

Государственное учреждение «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

УДК: 616-002.5:616.38 (575.3)

*на правах рукописи*

**МАХМУДОВА ПАРВИНА УЛЬМАСОВНА**

**Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Таджикистан**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям  
14.02.03 - Общественное здоровье и здравоохранение  
14.01.16 – Фтизиатрия

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Муминзода Б. Г.**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бобоходжаев О.И.**

**Душанбе – 2022**

## Оглавление

	Стр.
<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>6</b>
<b>Общая характеристика работы.....</b>	<b>10</b>
<b>Глава 1. Эпидемиологическая ситуация туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в различных регионах мира (обзор литературы).....</b>	<b>18</b>
1.1. Эпидемиологическая ситуация по множественно лекарственно - устойчивым формам туберкулеза в мире.....	18
1.2. Причины возникновения мутаций и влияние противотуберкулезных препаратов на преобразование лекарственно-чувствительной формы микобактерий туберкулеза в лекарственно-устойчивую форму.....	26
1.2.1. Виды резистентности микобактерий туберкулеза.....	30
1.3. Эффективность внедрения новых методов диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.....	32
1.3.1. Внедрения новых режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью .....	34
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>43</b>
2.1. Клиническая характеристика больных.....	43
2.2. Критерии отбора пациентов для включения в укороченный режим лечения (КРЛ).....	47
2.3. Эффективность внедрения новых методов диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.....	57
2.4. Контроль эффективности лечения.....	58
<b>Глава 3. Распространенность и эффективность выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.....</b>	<b>63</b>
3.1. Распространенность туберкулеза с множественной	

лекарственной устойчивостью в Республике Таджикистан.....	63
3.2. Особенности клинической структуры туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью .....	65
<b>Глава 4. Влияние медико-социальных факторов на формирование туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и эффективность лечения больных с разными режимами химиотерапии.....</b>	<b>74</b>
4.1. Влияние медико-социальных факторов на формирование туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью .....	74
4.2. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с использованием различных режимов химиотерапии.....	84
<b>Глава 5. Разработка комплекса профилактических мероприятий по снижению случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди населения и повышению эффективности их лечения.....</b>	<b>98</b>
<b>Глава 6. Обсуждение результатов по раннему выявлению туберкулеза с множественной лекарственной-устойчивостью среди населения и пути улучшения эпидемиологических мероприятий.....</b>	<b>105</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>117</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов.....</b>	<b>119</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>121</b>
<b>Список публикации по теме диссертации.....</b>	<b>140</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>143</b>

## Список сокращений и условных обозначений

АРТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДОТС (DOTS)	Стратегия лечения под непосредственным контролем
ИПВР	Инъекционные препараты второго ряда
КЗС	Комитет зелёного света
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
ЛУ	Лекарственная устойчивость
МБТ	Микобактерии туберкулёза
МЛУ ТБ	Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью
НКЛ	Непосредственно контролируемое лечение
НР	Нежелательные реакции
НРЛ	Национальная референс-лаборатория
НТП	Национальная противотуберкулёзная программа
ПВР	Противотуберкулёзные препараты второго ряда
ПМСП	Первичная медико-социальная помощь
ППР	Противотуберкулёзные препараты первого ряда
ПТП	Противотуберкулёзные препараты
РТ	Республика Таджикистан
РУ	Устойчивость к рифампицину
СПИД	Синдром приобретённого иммунодефицита
ТБ	Туберкулёз
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
ФХ	Фторхинолоны
ЦВКК	Центральная врачебно-консультативная комиссия
ШЛУ ТБ	Туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью

## **Аббревиатура и наименование противотуберкулёзных препаратов:**

Am	Амикацин
Amx/Cl	Амоксициллин/клавуланат
Bdq	Бедаквилин
Cfz	Клофазимин
Cm	Капреомицин
Cs	Циклосерин
E	Этамбутол
H	Изониазид
Km	Канамицин
Lfx	Левофлоксацин
Lzd	Линезолид
Mfx	Моксифлоксацин
Pto	Протионамид
R	Рифампицин
Z	Пиразинамид

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Туберкулёз (ТБ) в настоящее время представляет собой глобальную угрозу обществу. Согласно последним официальным данным Европейского регионального Бюро ВОЗ, 1/3 населения планеты (2 млрд.) инфицировано ТБ. Ежегодно заболевают 9-10 млн. человек (новые случаи) и около 1.6 млн. умерли в 2017 году [122,144,147].

На 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения принята Глобальная стратегия и определены цели в области профилактики, лечения и борьбы с ТБ после 2015 года. Ближайшие цели к 2025 г.: снижение смертности на 75% (по сравнению с 2015 г.), заболеваемости – на 50% (менее 55 на 100 тыс. населения) [63, 65, 73, 119].

По оценкам ВОЗ, в 2017 году в Европейском регионе, было зарегистрировано 275 000 новых случаев и 24 000 смертей от ТБ, большинство из них пришлось на страны Восточной и Центральной Европы: это 18 приоритетных стран (Азербайджан, Армения, Беларусь, Болгария, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Молдова, Румыния, Российская Федерация, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина и Эстония), в которых приходится 85% бремени ТБ и 99% бремени ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В Европейском регионе ВОЗ находятся 9 из 27 стран с наибольшим бременем МЛУ-ТБ в мире (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Украина и Узбекистан [63, 116, 119, 122, 124, 143]).

МЛУ ТБ – одна из основных движущих сил развития эпидемии ТБ в Европе, наряду с ВИЧ, социальными факторами и факторами риска инфицирования ТБ, а также ограниченным потенциалом систем здравоохранения. Как видно из приведенных данных, Таджикистан входит в число стран с высоким бременем ТБ, и его лекарственно-устойчивых форм [11, 71,123].

В начале XX-го века абсолютно все случаи ТБ не поддавались ни одному из имевшихся видов лечения. Использовалось санаторное лечение, включавшее покой, свежий воздух и усиленное питание, однако более 60% выписанных больных умирали от ТБ в течение первых 6 лет [20, 28, 32, 116].

Открытие противотуберкулёзных препаратов (ПТП) ознаменовало новую эру в условиях ТБ, позволив значительно повысить эффективность лечения этого заболевания. Успехи антибактериальной терапии больных ТБ были ошеломляющими, обреченные больные быстро выздоравливали, и к началу 60-х годов к ТБ стали относиться как к второстепенному заболеванию [8, 14, 20, 72, 136, 152].

Первые сигналы о неблагополучии появились в конце 60-х годов, когда в американских журналах были опубликованы сведения о лекарственной устойчивости микобактерий ТБ. Тогда эта устойчивость не превышала 3,5% и не вызывала большой тревоги [29, 120]. Лишь через 15-20 лет во многих регионах мира стал регистрироваться рост заболеваемости с ЛУ, а более 20% выделяемых штаммов МБТ оказались устойчивыми к одному или нескольким ПТП [3, 15, 25, 58].

МЛУ-ТБ, который определяется, как устойчивый к не менее двум наиболее сильнодействующим препаратам изониазиду и рифампицину стал очень важной проблемой. Появились ЛУ ТБ не только к основным ПТП, но и к резервным, что является показателем неэффективности лечения ТБ и основной причиной смерти в ряде стран [7, 39, 42, 58].

Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* возникает в результате селекции естественных хромосомных мутаций [135, 138]. Механизмом, запускающим данную селекцию, является неадекватная химиотерапия, проводимая из-за неправильной лечебной тактики, низкого качества фармацевтических препаратов, нарушения пациентом режима лечения или сочетания нескольких из вышеуказанных причин [5, 135, 149, 154].

Основными факторами роста лекарственно устойчивого ТБ являются результаты нескольких взаимодействующих факторов - недостаточное

количество ПТП, несоблюдение схемы лечения, неудачное лечение ТБ, отсутствие контролируемого лечения, ограничение или прерывание приема ПТП, плохая их биологическая усвояемость и др. [3, 19, 36, 44, 69, 70, 74, 85].

МЛУ ТБ не поддается стандартному шестимесячному лечению ПТП первого ряда (ППР), успешно применяемыми при обычной форме ТБ. Для лечения МЛУ-ТБ требуются ПТП второго ряда (ПВР), которые имеют больше побочных эффектов, и, кроме того, во много раз более дорогостоящи. Лечение больных с МЛУ-ТБ этими препаратами продолжается от 1,5 года до двух лет и более [66, 76, 79, 86, 94]. Если для лечения одного больного с обычной формой ТБ необходимо примерно от 50 до 100 долларов США, то для лечения больного с МЛУ-ТБ - в сотни и более раз выше [31, 43, 48, 59, 67, 86, ].

Актуальность изучения данной проблемы, в том числе в Республике Таджикистан, объясняется сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, распространённости, смертности, особенностей клинического течения и эффективности лечения МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, как среди взрослого, так и среди детского населения [191].

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Республика Таджикистан, как мы отмечали выше, относится к одной из 27 стран мира, где борьба с МЛУ-ТБ является одной из приоритетных задач. Большим достижением в республике является бесплатное противотуберкулёзное лечение, которое стало возможным, благодаря поддержке Правительства Республики Таджикистан, Министерства здравоохранения и социальной защиты населения, грантовых средств (Глобальный фонд по борьбе со СПИД, ТБ и малярией) и активного партнерства с рядом международных организаций, работающих в стране [10, 30, 70, 120, 123]. Однако несмотря на острую социальную обусловленность МЛУ-ТБ ТБ, сравнительное изучение распространённости, диагностики, эффективности методов лечения больных с МЛУ ТБ, до настоящего времени, в Республике Таджикистан не проводилось.

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.** Научная работа связана с реализацией постановления Правительства



Республики Таджикистан «О Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на 2010 – 2020гг.» от 02.08.2010 г., №368, Национального стратегического плана защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на период 2015-2020 годы, утвержденной протоколом Национального координационного комитета от 18 июля 2014 года №27, а также Национальной программе защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы", утвержденной Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, №49, одним из существенных направлений, которой является повышение качества диагностики и эффективности лечения, множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза.

## **Общая характеристика работы**

**Цель исследования.** Разработать научно-обоснованный комплекс профилактических мероприятий по снижению бремени МЛУ ТБ в Республике Таджикистан.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить распространённость МЛУ ТБ у больных с ТБ лёгких по Республике Таджикистан за 2014–2018 годы.
2. Провести сравнительный анализ эффективности лечения МЛУ ТБ разными режимами химиотерапии в когорте больных ТБ лёгких за 2014-2018 годы в Республике Таджикистан.
3. Изучить влияние медико-социальных факторов на формирование множественно-лекарственных форм туберкулеза.
4. Разработать научно-обоснованный комплекс профилактических мероприятий по снижению случаев МЛУ ТБ среди населения республики и повышению эффективности их лечения.

**Объект исследования.** Объектом исследования стали больные с МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан. Под нашим наблюдением находилось всего 685 больных с МЛУ ТБ, из них, в соответствии с критериями включения, были отобраны 402 больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

Для проведения научного исследования по изучению эффективности лечения, больные с МЛУ-ТБ были распределены на 2 группы. Первая группа, основная, включала 134 пациента, принимавших лечение по короткому курсу лечения МЛУ ТБ (9-12 месяцев). Вторая группа, группа сравнения, состояла из 268 пациентов с МЛУ ТБ, которые лечились стандартной схемой лечения МЛУ ТБ в течении не менее 20 месяцев.

**Предметом исследования** было изучение распространённости и эффективности лечения больных с туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулёза разными режимами лечения, а также разработка комплекса профилактических мероприятий по снижению бремени МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан.

**Научная новизна исследований.** Впервые в Республике Таджикистан изучены распространённость, сравнительная эффективность разных методов диагностики и лечения больных с МЛУ ТБ у больных с ТБ лёгких. Выявлены проблемы раннего выявления, своевременной диагностики и раннего охвата лечением и влияние медико-социальных факторов на распространённость МЛУ ТБ в Республике Таджикистан.

Установлено, что основным фактором роста распространённости лекарственно устойчивых форм ТБ, являются результаты нескольких взаимодействующих факторов - несоблюдение схемы лечения, неудачное лечение ТБ, отсутствие контролируемого лечения, ограничение или прерывание приема противотуберкулёзных препаратов, плохая их биологическая усвояемость, неадекватные схемы лечения, связанные с перерывами в поставках препаратов, отсутствием полного перечня противотуберкулёзных препаратов, единого стандарта лечения, а также низкий социально-экономический статус больного. Всё это привело к значительному увеличению «резервуара» постепенной мутации МБТ и способствовало росту числа больных с МЛУ-ТБ, последовательно ухудшало эпидемиологическую ситуацию.

Особенно важно отметить несоблюдение непосредственно контролируемого лечения (DOT) со стороны медицинских работников ПМСП, что естественно не могло не отразиться на увеличении бремени МЛУ ТБ.

Определено, что показатель распространённости МЛУ ТБ в 2014 году составлял 10,8 случаев на 100 тысяч населения, который снизился в 2016 г. до 8,1 случаев на 100 тысяч населения, а в дальнейшем отмечается постепенный рост показателя и в 2017-2018 годы данный показатель составил 8,9-10,2 случаев на 100 тысяч населения, соответственно.

Установлено, что распространённость микобактерий туберкулёза, происходит в результате не соблюдения больными, выделяющими микобактерии ТБ, инфекционного контроля, в результате, заражается в первую очередь контактные с больным лица (до 75-80%).

Изучено влияние медико-социальных факторов на формирование МЛУ ТБ среди 402 пациентов с МЛУ ТБ методом анкетирования. Изучено и проанализировано распределение респондентов в зависимости от уровня образования, роста показателя заболеваемости по возрастно-половой структуре (страдают туберкулёзом молодые, трудоспособные люди), в половом аспекте (разница между мужчинами и женщинами не велика, хотя и незначительно превалирует ТБ у мужчин) и по социальному положению (среди заболевших преобладали безработные). Исследование обеспеченностью жильем выявило более высокий уровень заболеваемости (63,9%) при проживании в стесненных условиях (в одном доме или хозяйстве несколько семей), что увеличивает число контактов, а следовательно и заболеваемость ТБ. Анализ материальной обеспеченности пациентов указал на сравнительно большее количество респондентов с низким прожиточным минимумом, имеющих более 3-х иждивенцев в семье болеют чаще.

В группе по оказанию качества предоставляемой медицинской помощи было отмечено, что наиболее часто больные выявляются в лечебных учреждениях с удовлетворительным качеством обслуживания.

Изучены сроки длительности диагностирования МЛУ ТБ – этот показатель не превышал одного месяца. В клинической структуре туберкулёза преобладает инфильтративная форма, но следует отметить, что улучшилась диагностика малых форм туберкулёза легких. Анализированы и сопутствующие заболевания - под угрозой заболевания наиболее часто находятся пациенты с сахарным диабетом и ВИЧ инфекцией.

