоситарӣ аз ҷиҳати омӯрӣ саҳеҳан баланд шуданд ($p < 0,05$), ки ин дар когорти бемороне, ки табобатро бидуни дохил кардани Холекалсиферол қабул кардаанд, дида намешуд (ҷадвали 7).

Маълумотҳои ба даст овардашуда аз таъсири иммуностимулятсионии препаратҳои Холекалсиферол дарак медиҳанд, ки ҳангоми баланд шудани фаъолнокии фагоситарии макрофагҳои алвеоларӣ дар беморони бемории сили ба дорушо устувор (БСДСУ) зоҳир мешаванд.

Ҷадвали 7.- Баҳогузори самаранокии табобат аз рӯйи динамикаи фаъолнокии фагоситарии макрофагҳо ҳангоми табобати беморони сили ба дорушо устувор бо дохил кардани Холекалсиферол ва зергурӯҳи бе дохил кардани Холекалсиферол

Гурӯҳи беморон	Когорт то табобат		Когорт пас аз табобат		P
	ФЧ, %	ФИ, воҳ шартӣ	ФЧ, %	ФИ, воҳ шартӣ	
Бо дохил кардани Холекалсиферол	42,5±4,3	3,7±0,4	51,3±3,5	5,6±0,5	$p < 0,05$
Бе дохил кардани	43,4±4,5	3,9±0,3	45,3±3,3	4,3±0,3	$p > 0,05$

Холекалсиферол					
----------------	--	--	--	--	--

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои байни зергурӯҳҳо (мувофиқи критерияи Фишер).

Баҳогузории муқоисавии самаранокии табобати беморони гирифтори БСДУВ тибқи муҳлатҳои конверсия дар кишти балғам. Баъдан мо самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ-ро, ки дар комплекси химиотерапияи онҳо препарати Холекалсиферол дохил карда шуда буд, мавриди омӯзиш қарор додем. Тахти таҳқиқи мо низ 400 бемори дорои БСДУВ-и шушҳо қарор доштанд. Ҳамаи беморони дорои БСДУВ, ки тахти муоинаи мо қарор доштанд, табобатро тибқи тавсияҳои ТУТ бо реҷаи на камтар аз 5 ДЗС аз гурӯҳҳои гуногун сурат гирифт, ки интиҳоби онҳо дар заминаи ҳассосияти МБС ба онҳо анҷом дода шуд.

Натиҷаҳои ҳосилшуда аз он гувоҳӣ медиҳанд, ки самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ дар когортҳои беморони мо (зергурӯҳи 2), ки реҷаи инфиродии табобатро қабул мекунамд 45%-ро ташкил дод, ҳол он ки дар 55%-и ҳолатҳо дар охири курси химиотерапия конверсияи кишти балғам ба даст оварда нашудааст (ҷадвали 8).

Дар зергурӯҳи якуми беморон, ки дар комплекси химиотерапияи онҳо препарати Холекалсиферол дохил карда шуда буд, самаранокии табобат 70%-ро ташкил дод. Илова бар ин, дар 3 бемор қатъ шудани хориҷкунии МБС дар кишти балғам аллакай дар охири моҳи 2-юми табобат, дар 4 бемор дар охири моҳи 3-юм ва дар 5-бемори дигар дар охири моҳи 4-уми химиотерапия ба мушоҳида расид. Аз 8 бемори боқимонда (40%), ки дар онҳо конверсия дар кишти балғам дар муҳлати зиёда аз 8 моҳ дида намешуд, боз дар 2 нафари дигар дар охири табобат дар кишти балғам қатъ шудани бактерияхориҷкунӣ ба амал омад.

Ҷадвали 8. - Баҳогузории самаранокии табобат аз рӯйи муҳлати қатъ шудани хориҷкунии микобактерияи сил (МБС) дар кишти балғам ҳангоми реҷаи инфиродии табобати беморони сили бо устувории васеъдошта дар зергурӯҳи бо Холекалсиферол (гурӯҳи 1) ва зергурӯҳи бе Холекалсиферол (зергурӯҳи 2), (Мутлақ ва %)

Зергурӯҳи беморон	Қатъ шудани хориҷкунии МБС (микобактерияи сил) дар кишти балғам			МБС (-) баъди зиёда аз 8 моҳ.	Конверсия дар кишти балғам дар охири курси табобат мавҷуд нестия
	Дар охири моҳҳои 1-2	Дар охири моҳи 3	Дар охири моҳи 4		
Зергурӯҳи 1-ум (n=20)	3 (15,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	6 (30,0)
Зергурӯҳи 2-юм (n=20)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	11 (55,0)
P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои байни зергурӯҳҳо (мувофиқи критерияи Фишер).

Аммо дар 6 бемори (30%) боқимонда самаранокии табобат, мутаассифона, дида нашуд, ҳол он ки дар гурӯҳҳои беморони бидуни Холекалсиферол конверсия дар кишти балғам танҳо дар 25% дар охири моҳи 4-ум ва боз дар 20% -и ҳолатҳо дар

охири курси табобат ба амал омад ва самаранокии табобат дар 11 бемор (55%) ба қайд гирифта нашуд.

Баҳогузории муқоисавии натиҷаҳои табобат. Ҳамин тавр, таҳти муоинаи мо 120 бемори дорои спектрҳои гуногуни шаклҳои ба дору устувори бемории сил қарор доштанд, ки курси табобатро бо истифода аз речаҳои гуногуни химиотерапия қабул кардаанд. Гурӯҳи якуми беморони БДСУ (40 нафар) речаи кӯтоҳмуддати 9-моҳаи табобатро гирифтаанд. Гурӯҳи дуюми беморони БДСУ речаи инфиродии табобатро бо дохил кардани препаратҳои нав ва дубора таъйиншударо дар давоми 18-20 моҳ гирифтаанд. Гурӯҳи сеюм беморони БДУВ (40 нафар) речаи табобати тасиянамудаи ТУТ-ро барои 18-20 моҳ қабул кардаанд. Дар боло мо критерияҳои баҳогузории самаранокии табобати таҳлилкардаамонро қайд кардем. Дар натиҷаи ин мо 6 критерияҳои баҳогузории набудани самаранокии табобатро муайян кардем:

Критерияи 1: Набудани динамикаи рентгенологӣ; Критерияи 2: Набудани динамика дар тағйиротҳои илтиҳобии гемограммаҳо; Критерияи 3: Набудани динамика дар зухуроти катаралӣ дар шушҳо; Критерияи 4: Пайдо шудани зухуроти вазнини номатлуб бар доруҳо; Критерияи 5: Набудани конверсия дар кишти балғам; Критерияи 6: Набудани динамикаи фаъолнокии фагоситарии макрофаҳо. Дар ҷадвали 9 ҳама критерияҳои баҳогузории набудани самаранокии табобат оварда мешавад. Дар ин ҳолат, дар беморони мо, ки ба онҳо натиҷаи «нокомии табобат» мансуб доништа шуда буд, яққоя шудани камаш 3 аз 5 критерия дида мешуд: дар гурӯҳи БДСУ беморон дар речаи кӯтоҳмуддати табобат дар 6 (13,3%-и беморон, дар гурӯҳи БДСУ беморон дар речаи инфиродии табобат дар 8 (17,8%) –и беморон ва дар гуруҳи БДУВ беморон дар речаи инфиродии табобат дар 11 (55,0%-и беморон ба назар мерасад.

Ҷадвали 9. – Ҷамъбасти намудани маълумотҳо оид ба 6 критерияи набудани динамикаи мусбати табобат.