Определено, что эффективность лечения МЛУ ТБ больных с разными режимами химиотерапии дают более высокий процент конверсии мазка и приводят к закрытию полостей распада (в первой группе -85,8%, показатель второй группы также считается неплохим - 66,8%).

Разработан новый алгоритм лечения МЛУ ТБ и комплекса профилактических мероприятий по снижению случаев МЛУ ТБ среди населения и повышению эффективности их лечения.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость работы.**

Полученные сведения официальной статистики в сопоставлении с полученными собственными результатами по изучению распространенности, сравнительной эффективности разных методов диагностики и лечения больных с МЛУ ТБ у больных с ТБ лёгких легли в основу разработки Национального стратегического плана по профилактике и контролю над ТБ в Республике Таджикистан на период 2015-2020гг. и были приняты во внимание при разработке нового Руководства по управлению за МЛУ ТБ в РТ .

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Эпидемическая ситуация по лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан сводится к прогрессирующей тенденции усиления её распространения.
2. За период длительностью в 7 лет, при сравнении динамики за 2011 г. и 2017 г., бремя МЛУ ТБ в Таджикистане среди новых случаев заболевания ТБ возросло с 12,5 % до 19,9 % и среди ранее пролеченных случаев ТБ - снизилось с 53,6 % до 41,1 %.
3. Ухудшение эпидемиологической ситуации по МЛУ ТБ в Таджикистане связано с недостаточным кадровым потенциалом, недостаточным уровнем соблюдения мер инфекционного контроля, несвоевременное обследование контактных лиц с больным туберкулёзом, влиянием ряда медико-социальных факторов на формирование МЛУ-ТБ и логистикой управления противотуберкулёзной программой.
4. Эффективность укороченного режима химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ статистически достоверно выше персонифицированных (эмпирических) режимов и составляет 85,8% перед 66,8%.

**Степень достоверности результатов.** Методологической основой выполненной работы явилась реализация Национального стратегического плана защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на период 2015-2020 годы, утверждённого на заседании Национальным координационным комитетом, протокол №27 от 18.07.2014 года, а также Национального

стратегического плана защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на период 2020-2025 годы.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием персонального компьютера IBM PC с помощью приложения Microsoft Excel 2007. Расчет ошибки выборочной средней величины проводили с учетом отклонения совокупности выборочной — «n» от совокупности генеральной — «р», с использованием коэффициента Стьюдента — «t». Достоверность различий учитывалась при «р» меньше 0,05.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**  
Диссертационная работа соответствует паспортам Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Республики Таджикистан по специальностям 14.02.03 - Общественное здоровье и здравоохранение и 14.01.16 – Фтизиатрия.

По специальности 14.02.03 - Общественное здоровье и здравоохранение касательно следующих подпунктов раздела 3 Области исследований:

3. Комплексное воздействие социальных, экономических, биологических, экологических и медицинских факторов на здоровье населения, разработка мер профилактики и путей снижения неблагоприятных эффектов;

4. Состояние здоровья населения и тенденции его изменения, исследование демографических процессов, заболеваемости, физического развития, воздействия социальных, демографических факторов и факторов внешней среды на здоровье населения, его отдельных групп;

5. Организация медицинской помощи населению, разработка новых организационных моделей и технологий профилактики, оказания медицинской помощи и реабилитации населения; оценка качества внебольничной и стационарной медицинской помощи. Обоснование путей развития и реформирования системы здравоохранения, организация специализированной медицинской помощи;

8. Исследование закономерностей развития системы профилактики, разработка методологии оценки эффективности профилактических программ.

По специальности 14.01.16 – Фтизиатрия касательно следующих пунктов раздела Область исследований:

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.

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.

3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

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, туберкулинодиагностика, 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 автора в исследовании.** Автором проведен научный обзор 160 литературных источников, выполнен в полном объеме, отбор 402 больных с легочной формой МЛУ-ТБ в разные режимы лечения согласно критериям. Тематические больные собраны самостоятельно, проведены анализ данных официальной статистики в сопоставлении с полученными результатами по изучению распространенности, эффективности методов диагностики и лечения больных с МЛУ-ТБ лёгких. Все 402 пациента с легочной формой МЛУ-ТБ когорты 2014-2018 гг., находились под личным наблюдением автора за которыми, начиная с этапа верификации диагноза, определения разных режимов лечения, мониторинга лечения, нежелательных реакций и определения их исходов в сравнительном аспекте проводилось клинико-лабораторное и рентгенологическое наблюдение. Проведено формирование базы данных и ее статистический анализ, самостоятельно разработан алгоритм лечения МЛУ форм ТБ. Основной и решающий объем работы выполнен самостоятельно и содержит ряд новшеств, которые свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в науку.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XXI, XXII и XXIII научно-практических конференциях ИПОСЗ РТ (Душанбе 2015, 2016 гг.), на научно-практических конференциях с международным участием (г. Алматы 2016г., г. Бишкек -2019 г.) на международной конференции молодых ученых Российской Федерации (г. Москве. 2018), на заседании Ученого совета Таджикского НИИ профилактической медицины.

Разработан новый алгоритм лечения МЛУ ТБ и комплекс профилактических мероприятий по снижению случаев МЛУ-ТБ среди населения и повышению эффективности их лечения.

Выявлены основные причины роста и распространённости МЛУ ТБ. Определение факторов риска МЛУ ТБ будет способствовать разработке мероприятий по профилактике заболевания, выбора соответствующего режима



лечения с использованием новых ПТП, в том числе укороченных схем лечения, эффективному мониторингу лечения и определения исходов химиотерапии МЛУ-ТБ, а также предупредить действие нежелательных явлений, что позволит в будущем, проведение целевых программ профилактики, как на уровне противотуберкулёзной службы, так и на уровне первичного звена здравоохранения в регионах и по всей республике.

Разработаны и внедрены в клиническую практику противотуберкулёзных учреждениях и в учреждений ПМСП республики учебно-методическое Руководство по менеджменту лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Таджикистан. Новые методы ведения и диспансерного наблюдения за нежелательными явлениями противотуберкулёзных препаратов у больных с МЛУ формой ТБ.

Результаты настоящего исследования легли в основу пересмотра диагностического алгоритма по МЛУ-ТБ, порядка сортировки (триаж) больных при определении краткосрочных и индивидуальных режимов лечения с использованием новых ПТП, в том числе укороченных режимов лечения, мониторинга лечения и определения исходов химиотерапии МЛУ-ТБ.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 2 руководства и 12 статей в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

#### **Структура и объем диссертации.**

Материалы диссертации изложены на 145 страницах, включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, список литературы, перечень опубликованных работ по диссертации и приложения. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками. Библиографический указатель состоит из 160 источников, из них 93 на русском и 67 на иностранных языках.

# **Глава 1. Эпидемиологическая ситуация туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в различных регионах мира (обзор литературы)**

## **1.1. Эпидемиологическая ситуация по множественно лекарственно - устойчивым формам туберкулеза в мире**

Туберкулёз в связи с распространением лекарственно устойчивости микобактерии (ЛУ МБТ), является одним из основных социально опасных заболеваний во всем мире [17, 48].

По данным ВОЗ за последние годы серьёзную угрозу с эпидемией туберкулёза, представляет рост МЛУ и рост заболеваемости туберкулёзом в уголовно-исправительных учреждениях, который, становится основной проблемой в системе общественного здравоохранения и главным препятствием для контроля за распространением ТБ [17, 56, 83].

Время туберкулеза по всему миру распределено по-разному в зависимости от стран и регионов. Так, на долю стран Юго-Восточной Азии приходится около 26% от общего числа новых случаев туберкулеза по всему миру, на долю стран Африканского континента приходится 46% случаев, на долю западных регионов Тихого океана приходится 15% случаев, на долю стран Восточного Средиземноморья приходится 7% случаев, а на долю стран Европы и Американского континента приходится по 3% случаев. Наибольшая частота встречаемости туберкулеза среди всех стран мира отмечается в Индии, где показатель бремени данного заболевания составляет 27% случаев, далее следуют Индонезия и Китай, где этот показатель составляет по 9-10% случаев, по 4-5% случаев ТБ приходится на долю Нигерии, Пакистана и Южной Африки. Стоит отметить, что на указанные страны приходится свыше 60% всех случаев. В странах Европы по данным ВОЗ показатели туберкулеза характеризуются широкими колебаниями, составляя от 1 до 200 и выше случаев на 100 тыс. жителей [18, 65, 67, 95, 118, 120].

Всемирной организацией здравоохранения определены 27 стран, где бремя МЛУ-ТБ имеет наиболее высокие показатели. Данные страны относятся к числу приоритетных в плане необходимости повышения качества диагностики и тактики ведения больных с МЛУ-ТБ. По результатам проведенных исследований в этих странах наблюдается до 85% случаев от общего числа встречаемости МЛУ-ТБ по всему миру. Чаще всего МЛУ-ТБ встречается в Индии и Китае, где, согласно данным ВОЗ, этот показатель составляет 45% случаев, то есть данной формой ТБ страдают почти 200.000 человек. На третьем месте по общему количеству больных с МЛУ-ТБ находится Россия, на долю которой приходится 8,6% случаев в общей структуре заболеваемости МЛУ-ТБ по всему миру. Является очевидным, что данные показатели обусловлены не только высокой частотой встречаемости МЛУ-ТБ, но и общим количеством проживающих в этих странах людей [31, 45, 65, 91, 97].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее десятилетие, ТБ всё ещё остаётся актуальной проблемой общественного здравоохранения для многих стран мира. Хотя на Европейский регион приходится менее 4% от всего глобального бремени ТБ, распространённость МЛУ-ТБ здесь более чем вдвое выше, чем в любом другом регионе ВОЗ – в Европе сосредоточены 25% всех случаев МЛУ формы туберкулеза в мире [142, 148].

Таким образом, по оценке ВОЗ, свыше 60% случаев от общего числа заболеваемости ТБ по всему миру приходятся на шесть крупно населённых стран - Нигерия, Пакистан и Южная Африка, Индия, Индонезия и Китай, а в странах Европейского региона ВОЗ частота встречаемости МЛУ формы туберкулеза в расчете на 100 тысяч жителей составляет свыше 200.

Бремя ТБ в России также остается высоким, ежегодно здесь выявляется свыше 100 тысяч новых случаев, а расчетное количество пациентов с МЛУ формой туберкулеза и с резистентностью к рифампицину составляет около 60 тысяч [16, 28, 33, 54, 61].

Несмотря на то, что в Российской Федерации показатели заболеваемости ТБ и смертности от него ежегодно снижаются [4, 55, 88], страна входит в число стран мира с высоким бременем ТБ, вызванного штаммами МБТ с лекарственной устойчивостью [28]. В 2015 году общее количество зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ составила 37357, тогда как в 2012 году этот показатель составлял 34832. [17, 56]. От общего числа новых случаев ТБ с бактериовыделением частота обнаружения МЛУ формы туберкулеза в 2012 году составила 16,3%, в 2013 г. – 17,4%, в 2014 г. – 20,4%, а среди больных, ранее получавших лечение в 2012 г. – 37,5%, в 2013 г. – 40,0%, в 2014 г. – 43,9% [12, 19, 23, 32, 68, 76].

Согласно оценке ВОЗ в Российской Федерации на долю МЛУ-ТБ приходится 12-20% случаев от общего числа вновь выявленных больных ТБ и 38-47% случаев у больных с повторной терапией туберкулеза [42, 65]. Также к странам с высокими показателями частоты встречаемости МЛУ формы туберкулеза среди всех новых случаев заболевания относятся Азербайджан (22,3% случаев) и Молдова (19,4% случаев), а к странам с высокими показателями встречаемости МЛУ-ТБ среди больных с повторной терапией заболевания относятся Ливан (62,5% случаев), Республика Таджикистан (61,6% случаев), Республика Казахстан (56,4% случаев), Азербайджан (55,8% случаев), Молдова (50,8% случаев) и Греция (50% случаев) [9, 19, 28,40,44, 49].

По данным множественных исследований по всему миру, в 2015 году МЛУ форма туберкулеза была диагностирована в среднем в 3,9% случаев среди больных с первичной терапией туберкулеза и в 21,0% случаев среди больных с повторной терапией заболевания, причем эти цифры сохраняются на данном уровне на протяжении нескольких последних лет. По оценке экспертов, если бы у всех пациентов с ТБ, обнаруженным в 2015 году, выполнялись анализы на наличие резистентности к противотуберкулезным препаратам, то могло быть обнаружено до 340 тысяч случаев МЛУ формы туберкулеза, при этом на долю таких стран, как Индия, Россия и Китай приходилось бы 45% случаев. Расчетное количество случаев МЛУ-ТБ на долю европейских стран составляет

21% от общего числа больных с МЛУ формой туберкулеза по всему миру [145]. Таким образом, МЛУ-ТБ является одной из наиболее актуальных проблем в мире, для решения которой необходимы дополнительные инвестиции, которые позволят разработать и внедрить в клинических учреждениях новые способы молекулярной диагностики, а также обеспечить их необходимыми лекарственными средствами для проведения полноценного курса лечения. Это, в свою очередь, также позволит предупредить и остановить дальнейшее распространение МЛУ формы туберкулеза и уменьшить в дальнейшем финансовые затраты [114, 124, 137, 145, 147].

В Республике Беларусь также отмечается особо неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ [40, 67]. Так, в 2010 г. в Беларуси наблюдалась сложная ситуация по причине МЛУ/ШЛУ ТБ, при этом частота случаев МЛУ-ТБ составляла 32,7% от общего числа вновь выявленных больных и 76,6% случаев от общего числа пациентов с ранее проводимой терапией, а частота случаев ШЛУ-ТБ составляла 1,7% от общего числа впервые обнаруженных больных с ТБ и 16,5% случаев от общего числа пациентов с ранее проводимой терапией. Частота случаев МЛУ формы туберкулеза у больных с ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией была значительно выше как среди вновь выявленных больных (51,1% случаев), так и среди пациентов с ранее проводимой терапией (100% случаев). Число случаев с эффективным лечением больных с МЛУ-ТБ была невысокой, а уровень смертности оказался значительно повышенным [73, 74, 75, 79]. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. показатель МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 37,0%, а среди ранее проходивших лечение - 69%. Из пациентов, которым в 2012 году был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, 54% были успешно пролечены [27, 19, 74,75].

В Архангельской области РФ, начиная с 2006 г., общая численность больных с МЛУ формой туберкулеза, получавших соответствующую терапию, постоянно снижалась с 536 больных в 2006 году до 250 больных в 2014 году. Общая численность вновь выявленных больных с МЛУ формой туберкулеза также имела тенденцию к снижению, в 2015 году было зарегистрировано 208

случаев, а в 2018 году - 115 случаев. Показатели успешного лечения в данной области, удалось повысить до 81% у больных ЛЧ ТБ и 68% у больных МЛУ-ТБ [32, 33, 68, 80, 89, 91].