Критерияи набудани самаранокии табобат	Гурӯҳи БДСУ дар речаи кӯтоҳмуддат (n=40)		Гурӯҳи БДСУ дар речаи инфиродӣ (n=40)		Гурӯҳи БДУВ дар речаи инфиродӣ (n=40)	
	Зерурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)	Зерурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)	Зерурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ, (n=20)
Критерияи 1	0	4	0	6	6	11
Критерияи 2	0	2	0	4	2	6
Критерияи 3	0	4	0	6	6	11
Критерияи 4	0	6	0	8	3	8
Критерияи 5	0	4	0	6	6	11
Критерияи 6	0	20	0	20	-	-

Аз 6 бемори дар гурӯҳи БДСУ беморон дар речаи кӯтоҳмуддати табобат қарор дошта бо натиҷаи «нокомии табобат» 2 нафар бо шаклҳои сили паҳншуда ва 2 нафар бос или фиброзӣ кавернозии шушҳо буданд, дар онҳо конверсия дар кишти балғам дида намешу два дар охири курси табобат онҳо табобатро бидуни дохил кардани Холекалсиферол қабул намуданд. Боз ду нафари беморони дигари ин зергурӯҳи вобаста аз пайдо шудани яққояшавии таъсирҳои манфии вазнини иловагӣ ба доруҳои зиддислӣ, ки ба қатъ кардани табобат оварда расониданд, ба натиҷаи «нокомии табобат» дохил карда шуданд. Аз 8 беморони гурӯҳи БДСУ, ки дар речаи

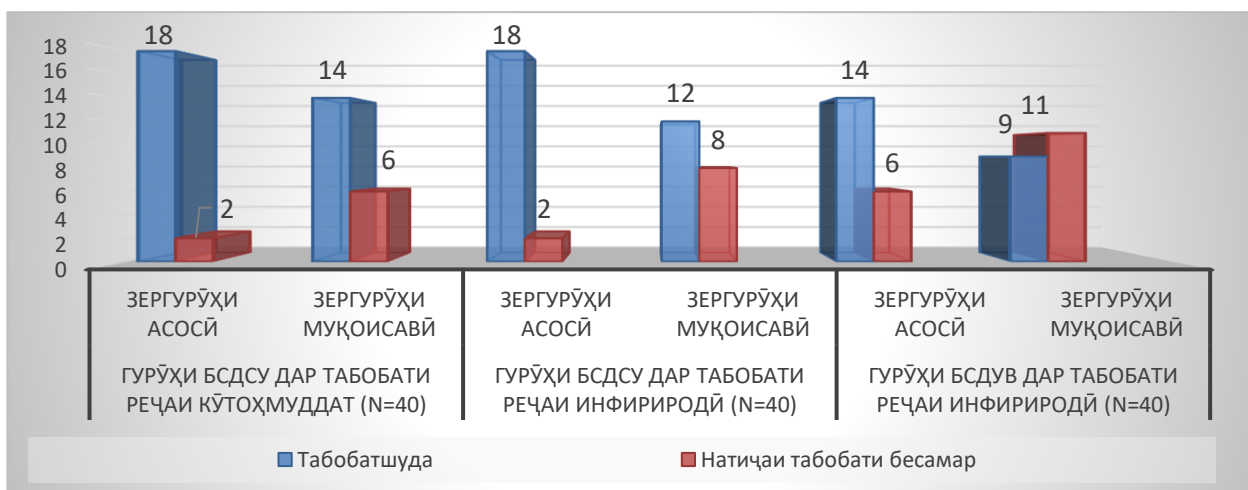
инфиродин табобат қарор доштанд ва ба натиҷаи «нокомии табобат» дохил мешуданд, 2 нафар бо сили фиброзӣ-кавернозӣ, 2 нафар бо – шакли паҳншуда, як нафар – инфилтративӣ ва як нафар шакли лонавии силро доштанд ва боз дар ду бемор аксуламалҳои гепатотоксикӣ ва дард бо ихтилоли роҳи ҳозима пайдо шуданд, ки боиси қатъ кардани табобат гаштанд. Ҳамаи 8 бемор аз когортҳои бидуни дохилкунии препарати Холекалсиферол буданд. Аз 11 нафар беморони дорои БСДУВ дар речаи инфиродӣ 6 нафар аз когортҳои бо дохил кардани препарати Холекалсиферол буданд (1 нафар – бо сили инфилтративӣ, 1 нафар – бо сили лонавӣ, 2 нафар – бо сили паҳншуда ва 2 нафар – бо сили фиброзӣ-кавернозии шушҳо буданд) ва аз 11 нафари бе дохил кардани препарати Холекалсиферол, 2 нафар – бо сили инфилтративӣ, 1 нафар – бо сили лонавӣ, 4 нафар – бо сили паҳншуда ва 4 нафар – бо сили фиброзӣ-кавернозии шушҳо буданд). Дар 4 нафар бемор аз когортҳои бо дохил кардани препарати Холекалсиферол ва 8 нафари бидуни препарати Холекалсиферол якҷоя шудани таъсирҳои вазнини манфии доруҳои зиддислӣ пайдо шуданд, ки боиси қатъ гаштани табобат шуданд. Натиҷаҳои табобати ҳосилшуда тибқи критерияҳои табобатии клиникӣ-лаборатории аз тарафи мо таҳлил кардашуда дар ҷадвали 10 оварда мешаванд.

Ҷадвали 10. – Баҳогузори муқоисавии натиҷаҳои табобати беморон бо речаҳои гуногуни табобат, (Мутлақ ва %)

Натиҷаҳои табобат	Гурӯҳи БСДСУ дар речаи кӯтоҳмуддат (n=40)		Гурӯҳи БСДСУ дар речаи инфиродӣ (n=40)		Гурӯҳи БСДУВ дар речаи инфиродӣ (n=40)	
	Зергурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)	Зергурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)	Зергурӯҳи асосӣ (n=20)	Зергурӯҳи муқоисавӣ (n=20)
Табобат	18 (90,0)	14 (70,0)	18 (90,0)	12 (60,0)	14 (70,0)**	9 (45,0)
Нокомии табобат	0 (0,0)	6 (30,0)	0 (0,0)	8 (40,0)	6 (30,0) **	11 (55,0)
p	<0,01		<0,01		>0,05	

Эзоҳ: p – фарқияти аз ҷиҳати омӯрӣ муҳимми байни зергурӯҳҳо, **p<0,01 – ҳангоми муқоиса бо ҳамин гунна зергурӯҳҳо дар гурӯҳи 1 (тибқи критерияи χ^2 бо ислоҳи Йетс)

Натиҷаҳои табобати ҳосилшуда тибқи критерияҳои табобатии клиникӣ-лаборатории аз тарафи мо таҳлил кардашуда дар расми 5 возеҳтар пешниҳод карда мешаванд.



Расми 5. – Баҳогузори муқоисавии натиҷаҳои табобати беморон бо речаҳои гуногуни табобат

Маълумотҳои ҳосилшударо ҷамъбаст намуда, ҳулоса баровардан мумкин аст, ки аз 3 речаи таҳлилшудаи табобат самараноктарин речаи кӯтоҳмуддати табобати беморони дорои БСДСУ (70%) мебошад. Дар комплекси химиотерапия препаратҳои Холекалсиферолро истифода намудани мо самаранокии табобатро то 90% баланд бардошт. Самаранокии табобати беморони дорои БСДСУ бо речаи инфиродии табобат дар коғурти мо 60% буд. Аз тарафи мо дар комплекси химиотерапия истифода намудани препаратҳои Холекалсиферол низ самаранокии табобатро то 90% баланд бардошт.

Самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ бо речаи инфиродии табобат дар коғурти мо 45% буд. Дар комплекси химиотерапия истифода намудани препаратҳои Холекалсиферол низ самаранокии табобатро то 70% баланд бардошт.

Ҳулосаҳо

1. Аз 3 речаи таҳлилшудаи табобат самараноктарин реча речаи кӯтоҳмуддати табобати беморони дорои БСДСУ (70%) мебошад: дар комплекси химиотерапия препаратҳои Холекалсиферолро истифода намудани мо самаранокии табобатро то 90% баланд бардошт. Самаранокии табобати беморони дорои БСДСУ бо речаи инфиродии табобат дар коғурти мо 60% буд: аз тарафи мо дар комплекси химиотерапия истифода намудани препаратҳои Холекалсиферол низ самаранокии табобатро то 90% баланд бардошт. Самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ бо речаи инфиродии табобат дар коғурти мо 45% буд. Дар комплекси химиотерапия истифода намудани препаратҳои Холекалсиферол низ самаранокии табобатро то 70% баланд бардошт [1-М, 3-М, 4-М, 6-М, 8-М].