В Воронежской области РФ показатель распространенности МЛУ-ТБ за последние 5 лет удвоился с 14,9 случаев на 100.000 жителей данного региона в 2009 году до 27,5 случаев в 2015 году. Согласно результатам проведенных когортных исследований, частота случаев МЛУ-ТБ также возросла в 2 раза как среди вновь выявленных больных (в 2009 году было зарегистрировано 14,6% случаев, а в 2014 году - 30,0% случаев), так и среди пациентов с повторным лечением (в 2009 году было зарегистрировано 26,4% случаев, а в 2014 году - 57,1% случаев) [44, 54, 68, 93].

По данным В. А. Аксёновой и соавт. (2018) установлено, что первостепенная роль в развитии МЛУ МБТ у ребенка, принадлежит очагу с проживанием больного, выделяющего устойчивые МБТ, поскольку более половины детей с МЛУ МБТ имели в анамнезе контакт с больным с установленной МЛУ возбудителя [1, 12, 22, 41,51].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по МЛУ-ТБ в Российской Федерации также остается напряженной. Число случаев МЛУ формы туберкулеза и их доля у пациентов с легочной формой заболевания имеет тенденцию к увеличению - 12-20% случаев МЛУ-ТБ среди вновь выявленных больных и 38-47% случаев среди пациентов с рецидивами.

Азербайджан входит в список 18 государств Европейского региона ВОЗ с повышенной частотой встречаемости ТБ и в список 27 государств мира с повышенной частотой встречаемости МЛУ формы туберкулеза. Так, в 2013 г. МЛУ-ТБ среди выявленных больных был диагностирован в 72 случаях (13%), а среди больных с рецидивом заболевания в 66 случаях (28%); причем в 38% случаях среди вновь выявленных больных и в 46% случаях среди больных с рецидивом заболевания был обнаружен ШЛУ-ТБ либо наблюдались проявления ШЛУ-ТБ [49]. В Азербайджанской Республике за 2012-2013 гг. несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по ТБ, бремя МЛУ-ТБ

остаётся высоким, при этом данная формы заболевания была диагностирована в 13% среди вновь выявленных случаев ТБ и в 28% среди больных с рецидивом заболевания [49].

Латвия, где проживает около 2 млн человек, также относится к странам, где частота встречаемости МЛУ формы туберкулеза является высокой. Так, в 2013 году МЛУ форма туберкулеза была установлена в 8,8% случаев у вновь выявленных пациентов и в 26% случаев у больных с рецидивом заболевания [88]. В 2014 г. всего было выявлено 637 новых случаев ТБ и 124 пациента с рецидивом заболевания, из которых у 63 больных была диагностирована МЛУ форма туберкулеза, а у 16% - ШЛУ форма туберкулеза. Период до установления диагноза МЛУ-ТБ в случае проведения анализа на жидких питательных средах в среднем составляет 23 суток, а при проведении анализа на плотных средах этот период достигает 68 суток [46, 68, 88,119, 121].

В Грузии ЛУ к ПТП также является существенным препятствием для осуществления эффективного контроля над эпидемией ТБ. В 2013 г. в этой стране МЛУ форма туберкулеза была установлена в 11% случаев среди вновь выявленных больных и в 38% случаев среди пациентов с рецидивом заболевания. В 2017 году уровень эффективности проводимой терапии больных с МЛУ форма туберкулеза составил 67% случаев [47, 113,118].

К числу стран с высоким уровнем ТБ и МЛУ-ТБ относится и Молдова. Так, в 2014 году частота случаев обнаружения МЛУ формы туберкулеза среди вновь выявленных больных с ТБ составила 24%, а среди больных с проводимой ранее терапией этот показатель составил 64% случаев, что оказалось значительно выше таковых показателей, зарегистрированных в 2006 году, когда данные показатели составляли 19% и 51% случаев, соответственно. Увеличение частоты встречаемости МЛУ формы туберкулеза сопровождается ростом числа случаев безуспешной терапии данного заболевания и уровня летального исхода. Рост показателей встречаемости МЛУ-ТБ обусловлено слабой приверженностью больных к назначенной терапии, наличием у пациентов коинфекции (ВИЧ-инфекции), отсутствием лекарственных средств,

неоптимальным проведением терапии, что отражается на переходе заболевания в МЛУ форму и внутригоспитальное распространение ТБ [120, 123, 129, 136, 146,].

В Сербии, за последние 5-6 лет наблюдается стабилизация ситуации с МЛУ формой туберкулеза. Показатель заболеваемости ТБ сократился с 37 на 100 тысяч населения в 2003 году до 17 на 100,000 населения в 2013 году. До 2011 года уровень эффективности терапии больных с ЛУ-ТБ составлял 85% случаев. В 2012 году данный показатель среди вновь диагностированных случаев составил 82%, при этом наблюдалось увеличение и показателей смертности по причине старения жителей страны. Терапия больных с МЛУ формой туберкулеза началась в 2009 году при финансовой поддержке Глобального фонда, при этом в течение первых двух лет терапия проводилась в основном у пациентов с хроническими и запущенными формами МЛУ туберкулеза. Хотя уровень смертности во время проведения терапии продолжал оставаться высоким, в 2009 г. у многих пациентов (60%) лечение было результативным; наблюдалась тенденция к увеличению уровня эффективности от проводимой терапии (в 2010 году терапия была эффективной в 71% случаев, а в 2011 году - в 76% случаев). Общая численность вновь выявленных больных с МЛУ формой туберкулеза составила 10 случаев, также наблюдалось и снижение уровня смертности у данной категории пациентов [77, 88, 90, 125, 126, 136].

Рост числа случаев МЛУ-ТБ является также серьезной проблемой, препятствующей ликвидации ТБ в Украине, где наблюдается повышенный уровень заболеваемости МЛУ-ТБ, данная форма заболевания среди вновь диагностированных больных составляет 14% случаев [18, 22, 28, 30, 33, 77, 81].

Таким образом, распространенность МЛУ ТБ в странах СНГ остаётся на высоких уровнях.

По данным ВОЗ все страны Центральной Азии входят в общий список 18 государств Европейского региона ВОЗ, где проблема туберкулеза



характеризуется повышенным приоритетом, и относится к числу 27 государств мира с повышенным бременем МЛУ формы туберкулеза [2, 9,11, 57, 102].

Согласно оценке Европейского бюро ВОЗ, в Кыргызстане в 2009 году частота встречаемости туберкулеза составила 132,7 на 100 тысяч жителей страны, а уровень смертности - 8,2; частота встречаемости МЛУ формы туберкулеза среди вновь выявленных больных с ТБ составляет 26% случаев, а среди пациентов с проводимой ранее терапией – 55% случаев. Доля ЛУ ТБ в Кыргызской республике, увеличилась среди впервые выявленных больных с 13,3 до 25,2 %, среди ранее леченных и с 47,7 до 60,0 % за период 2011 г. по 2016 г. Показатель успешности лечения остается достаточно низким с 42,6% в 2009 году до 62,7% в 2017 году, при этом число пациентов, выбывших из дальнейшего контроля сократилась с 33,8% в 2009 году до 16,4% в 2017 году [2, 57, 70, 82, 89].

Рост числа случаев МЛУ-ТБ в Республике Казахстан является также серьезной проблемой, препятствующей ликвидации ТБ в стране, где наблюдается также довольно высокий уровень заболеваемости МЛУ-ТБ. В течение с 2014 по 2018 годы частота встречаемости МЛУ формы туберкулеза среди вновь обнаруженных больных с ТБ составила в среднем 12,3% случаев, а среди больных с рецидивами заболевания данный показатель составил 57,7% случаев [2, 11, 40, 57, 102].

Республика Таджикистан также имеет высокое бремя ТБ и показатель выявления случаев в 2012 году составлял лишь на уровне 47%. Несомненно, этот факт отразился на высоком бремени МЛУ-ТБ. По данным последнего Национального исследования лекарственной устойчивости в Таджикистане 2016-2017гг. удельный вес МЛУ-ТБ среди новых случаев ТБ составил 19,9%, в сравнении с исследованием 2011г. (13%), а среди повторных больных 41,4%, по сравнению с исследованием 2011г. (54%) [10, 11, 37, 70, 71, 107].

Таким образом, проблема распространенности МЛУ ТБ в странах Центральной Азии остаётся приоритетной и требует безотлагательных решений и мер для стабилизации эпидемиологической ситуации в странах ЦАР в целом.

## **1.2. Причины возникновения мутаций и влияние противотуберкулезных препаратов на преобразование лекарственно-чувствительной формы микобактерий туберкулеза в лекарственно-устойчивую форму**

Решение проблемы развития ЛУ МБТ является одним из наиболее актуальных для современной фтизиатрической науки [33, 90, 99]. Развитие резистентности к противотуберкулезным средствам может формироваться на двух уровнях: на уровне микобактерии туберкулеза и на клеточном уровне зараженного человека. На сегодняшний день активно исследуются основные механизмы и причины формирования устойчивости со стороны возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным средствам [53, 54, 63], но при этом остаются малоизученными механизмы формирования резистентности со стороны соматических клеток к данным лекарственным средствам [30, 34, 101].

Благодаря исследованию молекулярного строения микобактерии туберкулеза удалось изучить основные особенности генетических механизмов формирования устойчивости к противотуберкулезным средствам. Было установлено, что развитие лекарственной устойчивости связано с возникновением в генах микобактерии хромосомных мутаций [104, 109, 101].

В процессе размножения микобактерий устойчивость к противотуберкулезным средствам может сформироваться спонтанно. Практически не представляется возможным формирование множественно-лекарственной устойчивости вследствие спонтанных мутаций, так как не имеется единый ген, который мог бы кодировать данную форму резистентности, а мутации, способствующие формированию лекарственной резистентности, не имеют генетической связи. Обсемененность микобактериями возникшей при туберкулезном процессе каверны в среднем достигает  $10^7$  единиц. При поступлении противотуберкулезных средств происходит селективный отбор лекарственно-устойчивых штаммов, которые в дальнейшем начинают превалировать, особенно у больных, в организме

которых имеется большое число микобактерий, например, при наличии нескольких каверн в лёгких [53, 55, 143, 156].

Формирование устойчивости к рифампицину кодируется в единственном гене – *rpoB*, вследствие этого подавляется активность РНК-полимеразы и возникают расстройства в механизмах синтеза РНК. Формирование резистентности к стрептомицину и канамицину происходит вследствие мутаций *rpsL* и *rrs* – генов, в результате чего уменьшается проницаемость клеточной оболочки 16рРНК. Резистентность к этамбутолу обусловлена мутациями в *embAB* – гене, в результате чего снижается проницаемость клеточной стенки микобактерии туберкулеза. Возникновение устойчивости к пипразинамиду связано с мутациями в *rpsA* – гене, в результате которых происходит блокирование фермента пипразинамидазы, по этой причине и не происходит образование пипразинодовой кислоты из пипразинамида. Развитие резистентности к этионамиду происходит двумя путями: нарушение продукции кислот, обладающих миколитическими свойствами (енол-АСР-редуктаза), и сдвиг в концентрациях НАД и НАДФ в клетках микобактерии туберкулеза (НАДФ-дегидрогеназа), данные изменению кодируются в *inhA* и *ndh* – генах. Лекарственная устойчивость к циклосерину формируется вследствие возникновения расстройств в продукции клеточной стенки (D-аланин рацемаза), возникающих в результате мутаций в *algA* – гене, формирование устойчивости к офлоксацину обусловлено расстройствами процессов репликации ДНК и транскрипции РНК (ДНК – топоизомераза, ДНК-гираза), которые кодируются в *gyrA* и *gyrB* – генах. В последние годы были изучены механизмы формирования резистентности к капреомицину, обусловленной нарушениями со стороны *tlyA* (2-О-метилтрансфераза), а также к ПАСК, к которой развитие устойчивости МБТ обусловлено нарушением со стороны *thuA* (тимидилат синтаза) [88, 90, 94, 97, 98, 105].

Возникающие мутации могут привести к формированию резистентности к любому из противотуберкулезных препаратов. Вероятность формирования лекарственной резистентности зависит от особенностей препарата и имеет

обратно пропорциональную связь. Так, наиболее низкая вероятность формирования резистентности микобактерии отмечается к рифампицину, который обладает значительным противотуберкулёзным эффектом [105, 116, 117]. Формирование резистентности у микобактерии к противотуберкулёзным средствам не имеет селективных преимуществ до того момента, пока микобактерии туберкулеза не подвергнутся воздействию противотуберкулёзного препарата [141].

Уровень формирования спонтанных мутаций в генах туберкулёзной микобактерии постоянный вне зависимости от географических особенностей, то есть является одинаковым во всех странах мира. Большая частота встречаемости резистентной формы туберкулеза в какой-либо из стран мира говорит о неправильной и недостаточной реализации национальных противотуберкулёзных программ, а не является свидетельством повышенной активности в этой стране спонтанных мутаций в бактериальных генах [143, 148, 156].

Формирование лекарственно-резистентных штаммов возбудителя туберкулеза возникает при неправильной тактике лечения и при проведении монотерапии. Доказано, что при использовании в терапии больных ТБ одного эффективного противотуберкулёзного препарата, к которому имеется чувствительность микобактерий, отмечается быстрая их гибель, тогда как резистентные к этому препарату микобактерии продолжают размножаться. В результате такой монотерапии, спустя несколько недель, у пациента может возникнуть лекарственно-устойчивая форма туберкулеза. При замене монотерапии возникает селекция микобактерий, резистентных к обоим лекарственным средствам [154, 156].

Противотуберкулёзные препараты оказывают различное влияние на субпопуляции бацилл. Ни одно из данных лекарственных средств не оказывает влияния на «дремлющие» или «латентные» субпопуляции, например активация таких препаратов как пиразинамид, происходит лишь в кислой среде. Таким образом, в случае применения только одного препарата в данных

субпопуляциях будет отмечаться высокая способность к выживанию со стороны лекарственно-резистентных мутантов [153].

Изониазид обладает наиболее ранними бактерицидными свойствами по отношению к другим противотуберкулезным препаратам. Устойчивые к изониазиду мутанты имеют селективные преимущества в первые двое суток лечения. Этот срок представляется малозначимым, так данные преимущества преодолеваются в последующем, но если лечение будет прекращено спустя двое суток от момента его начала и далее будет продолжено в течение следующего двухдневного срока, то общая численность устойчивых к изониазиду мутантов будет возрастать к концу каждого курса приема препарата [152, 153, 155].