2. Ҳангоми пурра анҷом ёфтани курси табобати химиотерапия, дар зерғуруҳҳои беморони дорои БСДСУ, ки табобатро бо дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол ҳамаи беморон беҳбудии клиниро ҳам аз лиҳози қатъ шудани симптомҳои захролудшавӣ ва ҳам шикоятҳо ва ҳам аз лиҳози динамикаи мусбати тағйирот дар гемограммаро ҳис карданд, ки ин дар зерғуруҳҳои беморони дорои БСДСУ, ки табобатро бе дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол қабул кардаанд, ҳеле кам буд. Дар зерғуруҳҳои беморони БСДУВ қатъ шудани зухуроти ктаралӣ дар шушҳо дар 70%-и ҳолатҳо дар зерғуруҳи бемороне ба мушоҳида расид, ки табобатро бо дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол қабул кардаанд ва 45%- дар зерғуруҳи бемороне ба мушоҳида расид, ки табобатро бидуни дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол қабул кардаанд [1-М, 3-М, 4-М].

3. Ҳангоми пурра анҷом ёфтани курси химиотерапия регресси тағйиротҳои рентгенологӣ дар 20,0%-и ҳолатҳо, ки дар речаи табобати кӯтоҳмуддат барои беморони БСДСУ қарор доштанд (бе дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол), 30% - дар речаи табобати инфиродӣ барои беморони БСДСУ қарор доштанд (бе дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол) ва 55% - дар речаи табобати инфиродӣ барои беморони БСДУВ, ки ба комплекси химиотерапияи онҳо препаратҳои Холекалсиферол дохил карда нашуда буд, муқаррар карда нашуд. Дар зерғуруҳи бемороне, ки ба комплекси табобаташон препаратҳои Холекалсиферол дохил карда шуда буд, регресси тағйиротҳои рентгенологӣ танҳо дар 6 бемори дорои БСДУВ (30,0; аз 20 нафар) дида шуд, ки речаи инфиродии табобатро бо дохил кардани препаратҳои Холекалсиферол қабул мекарданд [1-М, 3-М, 4-М].

4. Дар комплекси химиотерапия Холекалсифероларо истифода намудани мо дар баробари баланд бардоштани самаранокии табобат, нисбат ба пайдошавии зухуроти иловагии манфии доруҳои зиддисилӣ, ҳамчунин ба нисбатан барвақт пайдо шудани конверсия ба кишти балғам ва баланд бардоштани фаъолнокии фагоситарии макрофагҳои алвеоларӣ таъсири пешгирикунанда расонидааст, ки аҳамияти муҳимми эпидемиологӣ низ дорад [1-М, 2-М, 3-М, 4-М, 5-М, 7-М, 8-М].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо

Айни замон ҳамаи беморони муайянкардашудаи дорои БСДУ мувофиқи қарори Консилиуми марказии МД «Маркази ҷумҳуриявӣ оид ба муҳофизати аҳоли аз сил» мувофиқи меъёрҳои ТУТ, вобаста аз спектри ҳассосият нисбат ба доруҳои зиддисилӣ (ДЗС) ва тибқи меъёрҳои ТУТ, барои интиҳоб ба се речаи табобатӣ «мураттаб сохта» шудаанд: табобати беморони сили ба доруҳои сершумор устувор бо речаи инфиродии табобат, табобати беморони сили ба доруҳои сершумор устувор (БСДСУ) бо речаи кӯтоҳмуддати табобат ва табобати беморони ба доруҳои васеъ устувор (БСДУВ) бо речаи инфиродии табобат

Дар асоси маълумотҳои ҳосилкардаи мо ба ҳамаи беморони сили ба доруҳои устувор бо доштани дефитсита витамини D дар комплекси речаҳои зикршудаи табобат дохил кардани доруи Холекалсиферол бо 300 ҳазор.Ед. дохилимушакӣ ҳар ҳафта то ба даст овардани қиматҳои референсӣ (ба ҳисоби миёна то 6 маротиба) тавсия карда мешавад.

Пешакӣ аз мавҷуд будани дефитсита витамини D боварӣ ҳосил кардан лозим аст, ки ҳангоми аз 20 нг/мл кам будани муҳтавои он дар зардобии хун (дефитсита вазнин - ҳангоми аз 10 нг/мл кам будан ва норасоӣ пасттар аз 30 нг/мл) ба мушоҳида мерасад. Ба ҳайси қимати референсӣ сатҳи аз 35 то 90 нг/мл. қабул карда шавад.

Бо роҳи тазриқи ҳарҳафтаинаи доруи Холекалсиферол бояд қимати референсии он дар муҳтавои хуни бемор ба даст оварда шавад. Минбаъд, тавассути исьетёмол кардани доруи Холекалсиферол (Девитин, дар капсулаҳо бо 50 ҳазор.Ед. ду маротиба дар моҳ) дар зергурӯҳи таҳқиқшавандаи беморон, қимати референсии он дар муҳтавои хун нигоҳ дошта мешавад.

Қорҳои илмӣ нашршуда оиди мавзӯи диссертатсия Мақолаҳо нашршуда дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1-М] Абдурахимов А.А. Эффективность включения препарата Холекальциферол в комплекс химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / Бобоходжаев О.И., Абдурахимов А.А., Раджабзода А.С., Бобоходжаев Ф.О. // Научно-медицинский журнал «Симург». -2021. -№11(3). -С. 82-91. -№3 в перечне рецензируемых изданий. -ISSN 2707-9562.

[2-М] Абдурахимов А.А. Новые взгляды на биологические эффекты и клиническое действие витамина D / Абдурахимов А.А., Бобоходжаев О.И. // Журнал «Вестник АМН Таджикистана». - 2021, -№12. -С.126-132. -№197 в перечне рецензируемых изданий. ISSN 2221-7355.

[3-М] Абдурахимов А.А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам // Журнал «Здравоохранение Таджикистана». - 2022, -№1(352). -С.11-17. - №884 в перечне рецензируемых изданий. ISSN 0514-2415.

[4-М] Абдурахимов А.А. Оценка эффективности при индивидуальном режиме лечения больных с ШЛУ-ТБ с включением в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол// Научно-медицинский журнал «Симург». -2022. -№1. -С. 42-46. - №3 в перечне рецензируемых изданий. -ISSN 2707-9562.

Мақола ва фишурдаҳои дар маҷмӯаҳои конференсияҳо нашршуда

[5-М] Абдурахимов А.А. Алгоритми дарёфт, таъхис, таъобат ва бистарикунони беморони сирояти нави коронавирӯс COVID-19/сил / Абдурахимов А.А., Сангинӯв А.Б. // Дар маводҳои конференсия: «Сирояти коронавирӯс дар Ҷумҳурии Тоҷикистон». –Душанбе, 2020. – С. 12.

[6-М] Абдурахимов А.А. Лечение и реабилитация больных после COVID-19, осложненного пневмофиброзом /Абдурахимов А.А., Сангинӯв А.Б. // В материалах конференции: «Коронавирусная инфекция в РТ». -2020. – С. 12-13.

[7-М] Абдурахимов А.А. Ситуация по туберкулёзу в Республике Таджикистан в до-пост-ковидные периоды / Абдурахимов А.А., Бобоходжаев Ф.О. // Тезисы Международного симпозиума «Проблемы инфекционной патологии», 27.05.2022.

[8-М] Абдурахимов А.А. Практические рекомендации по применению способа лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол / Бобоходжаев О.И., Абдурахимов А.А., Бобоходжаев Ф.О. // Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (70-я годовичная) «Современная медицина: традиции и инновации», с международным участием. -25.11.2022. -С.35-37.