Субингибирующие концентрации противотуберкулезных средств не способны полностью прекратить дальнейший рост бактерий туберкулеза, они могут только приостановить его. В результате формирования лекарственно-резистентного мутанта возникает его селекция, поскольку чувствительные к противотуберкулезному препарату штаммы приостанавливают свой рост, а лекарственно-резистентные штаммы продолжают своё размножение. Образование субингибирующих концентраций может происходить в результате неадекватного выбора дозировки препарата, при нерегулярном приеме лекарств пациентами, а также в случае нарушения всасывающей способности в пищеварительном тракте. Также, в виду некоторых фармакокинетических особенностей противотуберкулезных препаратов, когда активное воздействие одного из них на несколько часов опережает либо отстает от начала активности других препаратов, может наблюдаться картина функциональной монотерапии [144, 149, 150, 151, 153].

По окончании приема противотуберкулезных средств имеется некоторый временной срок, различный для каждого из них, в период которого лекарственные средства оказывают свое ингибирующее влияние [140,142].

Постепенное увеличение резистентной способности микобактерий к лекарственным средствам (амплификация) происходит в результате кумуляции мутаций в гене *bacA* вследствие неправильной тактики лечения [152].

К категории лиц с повышенным риском заболевания лекарственно-устойчивой формой туберкулеза относятся: люди, контактирующие с больными с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза; лица, находящиеся в СИЗО либо в тюрьме; мигранты; люди, не имеющие определенного места проживания (БОМЖ); люди, употребляющие алкоголь в большом количестве либо наркотические вещества; пациенты с иммунодефицитными патологиями [106, 110, 113, 115]. Помимо контактного фактора, риск развития и распространения лекарственно-устойчивой формы туберкулеза повышается при ранее неадекватно проводимой терапии, особенно когда имелись случаи её прерывания или прекращения, при не соблюдении рекомендованного режима терапии. Было доказано достоверное значение лишь одного из указанных факторов – прекращение ранее назначенного лечения, продолжавшегося в течение 90 дней и более, что послужило считать данный фактор наиболее значимым в прогнозировании риска развития МЛУ формы туберкулеза [114, 120, 123, 129, 137].

### **1.2.1. Виды резистентности микобактерий туберкулеза:**

- ✓ Монорезистентность – устойчивость МБТ к одному ПТП первого ряда за исключением рифампицина (Rif);
- ✓ Полирезистентность – резистентность к двум и более противотуберкулезным препаратам, кроме резистентности к рифампицину и изониазиду;
- ✓ Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – резистентность к основным ПТП первого ряда – рифампицину и изониазиду (Rif, H), при условии сохранения чувствительности к ПТП второго ряда (инъекционным препаратам второго ряда и фторхинолонам);
- ✓ Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – одновременная устойчивость как к основным препаратам первого ряда (Rif, H), так и к

препаратам второго ряда (инъекционные аминогликозиды и фторхинолоны).

При выявлении устойчивых форм туберкулеза, ответственный врач фтизиатр представляет данные пациента с ЛУ ТБ (результаты исследования мокроты, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, рентгенснимок, результаты инструментальных методов анализа – ЭКГ, аудиометрии и заключение узких специалистов – ЛОР, терапевт, невропатолог, эндокринолог, кардиолог, окулист) на рассмотрение членам Центральной врачебной консультационной комиссии (ЦВКК) по лекарственно-резистентным формам туберкулеза для взятия на учет, определения схемы лечения, дозировки препаратов из схемы и режима лечения (амбулаторно либо стационарно). В течении лечения ответственный врач-фтизиатр ежемесячно или чаще (в зависимости от тяжести состояния пациента, либо при появлении нежелательных реакций на прием ПТП) представляет пациента на заседание ЦВКК для мониторинга динамики лечения, включая перевод пациента с интенсивной фазы лечения на поддерживающую.

В Республике Таджикистан врачебно-консультативные комиссии (ВКК) по ЛУ ТБ заседают в республиканском (ЦВКК) и областных центрах защиты населения от ТБ (ОВКК) и проводится 2 раза в неделю либо чаще, при необходимости.

### **1.3. Эффективность внедрения новых методов диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью**

С использованием доступной нам литературы мы проанализировали эффективность достаточно большого числа инновационных подходов, направленных на улучшение раннего выявления и более точной диагностики случаев ТБ, в особенности его лекарственно-устойчивых форм [49, 152].

Актуальным вопросом современной фтизиатрии является разработка новых быстрых и надёжных методов диагностики туберкулёзной инфекции, включая его лекарственно-устойчивые формы [47, 150, 174, 187, 211, 220].

Благодаря разработке и внедрению новых способов раннего выявления туберкулеза значительно улучшилась эффективность терапии туберкулеза, и снизилось общее количество числа больных с тяжёлыми формами данного заболевания [226]. В большинстве стран мира при диагностике туберкулеза наряду с микроскопическим исследованием мокроты используются новые экспресс-способы диагностики различных форм туберкулеза, прежде всего это молекулярно-генетические методы GeneXpertMTB/RIF и так называемый Hain тест (Genotip®MTBDR plus, Genotip®MTBDR sl) [2]. Данные методы обладают более высокой диагностической точностью и способны определить наличие резистентности у микобактерий к противотуберкулёзным средствам [133, 147, 152], благодаря чему повышается эффективность терапии, снижается бремя ТБ, и тем самым, эмпирическая терапия начинает постепенно вытесняться [1, 133, 153].

Верификация диагноза ТБ и определение лекарственно-устойчивой формы заболевания, благодаря внедрению вышеуказанных новых технологий, стали проще, быстрее и точнее. С помощью метода GeneXpertMTB/RIF можно одновременно обнаружить ДНК МБТ и мутации в гене *rpoB*, которые приводят к развитию резистентности к рифампицину, диагностирование которой свидетельствует о наличии МЛУ формы туберкулеза [110, 111, 133, 186]. Следует отметить, что диагностическая чувствительность метода GeneXpertMTB/RIF не уступает таковой при проведении исследования культуральными методами, но при этом у данного метода срок обнаружения лекарственно-резистентной МБТ значительно меньше [135, 141, 156]. Вместе с этим было установлено, что при раннем применении противотуберкулёзных препаратов с учетом МЛУ формы туберкулеза, установленной по данным метода GeneXpertMTB/RIF, и дальнейшей коррекцией терапии с учетом результатов метода Hain тест (Genotip®MTBDR plus) и бакпосева, повышается



эффективность терапии больных с МЛУ формой туберкулеза, сокращается период бацилловыделения, наблюдается более ранняя ликвидация очагов деструкции, чем в контрольной группе больных, где коррекция терапии выполнялась лишь после определения результатов культурального исследования [75, 136, 139, 154].

В Республике Таджикистан за последние 10 лет диагностический алгоритм по МЛУ-ТБ пересматривался трижды. Необходимость в этих пересмотрах диктовалась внедрением в стране новых ускоренных методов верификации лекарственной устойчивости микобактерии ТБ [11, 36, 37, 74, 132].

Тесты на определение лекарственной резистентности в Республике Таджикистан выполняются только в Национальной референс-лаборатории (НРЛ), являющейся и координационным центром за всеми лабораторными исследованиями. НРЛ расположена на базе Национального центра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии. Однако, Hain тест и посев культуры мокроты проводится во всех областных бактериологических лабораториях (на жидкой питательной среде аппаратом BactecMGIT) с последующей транспортировкой выросших культур в НРЛ для проведения теста на лекарственную чувствительность. Также во всех областных бактериологических лабораториях налажено исследование лекарственной чувствительности на ППР “Genotip®MTBDR plus” Hain тест-1 и ПВР с использованием “Genotip®MTBDR sl” Hain тест-2. В стране на сегодняшний день, функционируют 56 аппаратов GeneXpertMTB-RIF (всего 144 модуля) [10, 37, 73, 74].

Определение лекарственной резистентности к противотуберкулёзным средствам в Республике Таджикистан проводится с 2009 года благодаря содействию Комитета зеленого света (КЗС). На начальном этапе были задействованы два пилотных района - столица РТ г.Душанбе и район Рудаки, где общая численность жителей составляет 324 тысячи (или 13,9% от общего числа жителей РТ – первая когорта из 50 пациентов). С целью мониторинга

эффективности проведенных исследований все полученные культуры/ТЛЧ направлялись в Супранациональную лабораторию города Гаутинг, ФРГ. НРЛ получила сертификаты качества определения ТЛЧ на противотуберкулёзные препараты первого ряда в 2012 году на ПТП второго ряда в 2015 году МБТ [11, 36, 37, 74, 132, 156].

### **1.3.1. Внедрения новых режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью**

В течение многих лет, результаты лечения больных с МЛУ-ТБ, по разным причинам не всегда были эффективными, удовлетворительными [14, 18, 30, 35, 96].

Рост численности больных с ЛУ МБТ послужил толчком к созданию новых ПТП, рекомендуемых к применению [118, 121, 123]. Глобальные цели ВОЗ и сообщества Stop TB, предусматривают необходимость излечения 85% больных ТБ [121, 123]. Для достижения хороших результатов в борьбе с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ большое значение имеет повышение эффективности терапии до 75% и выше [145, 147, 148, 150].

По данным ВОЗ, эффективность лечения в наблюдаемой 2013 году когорте больных с МЛУ формой туберкулеза в 107 странах мира не превышала 48% случаев, кроме того 28% пациентов выпали из дальнейшего наблюдения по причине прерывания курса терапии либо других факторов [147]. При изучении эффективности терапии больных с МЛУ-ТБ в 26 регионах РФ доля хороших результатов составила 49,6% случаев [6, 12, 30, 31, 87, 97]. Доля успешного лечения больных ТБ с МЛУ/РУ, зарегистрированных в 2015 году составляет 52%, а ШЛУ-ТБ – 28% [13, 16, 55, 71, 105, 165].

По данным официальной статистики, в 2014 году уровень заболеваемости ТБ среди населения Кыргызстана составил 98,8 на 100 тысяч жителей, что оказалось незначительно ниже, чем в 2009 году, когда данный показатель составлял 100,9 на 100 тысяч жителей. Вследствие низкой эффективности

лечения МЛУ-ТБ: прекращение бактериовыделения менее, чем у половины – 42,6%, увеличение отрывов от лечения – 33,8% в когорте 2009 г. [2, 60].

Низкая эффективность терапии у пациентов с МЛУ-ТБ, которая не превышает в мире 48,7%, связана в том числе с высокой частотой побочных реакций на применение противотуберкулезных препаратов [12, 42, 63, 74, 130, 158, 173, 192, 195].

В терапии пациентов с МЛУ формой туберкулеза используются разные режимы лечения, в которых используются 5-6 лекарственных препаратов [12, 21, 94]. При этом, при обнаружении МЛУ формы туберкулеза режим терапевтического курса для больных избирался эмпирическим путем, в результате чего эффективность такой терапии в среднем составляла 35-40% [18, 22, 24, 35]. Данные пациенты в течение длительного времени оставались контагиозными, что вызывало большой риск распространения заболевания на окружающих их людей в виду увеличенного бациллоовыделения в течение 4 месяцев и выше [39, 44, 51, 62, 64]. В связи с этим большое значение приобретает изменение тактики лечения от слепого эмпирического на более оптимальный индивидуальный подход с информированностью больных об особенностях заболевания и возможностью обнаружения МЛУ формы с помощью современных методов диагностики [56, 66, 70, 73, 78, 83]. Основными принципами персонифицированного подхода к проводимой терапии являются определение эффективности воздействия того или иного противотуберкулезного препарата на МБТ с учётом его фармакокинетических особенностей [61, 62, 65, 78, 84]. Благодаря оснащению бактериологических лабораторий современным диагностическим оборудованием на сегодняшний день имеется возможность определения гетерогенности штаммов микобактерии туберкулеза по устойчивости к некоторым противотуберкулезным препаратам [79, 81, 85, 92, 95], что позволяет назначить таким больным персонифицированную терапию с учетом фармакокинетических особенностей ПТП [65, 108, 119]. В ряде стран начато применение схем лечения с включением новых ПТП [120, 122, 125, 145, 147].

По данным С.А. Стерликова и его коллег, эффективность терапии МЛУ-ТБ вследствие низкой приверженности больных к лечению, неполной и некачественной диагностики лекарственной устойчивости МБТ, недостаточного контроля за проведением химиотерапии, всё ещё остаётся недостаточной [79,80].

Лекарственные препараты, используемые в терапии больных с МЛУ и ШЛУ формами туберкулеза, вплоть до 2018 года подразделялись на 4 большие группы согласно предложенной экспертами ВОЗ классификации: в класс А были включены фторхинолоны, к которым относятся левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин; в класс В - лекарственные средства резервного ряда, вводимые парентеральным путем – амикацин, капреомицин и канамицин; в класс С были включены остальные лекарственные средства из резервной группы – этионамид или протионамид, циклосерин или теризидон, линезолид, клофазимин; а класс D был подразделен на 3 дополнительные подкласса: к группе D1 были отнесены пипразинамид, этамбутол и изониазид в больших дозах, к группе D2 - бедаквилин и деламанид, к классу D3 - ПАСК, имипенем+циластатин, меропенем, амоксициллин+клавулановая кислота, тиацетазон. Стоит отметить, что предложенная классификация отражала приоритетные особенности включения противотуберкулезных средств в схему химиотерапии [225]. Большой интерес среди исследователей по всему миру вызвало изучение результатов применения у больных с ШЛУ формой туберкулеза таких новых препаратов, как линезолид и бедаквилин. По мнению многих авторов, линезолид показал свою высокую перспективность для применения у больных с ШЛУ формой туберкулеза по сравнению с другими противотуберкулезными средствами [133, 140, 157, 171, 206]. Было обнаружено, что линезолид обладает свойствами синергизма с фторхинолонами [138, 143, 194]. Губительное воздействие на микобактерию туберкулеза у бедаквилина (класс диарилхинолинов) связано с его влиянием на аденозин-5-трифосфат (АТФ)-синтазу бациллы, в связи с чем данный препарат не имеет

перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами [19, 100].

Согласно разработанным экспертами ВОЗ схемам терапии больных с МЛУ формой туберкулеза, включая пациентов детского и подросткового возраста, общий курс химиотерапии должен составлять 20 месяцев, при этом длительность интенсивной фазы терапии должна составлять не менее 8 месяцев. [152]. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ТБ органов дыхания с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ» средняя продолжительность курса терапии больных с МЛУ-ТБ составляет от 1,5 до 2 лет, у больных с ШЛУ формой туберкулеза длительность терапии должна быть не менее 2 лет [94]. При этом, в соответствии с данными рекомендациями, в схеме терапии пациентов с МЛУ формой туберкулеза должны использоваться как минимум 5 противотуберкулезных препаратов, к которым имеется чувствительность микобактерий туберкулеза. При этом в схему терапии включаются лекарственные средства из основной, так и резервной группы. Некоторую сложность представляет выбор схемы терапии для больных детского возраста, так как у таких пациентов частота случаев с бациллоовыделением очень низкая (5,2%). При выборе начальной комбинации противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом детей учитывается наличие лекарственной резистентности МБТ [39, 60]. Особые сложности при избрании режима химиотерапии у больных ТБ детей возникают в тех случаях, когда у них кроме изониазида и рифампицина, обнаруживается резистентность МБТ и к другим противотуберкулезным препаратам [24, 61]. Также, существуют некоторые возрастные ограничения к использованию в терапии таких препаратов, как фторхинолоны, капреомицин, этамбутол и циклосерин. Для решения таких задач необходимым условием в терапии больных туберкулезом детей является индивидуальный подбор начальной комбинации противотуберкулезных средств. Таким образом, индивидуальная тактика в терапии больных туберкулезом детей из эпидемичных по МЛУ форме туберкулеза зон основана на двух факторах – информация о наличии

лекарственной резистентности МБТ и учет особенностей течения туберкулёзного процесса [25].

Опыт клинического применения новых резервных препаратов - бедаквалин и перхлзон, показал высокую эффективность лечения больных с МЛУ МБТ (в том числе с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ) [32].

В последнее время приводятся данные о возможности использования укороченных схем лечения у больных с МЛУ и ШЛУ формами туберкулеза [77, 86, 121, 137]. По данным ВОЗ схемы терапии, заметно отличающиеся от стандартных на сегодняшний день схем, должны применяться лишь в плане проведения научных исследований и под строгим контролем в течение 1 года после завершения курса терапии [30, 38, 43, 131]. Возможность использования укороченных схем лечения МЛУ ТБ у подростков рекомендовано при условии изучения отдаленных результатов терапии спустя 3 года мониторинга после выписки из больницы [31, 41, 44, 65].

При лечении ПВР в большинстве случаев наблюдаются различные побочные реакции преимущественно токсического и токсико-аллергического характера [30, 79, 103]. Многие побочные действия устранимы и не опасны, но их нужно отличать от симптомов интоксикации [49, 86, 89, 147].

Наиболее часто симптомы непереносимости ПВР развиваются в течение первых 2-3 недель интенсивной фазы лечения. Соблюдение принципов профилактики и своевременного устранения побочных реакций способствует повышению эффективности лечения. Лица, ответственные за контролируемое лечение, должны быть информированы о наиболее часто встречающихся побочных реакциях и своевременно направлять больных к лечащему врачу [31, 42, 45, 46, 58]. Некоторые побочные реакции как головные боли, бессонница, тошнота и другие могут проявляться в ходе лечения у пациентов с сопутствующей патологией по результатам лабораторно-инструментальных исследований (анемия, нефропатия, нарушение электролитного обмена, гастрит, гепатит и др. [51, 55, 59, 100, 120, 124, 126].

Зачастую сложно определить, какой из препаратов явился причиной побочной реакции; взаимодействие различных препаратов также может вызывать отрицательные реакции, любые симптомы, во время лечения, могут быть результатом побочного действия противотуберкулёзного препарата [59, 63, 75, 76, 77, 82, 122].

Большая длительность курса терапии с одновременным применением не менее пяти лекарственных препаратов, возможность развития побочных эффектов являются предметом повышенного внимания среди специалистов, назначающих терапию пациентам с МЛУ формой туберкулеза. НР от лёгкой степени до угрожающих жизни, может привести к временному прерыванию или прекращению химиотерапии. Проявляющиеся побочные эффекты негативно отражаются на эффективности проводимой химиотерапии и повышают риск развития ШЛУ формы заболевания. Частота развития побочных эффектов при терапии МЛУ формы туберкулеза варьирует от 34% до 90% случаев [94,111, 123, 128, 130, 136 149].

Нежелательные реакции (НР) делятся на аллергические, токсические и токсико-аллергические, по клиническим симптомам и тяжести подразделяется на легкую, среднюю и тяжелую степени. Токсические реакции поражения органов и систем проявляются изменениями функции центральной нервной системы, поражениями VIII пары черепно-мозговых нервов, периферической полинейропатией, функциональными расстройствами со стороны кардиоваскулярной, гастроинтестинальной и эндокринной систем, поражениями печени, почек и костно-суставной системы [30, 51, 147, 149].

Желудочно-кишечные НР проявляются тошнотой, рвотой, диареей, изжогой, отрыжкой, тяжестью и болью в эпиастральной области, метеоризмом, задержкой стула, снижением аппетита. Метаболические НР - снижением уровня калия, судорожными подергиваниями, болью в мышцах, увеличением уровня мочевой кислоты, болью в суставах. Неврологические - нарушением сна, раздражительностью, психозом, подавленностью, плаксивостью, возбуждением, тревогой. Гепатотоксические - болью в правом подреберье, повышением уровня

билирубина, трансаминаз - гепатитом. Дерматологические - зудом кожи, кожными высыпаниями. НР со стороны органов слуха и зрения - нарушением слуха, реакции со стороны глаз [54, 63, 89, 127, 129,130].

По оценкам экспертов ВОЗ, в 2016 году частота встречаемости МЛУ формы туберкулеза в Республике Таджикистан среди вновь выявленных больных в среднем достигала 22% (21–24%), а среди рецидивных больных этот показатель составил 45% (40-50%) случаев. Согласно результатам проведенного в 2010-2011 гг. общенационального анализа лекарственной резистентности было установлено, что частота встречаемости МЛУ формы туберкулеза среди вновь выявленных больных в Республике Таджикистан составляла 12,5%, а среди рецидивных больных – 53,6% (40-50%) случаев.

В последние годы противотуберкулёзная лабораторная сеть в Таджикистане значительно расширила свои возможности в области диагностики туберкулёза и тестирования лекарственной устойчивости для препаратов первого и второго ряда. С 2014 года на уровне республики внедрен молекулярный экспресс метод диагностики - метод GeneXpert MTB/RiF. Установка первых 14 аппаратов GeneXpert в периферийных и промежуточных лабораториях, сделала метод выявления ТБ доступным для всего населения. При поддержке международных партнерских организаций и доноров (ЮСАИД, ГФСТМ, KNCV) НТП в сжатые сроки расширила использование молекулярных методов. Дополнительные 32 аппарата GeneXpert MTB/RiF были закуплены на средства Глобального Фонда в 2017 г., а позже в 2020г. закуплены еще 9 аппаратов и распределены в периферийные противотуберкулёзные лаборатории.

В Республике Таджикистан также внедрены разные режимы лечения МЛУ ТБ, однако сравнительного изучения эффективности их применения изучено не было [36, 102]. Лечение ЛУ форм туберкулеза началось в стране поэтапно с 2009 года с г. Душабе и р. Рудаки. Постепенно, к 2014 году, доступ к лечению лекарственно-устойчивых форм туберкулеза имели уже все пациенты с ЛУ ТБ страны. Схема лечения состояла из стандартных 6 препаратов и



длилась в целом 20-24 месяца: 8 (10) месяцев – интенсивная фаза и 12 – поддерживающая. Схема лечения состояла из одного инъекционного препарата-аминогликозида амикацина (позже переход на каприомицин) и перорально - левофлоксацин, пиперазид, протионамид, циклосерин, ПАСК. При переходе с интенсивной фазы на поддерживающую (по решению ЦВКК) из схемы убирали инъекционный препарат и продолжали лечение оставшимися в схеме 5-ю препаратами.

В 2015 г. в РТ при поддержке партнерских организаций в рамках операционного исследования было начато лечение когорты пациентов с ЛУ-ТБ с новыми (бедаквилин, деламамид) (MSF) и перепрофилированными (линезолид, клофизимин) препаратами (ПРООН/GFATM). А с декабря 2016 в рамках реализации проекта Вызов туберкулёзу (Challenge-TB (KNCV), в стране по-пилоту началось внедрение новых режимов лечения ЛУ ТБ: укороченного режима лечения и индивидуального режима лечения с включением в схему химиотерапии двух новых противотуберкулёзных препаратов бедаквилина и деламамид. В настоящее время доступ к лечению пациентов с ЛУ-ТБ по новым режимам имеют пациенты всей страны, в том числе пациенты пенитенциарной системы.

Следует отметить, что в РТ разработаны и утверждены приказы Министерства здравоохранения Республики Таджикистан «О внедрении лечения МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан», № 324 от 22.05.09, «Об амбулаторном лечении МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан №571 от 16.07.09», «О расширении охвата диагностикой и лечением МЛУ-ТБ в Республики Таджикистан», №810 от 04.12.09, №23 от 21.01.2011 «О расширении районов для внедрения лечения МЛУ-ТБ в Республики Таджикистан» (в 2012 году еще 3 района были включены в программу лечения туберкулёза с МЛУ), «О расширении лечения МЛУ-ТБ в Раштской зоне», №590 от 30.11.2012 2«О расширении охвата диагностикой и лечением МЛУ-ТБ в РТ» еще в 10 районах страны, №131 от 20.03.13 «О расширении охвата диагностикой и лечением

МЛУ-ТБ во всех районах и городах Республики Таджикистан» №637 от 05.11.2013 [11, 36, 66, 70, 102].

Для улучшения системы мониторинга и оценки показателей распространенности МЛУ ТБ по республике внедрена система электронного управления данными (Open MRS). Система функционирует на национальном уровне, она проводит постоянный контроль устойчивости к лекарственным средствам, генерируя достоверную информацию о распространенности устойчивости МБТ к ПТП, включая устойчивость к МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ [10, 37, 66, 71, 99, 102].

## **Глава 2. Материал и методы исследования**

### **2.1. Клиническая характеристика больных**

Для выполнения цели и поставленных задач изучена распространенность множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза за период 2014-2018 гг. путём анализа статистической документации по ЛУ ТБ официальных отчетных данных Республиканского центра медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и Республиканского центра защиты населения от туберкулёза.

Для оценки объема и качества диагностических мероприятий на амбулаторном и стационарном этапе проводилась выкопировка данных из медицинской документации, учетных и отчетных форм официальной медицинской статистики областных и городских Центров по защите населения от туберкулёза.

Изучение бремени МЛУ ТБ в Республике Таджикистан проведено по данным исследований лекарственной чувствительности, которые были проведены в стране дважды – в 2011 году и в 2017 году. Мы провели сравнительный анализ их результатов.

Объектом исследования стал контингент больных с МЛУ ТБ в Республике Таджикистан. Было изучено всего 685 амбулаторных карт пациентов с МЛУ ТБ (форма 25/у), из которых 402 карты впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких отобраны для исследования.

Также изучена сравнительная эффективность проводимого лечения и мониторинг течения болезни у 402 МЛУ ТБ больных на амбулаторном и стационарном уровне за период 2014-2017 годы, используя методы стандартного лечения в течение 20-24 месяцев и укороченный метод лечения в течение 9-12 месяцев.

Для проведения научного исследования по изучению эффективности лечения больных с МЛУ ТБ были взяты 2 группы. Первая группа, основная, включала 134 пациента, принимавших лечение по короткому курсу лечения МЛУ ТБ (9-12 месяцев). Вторая группа, группа сравнения, состояла из 268 пациентов с МЛУ ТБ, которые лечились стандартной схемой лечения МЛУ ТБ в течении не менее 20 месяцев.

В амбулаторных и стационарных условиях проведено обследование и лечение 134 МЛУ ТБ больных 1 группы, из числа которых мужчины составляли 69 человек (51,5%), женщины - 65 (48,5 %). Возраст больных варьировал от 13 до 69 лет. Продолжительность заболевания колебалась от нескольких недель до 3 лет. 29 пациентов (21,6%) страдали клинически более легкой формой МЛУ ТБ, у 105 (78,4%) наблюдалось заболевание средней тяжести. Прогрессирующая стадия заболевания наблюдалось у всех больных, диагноз ТБ подвержен бактериологическим и рентгенологическим методами диагностики.

Фактором риска возникновения множественно лекарственно устойчивой формы туберкулёза у 93 больных (69,4%) был контакт с ТБ пациентом в течение жизни. Сопутствующие заболевания выявлены у 64 (47,8%) ТБ больных.

До обращения в противотуберкулёзное учреждение большинство пациентов получали противовоспалительную терапию на уровне общей лечебной сети, однако лечение было либо неэффективным, либо имело временный эффект и через 3-6 недель снова наступало ухудшение самочувствия.

Изучение влияния медико-социальных факторов на формирование МЛУ ТБ проведено с использованием социологического метода исследования (анкетирования).

### **Методы исследования**

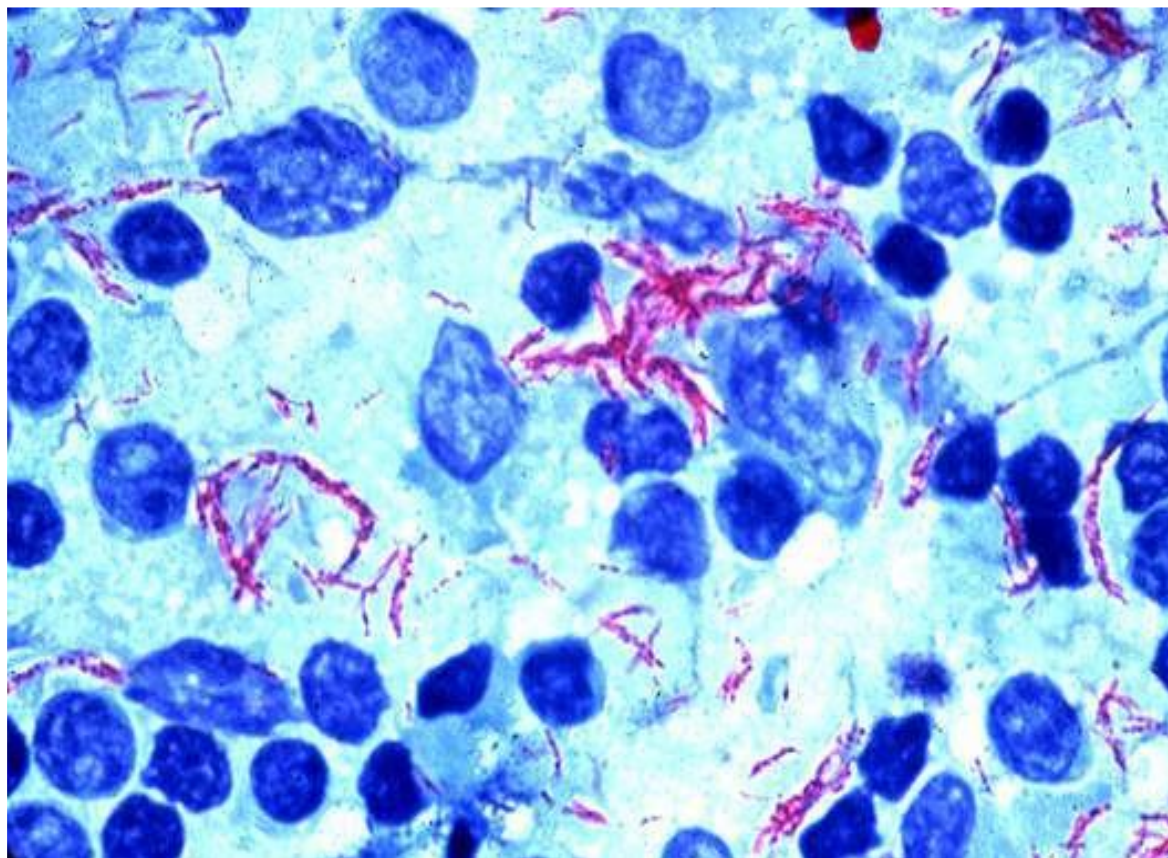
Для выполнения поставленных задач с целью обследования больных нами применялись следующие методы исследования:

1. Клинический метод, сбор анамнеза заболевания: наличие контакта с туберкулёзным больным, ранее перенесённые заболевания в том числе ТБ, время начала заболевания. Проведение обследования пациентов с МЛУ ТБ у узких специалистов с целью определения сопутствующей патологии: терапевта, окулиста, ЛОР врача, невропатолога, эндокринолога, кардиолога, и акушера гинеколога (с целью исключения беременности).
2. Лабораторный метод: анализ мокроты на выявление МБТ (Рисунок 2.1.)
  - 2.1. Микроскопия и культуральное исследование мазка мокроты,
  - 2.2. Молекулярно-генетическое исследование с одновременным определением лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к ПТП:
    - Хpert MTB/RIF – время проведения исследования (2 часа);
    - Тест Hain-1 (Genotip®MTBDR plus) для выявления МБТ и определения чувствительности к противотуберкулёзным препаратам первого ряда (H, R) (48-72 часа);
    - Тест Hain -2 (Genotip®MTBDR sl) для выявления МБТ и определения чувствительности к противотуберкулёзным препаратам второго ряда (инъекционные ПТП 2 ряда и фторхинолоны) (48-72 часа);
    - Фенотипические (культуральные) исследования на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена (40-60 дней) и на жидких питательных средах (14 дней) на автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT-960 с тестированием на лекарственную чувствительность (ТЛЧ);
3. Клинико-биохимическое лабораторное исследование: биохимическое исследование крови, ОАК, ОАМ.
4. Исследование на др. инфекционные заболевания (гепатит В, С, ВИЧ-инфекцию).
5. Методы лучевой диагностики: цифровые рентгенснимки органов грудной клетки (ОГК), компьютерная-томография - для определение объёма и локализации поражения легких и определение наличия деструкции легочной ткани.

6. Аналитический метод: изучение учетно-отчетных форм по выявляемости и распространенности МЛУ ТБ (формы ТБ №03У, ТБ №01У, ТБ №07У, ТБ №08У).

7. Статистический метод: изучение распространенности и эффективности лечения больных с МЛУ-ТБ: были взяты 2 группы, отбор пациентов осуществлялся согласно общим критериям включения и исключения в исследование.

8. Социологический метод: изучено влияния медико-социальных факторов на формирование МЛУ ТБ путем анкетирования пациентов.



**Рисунок 2.1. - Метод выявления туберкулёза. Исследование мазка мокроты методом микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену**

Отбор пациентов для исследования осуществлялся согласно общим критериям включения и исключения в исследование.

## **2.2. Критерии отбора пациентов для включения в укороченный режим лечения (КРЛ)**

В когорту лечения КРЛ включались пациенты с подтвержденной устойчивостью к рифампицину и отвечающие следующим критериям:

1. Бактериологически подтвержденная устойчивость к Рифампицину (и изониазиду) методами GeneXpert MTB Rif, Hain-1,2, MTB, ТЛЧ (на твердых и жидких питательных средах)
2. Только МЛУ ТБ формы (устойчивость к рифампицину и изониазиду). Чувствительность к ПТП 2 ряда сохранена и/или нет подтвержденной устойчивости к ФХ и/или инъекционным препаратам второго ряда (ИПВР)
3. Нет контакта с пациентами, которые имели устойчивость к фторхлоролонам или инъекционным препаратам второго ряда;
4. Лёгочная форма ТБ (поражение не более 2 сегментов)
5. Новые случаи ТБ (впервые выявленные); не получавшие препараты второго ряда более 1 месяца
6. Исключена беременность
7. Исключены тяжелые формы внелёгочного ТБ (диссеминированный ТБ, туберкулёзный менингит или ТБ центральной нервной системы, туберкулёз позвоночника, генерализованные формы ТБ)
8. Поражение легочной ткани не более 2-х сегментов
9. Независимо от ВИЧ статуса и сопутствующих заболеваний
10. Пациенты г.Душанбе и трех районов Республиканского подчинения (р.Рудаки, г.Вахдат, р.Гиссар)

### **Критерии исключения:**

1. Подтвержденная устойчивость к ПТП 2 ряда (преШЛУ и ШЛУ формы) и пациенты, бывшие с ними в контакте
2. Внелёгочный ТБ

3. Легочный ТБ с обширными, двусторонними поражениями легких, осложненные, генерализованные формы
4. Повторные случаи заболевания
5. Беременные

**Диагностический алгоритм** проводился на основании обращения больных в учреждения ПМСП за медицинской помощью, а также лицам, из групп риска на туберкулёз, которым проводилось анкетирование на предмет клинических проявлений туберкулёза. При положительном ответе на один и/или более вопросов, включая ответ о наличии кашля более 2-х недель, пациент расценивался как «предполагаемый случай ТБ».

С целью бактериологического исследования на ТБ собирались 2 образца мокроты, один из которых должен был быть утренним. Исследование проводилось молекулярными диагностическими методами (Xpert MTB/RIF либо LPA). Одновременно проводился посев мазка мокроты на культуру. Результаты молекулярных тестов были доведены до сведения лечащего врача, не дожидаясь результатов посева.

В случае получения отрицательного результата молекулярно-генетического метода (Xpert MTB/RIF) проведение микроскопии мокроты не требовался, из-за более высокой чувствительности и специфичности молекулярных методов выявления МБТ в сравнении с микроскопией, и образец направлялся только на посев. Образец с положительным результатом посева подвергался микроскопии (для определения интенсивности бактериовыделения) и тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). При получении отрицательного результата молекулярного теста и посева, при отсутствии изменений на рентгенограмме и полного отсутствия клиники заболевания (после неспецифической терапии), диагноз ТБ исключался, но тем не менее пациент находился под наблюдением семейного врача. При выявлении молекулярным методом чувствительности к рифампицину, по возможности проводили Hain-1 test к ППР для выявления случаев монорезистентности к изониазиду. При выявлении устойчивости к



изониазиду начиналось лечение по схеме для пациентов с монорезистентностью к изониазиду. В обоих случаях проводили культуральные исследования с последующим фенотипическим тестированием лекарственной чувствительности (фТЛЧ). В случае подтверждения устойчивости к рифампицину рекомендовали провести Hain-2 (LPA SL) образцов мокроты вне зависимости от результата микроскопии мазка. При получении положительного результата посева проводили фенотипическое ТЛЧ (фТЛЧ) к препаратам первого и второго ряда вне зависимости от результатов LPA SL.

Результаты LPA SL, которые ведут к исключению устойчивости к фторхлоролам (ФХ) и инъекционным препаратам второго ряда (ИПВР), означали возможность применения укороченного режима лечения МЛУ-ТБ при условии соблюдения остальных критериев включения.

В случае получения рифампицин устойчивости на основе Xpert или Hain-1, проводился ТЛЧ одновременно к ППР и ПВР. В случаях получения результата «Ошибка/Error» или «Недействительный/Invalid» молекулярный тест проводился повторно.

Пациенту с предполагаемым ТБ, одновременно с лабораторным исследованием патологического материала, проводилась рентгенография (флюорография) органов грудной клетки. В случае отсутствия МТБ в патологическом материале, но имеющих изменения на рентгенограмме, больному, согласно алгоритму диагностики, назначали курс антибиотиков широкого спектра действия, за исключением аминогликозидов и фторхинолонов (ФХ). При положительной клинико-рентгенологической динамике диагноз ТБ исключался. В случае отсутствия положительной клинико-рентгенологической динамики, проводили микроскопию и Xpert МТВ/RIF тестирование и пациента представляли на ЦВКК для принятия решения о дальнейшей тактике ведения. Одновременно проводили посев на культуру. В случаях выявления РУ и сохраненной чувствительности к ФХ и ИПВР, ЦВКК принимал решение о назначении укороченного режима лечения.

В случаях выявления устойчивости к ФХ и/или ИПВР ЦВКК назначал индивидуальный режим лечения как пациенту с преШЛУ и ШЛУ ТБ формой.

Изучение влияние медико-социальных факторов на формирование МЛУ ТБ по Республике Таджикистан проведено путем социологического опроса. В опросе приняло участие 402 пациента с активной формой МЛУ ТБ из них 134 (33,3%) пациенты 1-й группы и 268 (66,7%) - группы сравнения, 2-ой группы. Все опрошенные пациенты, состояли на диспансерном учете в противотуберкулёзных учреждениях, с разными сроками длительности активного МЛУ ТБ, находящиеся на разных этапах лечения. Больные в основном, жители сельской местности (71%). В результате этого исследования распределение респондентов было в зависимости от уровня образования, показателя заболеваемости в возрастно-половой группе (страдают туберкулёзом молодые, трудоспособные люди), полового аспекта (разница между мужчинами и женщинами не велика, хотя и незначительно превалирует ТБ у мужчин), социального положения (среди заболевших преобладали безработные).

Исследование обеспеченностью жильем выявило более высокий уровень заболеваемости (63,9%) среди тех, кто проживал в стесненных условиях (в одном доме несколько хозяйств/семей), что увеличивает число контактов, а следовательно и заболеваемость ТБ. Анализ материальной обеспеченности пациентов указал на сравнительно большее количество случаев среди больных с низким прожиточным минимумом. В группе по изучению качества медицинской помощи среди населения исследование показало, что более часто больные выявляются в лечебных учреждениях с удовлетворительным качеством обслуживания.

Изучены также сроки длительности диагностирования МЛУ ТБ – этот показатель не превышал одного месяца. Анализированы и сопутствующие заболевания - под угрозой более часто находились больные с сахарным диабетом, ВИЧ- инфекцией.

Изучены нежелательные реакции (НР), наблюдаемые при приеме противотуберкулёзных препаратов (ПТП), которые были выявлены у 105 (78,4%) больных из первой группы и у 219 (81,7%) больных из второй группы.

Чаще всего развитие нежелательных реакций наблюдалось со стороны пищеварительной системы, которые наблюдались у 93 (69,4%) больных из первой группы (n=134), и у 213 (79,5%) больных из второй группы (n=268). Развитие нежелательных реакций при приеме ПТП со стороны нервной системы и гепатотоксичность среди больных первой группы наблюдались в 57,8% и 81,3% случаев, соответственно. Развитие НР дерматологического характера, гипотиреоза, а также поражение слуха и почек у больных первой группы отмечались, соответственно, в 23,8%, 3,0%, 13,8%, и 15,6% случаях, а среди больных второй группы эти показатели составили, соответственно, 31,3%, 9,2%, 21,0%, и 17,5 случаев. У 4,8% больных было обнаружено побочное влияние ПТП на зрение. Развитие периферической нейропатии среди больных первой группы наблюдалось в 17 (15,6%) случаях, а среди больных второй группы – в 64 (23,8%) случаях. Чаще всего развитие нежелательных реакций наблюдалось среди больных с наличием сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, гепатитов и т.д.). В среднем у одного больного наблюдались нежелательные реакции со стороны трех систем организма.

ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди больных легочным туберкулёзом в 2014 году был выявлен у 4651 больных, из них бактериовыделителей (МТБ+) - 2667 (57,3%), среди которых МЛУ форма заболевания была установлена в 737 (27,6%) случаях, а ШЛУ форма туберкулеза была обнаружена в 40 (1,6%) случаях. Эти показатели в течение 2015-2016 гг. несколько снизились и в 2016 году составляли: МЛУ ТБ - 19,7%, по сравнению с 2014 г. уменьшилась на 7,9%. В период 2017-2018 годы данные варьировали и составили 21,4-23,9% соответственно отмечается увеличение данного показателя на 4,2% по сравнению с 2016 г. Также необходимо отметить тенденцию роста пациентов с широкой лекарственно устойчивой формой ТБ с 1,6% в 2014 г. до 2,7% в 2018 г. (таблица 2.1).

**Таблица 2.1. - Выявляемость множественно лекарственно устойчивых форм ТБ среди больных туберкулёзом легких**

Параметр	Частота встречаемости									
	2014 г., n=4651		2015 г., n=4580		2016 г., n=4585		2017 г., n=4420		2018 г., n=4359	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего ТБ легких	4651	100,0	4580	100,0	4585	100,0	4420	100,0	4359	100,0
с выделением МБТ	2667	57,3	2902	63,3	3188	69,5	3099	70,1	2936	67,3
Чувствительные ко всем противотуберкулёзным препаратам (ПТП)	1890	70,8	2227	76,7	2500	78,4	2363	76,3	2153	73,3
-из них, с множественной лекарственной устойчивостью (к 2 ППР - МЛУ МБТ)	737	27,6	622	21,4	627	19,7	663	21,4	702	23,9
-из них, с широкой лекарственной устойчивостью (к более 2 ПТП ШЛУ МБТ)	40	1,6	53	1,8	61	1,9	73	2,3	81	2,7

Среди легочных форм туберкулёза показатель больных, выделяющих микобактерии туберкулёза за анализируемый период в 2014-2018 годы показал ежегодный его рост. Так, в 2017 году этот показатель достиг 70% при сравнении с 2014 году (57,3%) выявление пациентов с МБТ+ увеличился на 12,7%, что свидетельствует об улучшении лабораторной диагностики

туберкулёза и целевом направлении пациентов на бактериологическое исследование мокроты. В 2018 году бактериовыделители среди легочных форм ТБ составили 67,3%.

**Методы лечения больных:** Изучена сравнительная эффективность лечения и мониторинг течения болезни у 402 МЛУ-ТБ больных, из них 1-я группа исследования составила 134 (33,3%) пациентов с МЛУ ТБ, основная группа, которая принимали укороченный метод лечения в течение 9-12 месяцев. Вторая группа из 268 (66,7%) больных с МЛУ ТБ, контрольная, лечилась методом стандартного эмпирического лечения в течение 20-24 месяцев на амбулаторном и стационарном уровне за период 2014-2018 годы.