[9-М] Абдурахимов А.А. Иммунокорригирующая эффективность глутокси́ма в лечении диссеминированного туберкулеза легких / Бобоходжаев О.И., Абдурахимов А.А., Русских О.Е. // Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (70-я годовичная) «Современная медицина: традиции и инновации», с международным участием. -25 ноября 2022 г. -Т.2. -С.37-38.

Нахустпатент

[10-А] Абдурахимов А.А. Способ лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол / О.И. Бобоходжаев, Ф.О. Бобоходжаев // Патент на изобретение. – Душанбе. -02/02/2022. -№ТJ 1299.

Рӯйхати ихтисораҳо

АЛТ	Аланин аминотрасфераз
АСТ	Аспартатаминотрансфераз
БС	Бемории сил
ВНМО	Вируси норасоии масунияти одам
ДЗС	Доруҳои зиддисилӣ
КММТ	Комиссияи марказии машваратии тиббӣ
МБС	Микобактерияи сил
РИТ	Реҷаи инфиродии табобат
РКТ	Реҷаи кӯтоҳмуддати табобат
БСДУВ	Сили ба доруҳои васеъ устувор
БСДСУ	Сили ба доруҳои сершумор устувор

АННОТАЦИЯ
АБДУРАХИМОВ АЗИЗ АБДУЛХАЙЕВИЧ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В
КОМПЛЕКС ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С
УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно устойчивые формы, комплекс химиотерапии, холекальциферол, витамин D, эффективность лечения.

Цель исследования: улучшить эффективность лечения разными режимами химиотерапии больных туберкулезом легких с устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол.

Материал и методы исследования. Материалом исследования являются 120 больных с разными формами лекарственной устойчивости туберкулеза (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ), которые были пролечены разными режимами химиотерапии.

Методы исследования: клинический осмотр; лабораторные молекулярно-генетические методы; рентгенологическое, бронхоскопическое исследование и ЭКГ.

Полученные результаты и их новизна. Из трёх анализируемых режимов лечения самым эффективным является укороченный режим лечения больных с МЛУ-ТБ (70%): применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения МЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 60%: применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 45%: применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 70%. Указанные результаты получены впервые на что получен патент на изобретение.

Рекомендации по использованию.

На основании полученных данных рекомендуется всем пациентам ЛУ-ТБ с наличием дефицита витамина D в комплекс вышеуказанных режимов лечения включить препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед. внутримышечно еженедельно до достижения референсных значений (в среднем всего до 6 раз). В дальнейшем, путем приёма препарата Холекальциферола (Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц) исследуемой подгруппе пациентов, поддерживают его референсные значения содержания в крови.

Область применения: фтизиатрия.

АННОТАТСИЯИ
АБДУРАҲИМОВ АЗИЗ АБДУЛҲАЙЕВИЧ
САМАРАНОКИИ ДОХИЛ КАРДАНИИ ДОРУИ ХОЛЕКАЛСИФЕРОЛ БА БА
КОМПЛЕКСИ ХИМИОТЕРАПИЯИ БЕМОРОНИ ДОРОИ СИЛИ ШУШИ БА
МИКОБАКТЕРИЯҲОИ СИЛ УСТУВОР БА ДОРУҲОИ ЗИДДИСИЛӢ

Калимаҳои калидӣ: сил, шаклҳои ба дору устувор, комплекси химиотерапия, холекалсиферол, витамини D, самаранокии табобат.

Мақсади таҳқиқот. Бехтар намудани табобат бо речаҳои гуногуни химиотерапияи беморони гирифтори сили шуши дорои микобактерияҳои устувори сил бар доруҳои зиддисилӣ бо роҳи ба коромплекси табобат ворид намудани доруи Холекалсиферол.

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Маводи таҳқиқот мо 120 бемори гирифтори шаклҳои гуногуни сили ба дору устуворӣ (БСДСУ ва БСДУВ) буд, ки бо речаҳои гуногуни химиотерапия табобат шудаанд.