В терапии больных с МЛУ формой туберкулеза использовались 2 режима лечения, каждый из которых состоял из интенсивной фазы терапии и поддерживающей. В период проведения интенсивной фазы терапии на протяжении 4 (6) месяцев у всех пациентов первой группы (134 чел.) применялась укороченная схема противотуберкулезного лечения, в которую были включены лекарственные средства второго ряда - моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (H<sup>вд</sup>), этамбутол (E), пиразинамид (Z), и каприомицин (Cm - полипептид, инъекционный препарат 2 ряда) в течение 9 (12) месяцев. Поддерживающая фаза химиотерапии длилась 5 мес. и включала следующие ПТП: моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), этамбутол (E), пиразинамид (Z).

В группу 1 вошли пациенты, получившие лечение с 2016 по 2018 годы по короткому курсу лечения МЛУ-ТБ (134 пациента).

Группу сравнения составили 268 больных (2-я группа), получавших лечение следующую схему из ПТП: капреомицин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин, пиразинамид, ПАСК (Cm, Lfx, Pto, Cs, Z, PAS) в течение 20-24 месяца, из них 8-10 месяцев длилась интенсивная фаза и 12 месяцев - поддерживающая.

По проведенному анализу и длительному наблюдению за более, чем 400 пациентов с МЛУ ТБ, сопровождающему ранним выявлением лиц с подозрением на ТБ, быстрой верификацией формы заболевания и спектра ЛУ МБТ, «сортировкой» пациентов для выбора режима лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ, внедрением пациент-ориентированного подхода и своевременного менеджмента НР на лечение, мы констатируем факт высокой эффективности обоих сравниваемых режимов лечения, с преобладанием укороченного режима химиотерапии. При этом, мы конечно принимаем во внимание более строгие критерии отбора пациентов на этот вид лечения.

DOT или лечение под непосредственным наблюдением, является важным требованием предотвращения развития ЛУ возбудителя и эффективного лечения ТБ, а также своевременной коррекции побочного действия противотуберкулёзных препаратов. Для обеспечения качественной химиотерапией, приверженность пациентов к лечению играет ключевую роль и подразумевает строгое соблюдение рекомендаций лечащего врача.

Необходимо помнить, что эффективность лечения и частота развития нежелательных реакций на приём противотуберкулёзных препаратов также зависят и от статуса питания пациента - наличия белково-энергетической недостаточности (БЭН). Эффективным методом оценки БЭН является комбинированная оценка разноплановых маркеров, включающая исследование антропометрических данных (индекс массы тела, объем мышц плеча, толщина кожно-жировой складки трицепса) в сочетании с изучением биохимических маркеров белково-энергетической недостаточности, отражающих белковый, жировой и иммунный статус пациента.

В связи с тем, что важная роль в развитии МЛУ ТБ также принадлежит семейному очагу при проживании с больным, выделяющим устойчивые к действию противотуберкулёзных препаратов штаммы *M. tuberculosis*, необходимо обеспечить соблюдение мер инфекционного противотуберкулёзного контроля на дому больного с активной формой заболевания. При этом, необходимо обучить каждого члена семьи о возможных

рисках трансмиссии ТБ инфекции, делая акцент на первый месяц химиотерапии больного с МЛУ ТБ.

В случае амбулаторного режима химиотерапии, необходимо обеспечить соблюдение мер инфекционного контроля в учреждении ПМСЦ, куда ежедневно должен приходить пациент для получения противотуберкулёзных препаратов.

Гендерные проблемы в сельской местности также влияют на доступность девушек и женщин к своевременным профилактическим и лечебно-диагностическим противотуберкулёзным услугам. При этом, врачу фтизиатру необходимо более тесное сотрудничество с семейными специалистами для выработки у членов семьи доверия к врачу и современным подходам лечения ТБ.

Принимая во внимание преимущественно молодое население Таджикистана и преобладание в структуре заболеваемости МЛУ ТБ подростков и молодёжи, необходимо учитывать особенности их психологического статуса, связанного с повышением психологического напряжения и снижением стрессоустойчивости, низким уровнем волевой регуляции, появлением у них различных психологических проблем, противоречивых отношений с окружающими и дезинтеграцией образа Я. Зачастую это имеет место среди подростков как из благополучных, так и неблагополучных в социально-экономическом аспекте, семьях. При этом необходимо использовать меры психологической реабилитации, ориентированной на психологическую профилактику заболеваний, учитывая личностную специфику пациента.

Эффективность лечения пациентов с МЛУ ТБ зависит от сроков выявления заболевания и своевременности начатой терапии. В связи с этим, важная роль в этом отводится семейным специалистам, которые первые начинают работать с пациентом с подозрением на ТБ. От их грамотности и оперативности организации диагностического процесса с использованием современных подходов и экспресс-методов верификации болезни, зависит как эффективность лечения, так и прерывание цепочки трансмиссии ТБ инфекции.

Принимая во внимание сложности в сборе мокроты у детей, для своевременной и правильной диагностики наличия ТБ процесса, необходимо расширить сеть кабинетов для сбора индуцированной мокроты, оснастив их необходимым оборудованием и обеспечив в них инфекционный контроль.

Необходимо помнить, что нарастающая миграция и мобильность населения требует дополнительного изучения как особенностей развития ТБ, так и анамнеза жизни пациента, так как такие пациенты имеют особые поведенческие риски, социально-экономические условия жизни и факторы, влияющие на обращаемость в лечебно-профилактические учреждения.

Наличие сопутствующей патологии у больных ТБ зачастую также препятствует успешному завершению курса химиотерапии. В особенности, наличие ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических гепатитов, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, не только повышают риск заболевания ТБ, но и способствуют формированию его более тяжёлых форм, снижают результативность лечения и повышают летальность. В подобных случаях необходимо привлекать профильных специалистов, выносить случаи на обсуждение ЦВКК, при необходимости своевременно применять в комплексную терапию основного и сопутствующего заболевания также терапию сопровождения, включающей проведение интенсивной инфузионно-детоксикационной, гепатопротекторной терапии и экстракорпоральных методов лечения.

Хирургические методы лечения (резекционные виды хирургических вмешательств, методы костно-пластических операций) являются методами выбора при комплексном лечении больных с МЛУ-ТБ и также могут повысить эффективность их лечения.

У детей, получающих химиотерапию, форма лекарственного препарата также влияет на эффективность лечения. В связи с этим, использование детских доз противотуберкулёзных препаратов или приготовление их путём деления таблеток, равно как приготовление сиропов из противотуберкулёзных



препаратов, должны строго соответствовать принципам фармакологической доказательности дозировки, что имеет прямое влияние, как на исход заболевания, так и развитие лекарственной устойчивости МБТ.

### **2.3. Эффективность внедрения новых методов диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью**

Для изучения эффективности схемы укороченного режима лечения в Республике Таджикистан пациентам назначались следующие ПТП: В течение 4 или 6 месяцев, в зависимости от скорости абацилирования в интенсивной фазе применялись: моксифлоксацин (Mxf), амикацин (Am) или капреомицин (Cm), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), этамбутол (E), пиразинамид (Z), изониазид в высоких дозах. В поддерживающей фазе использовалось 5 ПТП в течении 5 месяцев: моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), этамбутол (E), пиразинамид (Z).

#### **4(6) Mfx - Am (Cm)- Cfz-Pto-Z- E-Н<sup>высокая доза</sup> / 5 Mfx-Cfz-Pto-Z-E**

Противотуберкулёзные препараты принимались 1 раз в день, ежедневно (6 раз в неделю). Продолжительность интенсивной фазы составляла четыре месяца. Если в течение 4-х месяцев не достигалась конверсия мокроты (два последующих отрицательных результатов по микроскопии, взятых с разницей в 30 дней), то интенсивную фазу продлевали еще на 2 месяца, в общем до 6 месяцев. Основанием для перевода пациента на поддерживающую фазу лечения служила конверсия мазка мокроты и, как минимум, 1 отрицательный результат культуры к концу интенсивной фазы, полученный методом посева на жидкие среды – ВАСТЕС MGIT. Клинико-рентгенологическая динамика также учитывалась при переводе с интенсивной на поддерживающую фазу лечения.

Если не достигалась конверсия мазка мокроты и результат культуры оставался положительным в конце интенсивной фазы, случай оценивался как «Безуспешное лечение». В таком случае пациента перерегистрировали и назначали индивидуальный режим лечения по решению членов ЦВКК.

**Индивидуальный (стандартный) режим лечения:** Всем пациентам с МЛУ-ТБ, не попавшим под критерии отбора на короткий режим назначался индивидуальный режим лечения. При формировании индивидуальных схем лечения МЛУ-ТБ следует принять во внимание, что:

1. Продолжительность курса лечения в индивидуальном режиме составляет не менее 20 месяцев;
2. Прием препаратов - 6 дней в неделю, независимо от места проведения лечения (амбулаторно или стационарно);
3. При положительном результате посева в конце 5 месяца химиотерапии повторялся ТЛЧ на ППР и ПВР, включенные в схему лечения, методом посева на жидких средах – ВАСТЕС MGIT;

#### **2.4. Контроль эффективности лечения**

Оценка состояния пациента проводилась в начале лечения (базовая оценка), в ходе лечения (ежемесячно) и после завершения лечения, вне зависимости от режима лечения.

В процессе осмотра нами оценивалось общее состояние пациента, отслеживалась динамика веса и роста (у детей). Пациент направлялся на проведение необходимых лабораторно-инструментальных исследований в соответствии со схемой клинического мониторинга. Все результаты клинических, биохимических и инструментальных исследований, любые клинические события (побочные действия или нежелательные реакции) регистрировались в медицинской карте пациента ТБ-01У и частично в регистре ЛУ-ТБ (ТБ-03У), а также данные отражались в дневниках и этапных эпикризах амбулаторной карты больного. В случае возникновения непредвиденных ситуаций, пациент имел номер экстренного телефона, по которому он мог позвонить ответственному медицинскому работнику. При каждом посещении больного проводилось отслеживание клинико-рентгенологической динамики,

результатов бактериологических исследований, мониторинга эффективности лечения и мониторинга НР.

**Мониторинг эффективности лечения:** Наиболее важным индикатором эффективности назначенной схемы лечения является конверсия культуры мокроты. Мониторинг эффективности лечения осуществлялся регулярно, при каждом посещении пациента. Сбор клинических данных, физикальный осмотр пациента, отслеживание рентгенологической динамики и результатов лабораторно-инструментальных тестов – основные этапы контроля эффективности проводимой терапии. Вес измерялся ежемесячно, начиная с базового измерения (до лечения), а рост фиксировался только в начале лечения). Рентгенограммы повторялись в динамике, по крайней мере, один раз в 3-6 месяцев, в зависимости от состояния пациента. Рентгенснимки использовались также для документирования прогресса и с целью сравнения с клинической динамикой состояния пациента.

Тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) повторялся у всех пациентов, у которых оставались положительными мазок мокроты и/или посев на культуру и для пациентов с безуспешным лечением ТБ. Ключевым компонентом контроля за эффективностью лечения пациента являлось лечение под непосредственным наблюдением и контролем со стороны ответственных лиц.

Исход лечения «вылечен» ставился когда у пациента с МЛУ ТБ с бактериологическим подтверждением туберкулёза, в процессе лечения суммарно имелось 5 и более подряд отрицательных результата микроскопии мазка и не менее 3 отрицательных полученных подряд (с разницей в 30 дней от предыдущего) результатов посева в поддерживающей фазе лечения.

При отсутствии эффекта от терапии (отрицательная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика) больной из короткосрочного режима химиотерапии, по решению ЦВКК, переводился на индивидуальный (персонализированный) режим лечения.

## Лабораторная диагностика туберкулёза и ЛУ-ТБ

Согласно последним рекомендациям ВОЗ для диагностики ТБ и ЛУ-ТБ исследуются 2 порции мокроты.

Лабораторная диагностика ЛУ-ТБ включала:

- молекулярно-генетические методы: Xpert MTB/RIF и/или LPA DR plus (Hain тест к ППР) и LPA SL (Hain тест к ПВР);
- микроскопию мазка мокроты;
- фенотипические исследования на плотных средах Левенштейна-Йенсена и на жидких средах на автоматизированной системе BACTEC MGIT-960 с тестированием на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) [134].

Xpert MTB/RIF - автоматизированная молекулярная диагностическая тест-система, которая использует анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для выявления ДНК микобактерий туберкулёза и мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, непосредственно из образцов мокроты в течение 2 часов [103, 219].

LPA DR plus (Hain 1) – молекулярно-генетический метод, основанный на постановке гибридизации с типоспецифическими зондами. Позволяет быстро (48-72 часа) определять наличие *M. tuberculosis* и устойчивость к рифампицину и изониазиду. Данный метод проводили путем тестирования образцов мокроты (прямой метод) или выросшей фенотипическим методом культуры (непрямой метод).

LPA SL (Hain 2) - молекулярно-генетический метод, позволяющий быстро идентифицировать *M. tuberculosis* и её устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда из образцов мокроты и культуры. Чувствительность данного метода выше из положительных по микроскопии мазка образцов [2, 93, 94, 95, 136, 181, 210].

Микроскопическое исследование проводили после получения положительного результата тестирования проведенного молекулярно-генетическим методом. Микроскопическое исследование проводили для оценки степени бактериовыделения, а также - для мониторинга эффективности

лечения. При прямой бактериоскопии препарат окрашивали по методу Циль-Нильсена: вначале карболовым раствором фуксина, а затем после обесцвечивания 5 % раствором серной кислоты или 3 % раствором солянокислого спирта, докрашивали 0,25 % раствором метиленового синего. Окрашенные препараты подвергали микроскопии в иммерсионной системе.

Светодиодная люминесцентная микроскопия является рекомендованным ВОЗ приоритетным методом микроскопии. Данный метод на 10% является более чувствительным, чем микроскопия по методу Циль-Нильсена. Для окраски препарата использовали флюорохромы — органические красители, флюоресцирующие при освещении ультрафиолетовыми, фиолетовыми или синими лучами, красителями являются аурамин, родамин С [139].

Посев (бакпосев) - один из методов культивирования микроорганизмов на питательных средах, применяемый для культуральной диагностики ТБ, типирования МТБ и определения чувствительности выделенной культуры к ПТП. Положительный результат посева выявлялся появлением роста колоний на плотных питательных средах не ранее, чем через 3-4 недели инкубации. При наличии колоний характерной морфологии и окраски, производилась количественная оценка интенсивности роста. При положительных результатах посева, проводилась видовая идентификация изолята для определения принадлежности КУБ к комплексу *M. tuberculosis* или к нетуберкулёзным микобактериям (микобактериоз).

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Для определения лекарственной устойчивости микобактерий к ППР и ПВР применяли методом пропорций на плотной среде Левенштейна-Йенсена.

Устойчивость определяли отношением числа колоний, выросших на среде с противотуберкулёзными лекарственными средствами, к числу колоний, выросших на среде без лекарственных средств. Этот показатель позволяет узнать процент устойчивых штаммов в общей популяции жизнеспособных колониобразующих единиц (КОЕ) [218].