Усулҳои таҳқиқот: муоинаи клиникӣ; усулҳои лабораториву молекулярӣ-генетикӣ; рентгенологӣ, таҳқиқоти бронхоскопӣ ва СБД.

Натиҷаҳои ҳосилшуда ва навоғонии онҳо. Аз 3 речаи таҳлилшудаи табобат самараноктарин речаи кӯтоҳмуддати табобати беморони дорои БСДСУ (70%) мебошад: дар комплекси химиотерапия препарати Холекалсиферолро истифода намудани мо самаранокии табобатро то 90% баланд бардошт. Самаранокии табобати беморони дорои БСДСУ бо режими инфиродии табобат дар коғорти мо 60% буд: аз тарафи мо дар комплекси химиотерапия истифода намудани препарати Холекалсиферол низ самаранокии табобатро то 90% баланд бардошт. Самаранокии табобати беморони дорои БСДУВ бо режими инфиродии табобат дар коғорти мо 45% буд: дар комплекси химиотерапия аз тарафи мо истифода намудани препарати Холекалсиферол низ самаранокии табобатро то 70% баланд бардошт. Натиҷаҳои мазкур нахустин бор ба даст оварда шудааст ва ба онҳо нахустпатенти ихтироот дода шудааст.

Тавсияҳо барои истифода.

Дар асоси маълумотҳои ҳосилкарда ба ҳамаи беморони сили ба доруҳои устувор бо доштани дефицити витамини D дар комплекси режимҳои зикршудаи табобат дохил кардани доруи Холекалсиферол бо 300 ҳазор воҳ. дохилимушакӣ ҳар ҳафта то ба даст овардани қиматҳои референсӣ (ба ҳисоби миёна то 6 маротиба) тавсия карда мешавад. Минбаъд, тавассути исътеъмоли кардани доруи Холекалсиферол (Девитин, дар капсулаҳо бо 50 ҳазор.Ед. ду маротиба дар моҳ) дар зергурӯҳи таҳқиқшавандаи беморон, қимати референсии он дар муҳтавои хун нигоҳ дошта мешавад.

Соҳаи истифода: силшиносӣ.

ANNOTATION
ABDURAKHIMOV
AZIZ ABDULKHAYEVICH
**THE EFFICIENCY OF INCLUDING CHOLECALCIFEROL IN THE COMPLEX OF
CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS WITH
RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO ANTI-TB DRUGS**

Key words: tuberculosis, drug-resistant forms, chemotherapy complex, cholecalciferol, vitamin D, treatment efficiency.

The purpose of the study: To improve the effectiveness of treatment with different chemotherapy regimens in patients with pulmonary tuberculosis with resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs by including Cholecalciferol in the complex of treatment.

Material and research methods. The material of the study is 120 patients with different forms of drug resistance of tuberculosis (MDR-TB and XDR-TB), who were treated with different chemotherapy regimens. Research methods: clinical examination; laboratory molecular genetic methods; X-ray, bronchoscopic examination and ECG.

The results obtained and their novelty: Of the three analyzed treatment regimens, the shortest regimen for the treatment of patients with MDR-TB (70%) is the most effective: our use of Cholecalciferol in the chemotherapy complex increased the efficiency to 90%. The effectiveness of the treatment of MDR-TB patients with an individual treatment regimen in our cohort was 60%: our use of Cholecalciferol in the chemotherapy complex also increased the effectiveness to 90%. The effectiveness of the treatment of XDR-TB patients with an individual treatment regimen in our cohort was 45%: our use of Cholecalciferol in the chemotherapy complex increased the effectiveness to 70%. These results were obtained for the first time, for which a patent for the invention was received.

Recommendations for use: Based on the data obtained, it is recommended that all DR-TB patients with vitamin D deficiency include Cholecalciferol 300 thousand units in the complex of the above treatment regimens. intramuscularly weekly until reference values are reached (on average, only up to 6 times). In the future, by taking the drug Cholecalciferol (Devitin, in capsules of 50 thousand units twice a month) to the studied subgroup of patients, its reference blood levels are maintained.

Scope: phthisiology.