ВАСТЕС MGIT-960 является автоматизированной системой культуральной диагностики ТБ на жидких питательных средах и постановки теста на чувствительность к ППР и ПВР. Пробирки MGIT с патологическим материалом помещаются на инкубацию в аппарат ВАСТЕС MGIT-960, где происходит автоматический мониторинг флюоресценции каждые 60 минут. В случае роста МБТ (до уровня 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> КОЕ на 1 мл среды) прибор оценивает пробу как положительную и подает световой и/или звуковой сигнал. При отсутствии роста в течение шести недель (42 дня) прибор оценивает пробу как отрицательную [118, 184].

**Статистическая обработка материала** проводилась на ПК с помощью прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США, 2011). Вычислялось среднее значение ( $M$ ) и его стандартная ошибка ( $\pm m$ ), для относительных величин определялись доли (%). Парное сравнение качественных показателей выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$ , при малом количестве наблюдений (<10) применялась поправка Йетса, а также точный критерий Фишера (<5). Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Методологической основой выполненной работы явилась реализация Национального стратегического плана защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на период 2015-2020 годы, утверждённого на заседании Национальным координационным комитетом, протокол №27 от 18.07. 2014 года.

## Глава 3. Распространенность и эффективность выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

### 3.1. Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Таджикистан

В 2009 г. в стране началось поэтапное внедрение программы по выявлению и лечению ЛУ-ТБ и в 2014 году все выявленные пациенты с МЛУ-ТБ получили доступ к лечению противотуберкулёзными препаратами второго ряда (ПВР).

Частота распространённости множественно лекарственно-устойчивой формы туберкулёза (МЛУ ТБ) среди впервые выявленных больных с легочными формами заболевания за 2014-2018 годы в Республике Таджикистан отражена в таблице 3.1.

**Таблица 3.1. - Распространённость множественно лекарственно устойчивых форм ТБ среди больных легочной формой (на 100 тысяч населения)**

Год	Уровень распространённости МЛУ-ТБ	
	Абс	На 100 тыс. населения
<b>2014</b>	737	10,8
<b>2015</b>	622	10,4
<b>2016</b>	627	8,1
<b>2017</b>	663	8,9
<b>2018</b>	702	10,2

Как видно из таблицы 3.1. показатель распространённости множественно лекарственно устойчивых форм ТБ среди легочных случаев в 2014 году составлял 737 или 10,8 случаев на 100 тысяч населения. Это обусловлено тем, что в 2014 году вся страна была охвачена программой лечения МЛУ ТБ -

улучшилась диагностика и регистрация пациентов, все пациенты из листов-ожидания получили доступ к лечению ПВР.

В последующие 2015-2016 гг. наблюдается постепенное снижение данного показателя до 8,1 случаев на 100 тысяч населения. А в 2017 и 2018 годы наблюдалось увеличение частоты распространенности МЛУ туберкулеза по республике - 10,2 случая на 100 тысяч населения, что может также быть связано с улучшением оснащённости лабораторий ТБ службы дополнительными молекулярно-генетическими методами выявления ТБ. Были поставлены дополнительные аппараты GeneXpertMTB/Rif, внедрено тестирование методом Hain 1 и 2.

Однако стоит отметить и тот факт, что распространенность туберкулёза, рост числа лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулёза связаны также с недостаточным контролем за приемом ПТП со стороны ответственных лиц, и сотрудников ПМСП, снижению приверженности пациентов к лечению, не соблюдением ими режима лечения, что способствует селекции лекарственно устойчивых штаммов возбудителя МБТ и их последующему рассеиванию в окружающей среде, увеличивая риск заражения в первую очередь контактных лиц и уязвимых групп населения, причем все контактные заболевают идентичной лекарственно устойчивой формой туберкулеза, что и индексный пациент.

Таким образом, за анализируемый период 2014 – 2018 годы распространенность туберкулёза легких с МЛУ ТБ варьировала, имея тенденцию снижения, однако за последние 2 года анализируемого периода (2017-2018 ) по республике данный показатель увеличился на 4,5 случая на 100 тысяч населения.



### 3.2. Особенности клинической структуры туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

Изучив особенность клинической структуры распространённости МЛУ ТБ, среди пациентов легочных форм ТБ, наибольший процент приходится на инфильтративную форму туберкулёза (рисунок 3.1.), которая в период 2014 - 2016 гг. составляла в пределах 78,8-78,5%. В период 2017-2018 гг. процент данной формы ТБ снизился незначительно до 75,6 -75,5% соответственно, что указывает на снижение всего на 3,3% по сравнению с данными 2014 года.

Другой не менее важный показатель МЛУ ТБ, составляет распространённость диссеминированной формы туберкулёза (рисунок 3.2.), которая за анализируемый период, снизилась незначительно с 5,3 до 4,7% или на 0,6%. Показатель распада легочной ткани за анализируемый период снизился с 74,7% в 2014 г. до 66,9% в 2018 г., или на 7,8%, что свидетельствует об улучшении раннего выявления туберкулёза на уровне республики (таблица 3.2).

**Таблица 3.2. - Клиническая структура МЛУ ТБ органов дыхания среди впервые выявленных больных за период 2014-2018 гг. (в%)**

Год	Форма туберкулёза				Показатель распада легочной ткани
	Очаговая	Инфильтративная	Диссеминированная	Деструктивная	
2014	10,6	78,8	5,3	6,9	74,7
2015	11,2	77,6	4,9	6,7	72,5
2016	10,5	78,5	4,3	6,3	71,3
2017	11,9	75,6	5,1	5,8	68,7
2018	12,7	75,5	4,7	5,4	66,9

Необходимо отметить, уменьшение числа больных с деструктивными, запущенными формами туберкулёза среди впервые выявленных больных с туберкулёзом легких, это фиброзно-кавернозный, кавернозный и

цирротической формы МЛУ ТБ. В 2014 году данный показатель составлял 6,9%, а в 2018 г. - 5,7%, что указывает на постепенное снижение данных форм и уменьшение показателя на 1,2%.

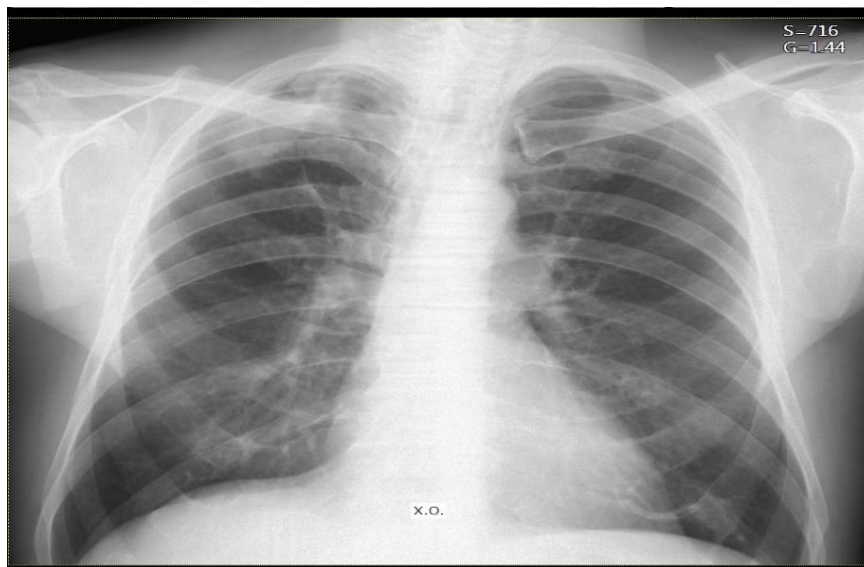
Одним из показателей своевременного выявления туберкулёза является очаговая форма туберкулёза (рисунок 3.3, 3.4), выявление которой за анализируемый период увеличилось незначительно с 10,6% в 2014 г. до 12,7% в 2018 г. или на 2,1%.



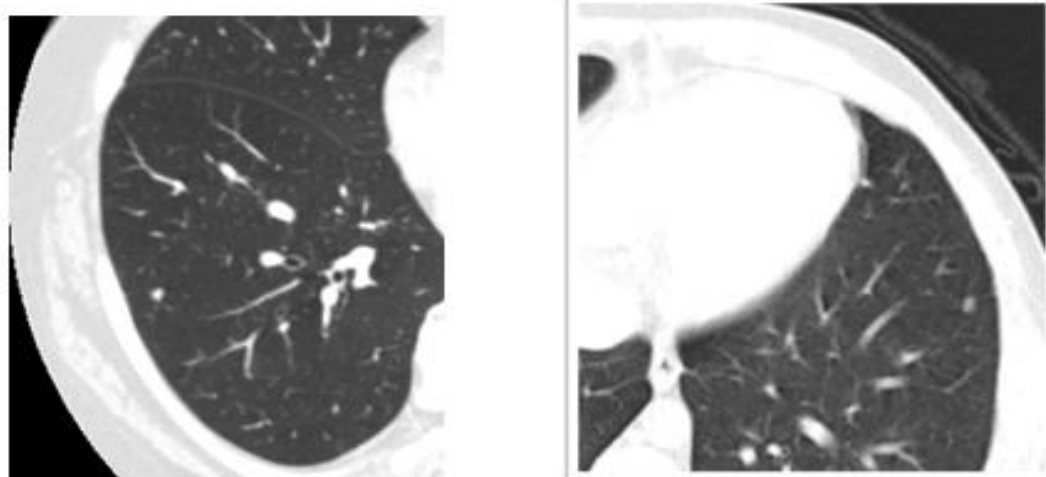
**Рисунок 3.1. - На обзорной рентгенограмме «Инфильтративный туберкулёз верхней доли правого легкого в фазе распада (Rif-устойчивый)»**



**Рисунок 3.2. - На обзорной рентгенограмме «Диссеминированный туберкулёз легких в фазе распада»**



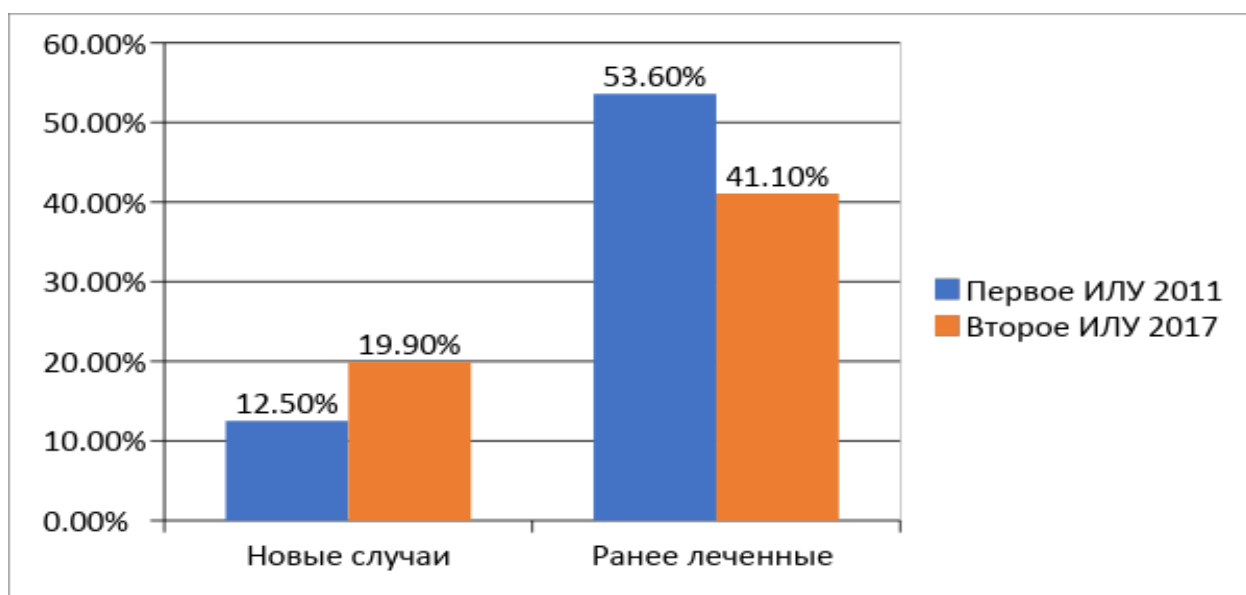
**Рисунок 3.3. - На обзорной рентгенограмме «Очаговый туберкулёз верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации (Rif-устойчивый ТБ)»**



**Рисунок 3.4. - На компьютерной томографии результат лечения очагового туберкулёза верхней доли правого легкого в фазе излечения**

В Таджикистане при поддержке партнеров по развитию исследования случаев туберкулеза на лекарственную чувствительность были проведены в 2011 году и в 2017 году. В данной главе, не претендуя на авторство этих исследований, хотя были непосредственно вовлечены и ответственны за организацию этих исследований, мы провели сравнительный анализ их результатов.

Согласно «Глобальному докладу о туберкулёзе ВОЗ», оценочные данные указывает, что в 2016 году доля случаев МЛУ-ТБ в Таджикистане составила 22% (21–24%) среди новых случаев и 45% (40-50%) среди ранее пролеченных. Информация, собранная посредством Общенационального исследования лекарственной устойчивости, которое проводилось в 2010-2011 гг., выявило, что доля случаев МЛУ-ТБ в Таджикистане (рисунок 3.5) составляла 12.5% среди новых случаев и 53.6% (40-50%) среди ранее пролеченных [162]. На основе метода кластерной выборки исследование охватило случайно отобранные диагностические и лечебные противотуберкулёзные учреждения. Выборка носила репрезентативный характер с охватом всей территории Таджикистана, и включала новые случаи туберкулеза, положительные по мазку мокроты и все случаи повторного лечения.



**Рисунок 3.5. - Сравнение показателей МЛУ-ТБ среди новых и ранее пролеченных случаев больных туберкулёзом**

Таким образом, сравнительное изучение результатов двух исследований показало, что за период длительностью в 7 лет (2011 и 2017 гг.) бремя МЛУ-ТБ в Таджикистане среди новых случаев заболевания возросло с 12,5% (в 2011 году) до 19,9% (в 2017 году) ( $p < 0,05$ ). Этот рост не наблюдается среди ранее пролеченных случаев, где отмечается снижение с 53,6% (2011) до 41,1% (2017) ( $p < 0,05$ ), развитие случаев МЛУ-ТБ среди новых случаев возрос на 7,4% ( $p < 0,05$ ), а среди ранее леченых случаев – снизился на 12,5% ( $p < 0,05$ ).

Повышенный уровень устойчивости среди новых случаев больных туберкулёзом за последние 7 лет, отмечен для всех тестируемых ПТП 1 ряда, достигающий почти двукратного роста для Рифампицина (R) и Изониазида (H) более чем на 7,4% (таблица 3.3).

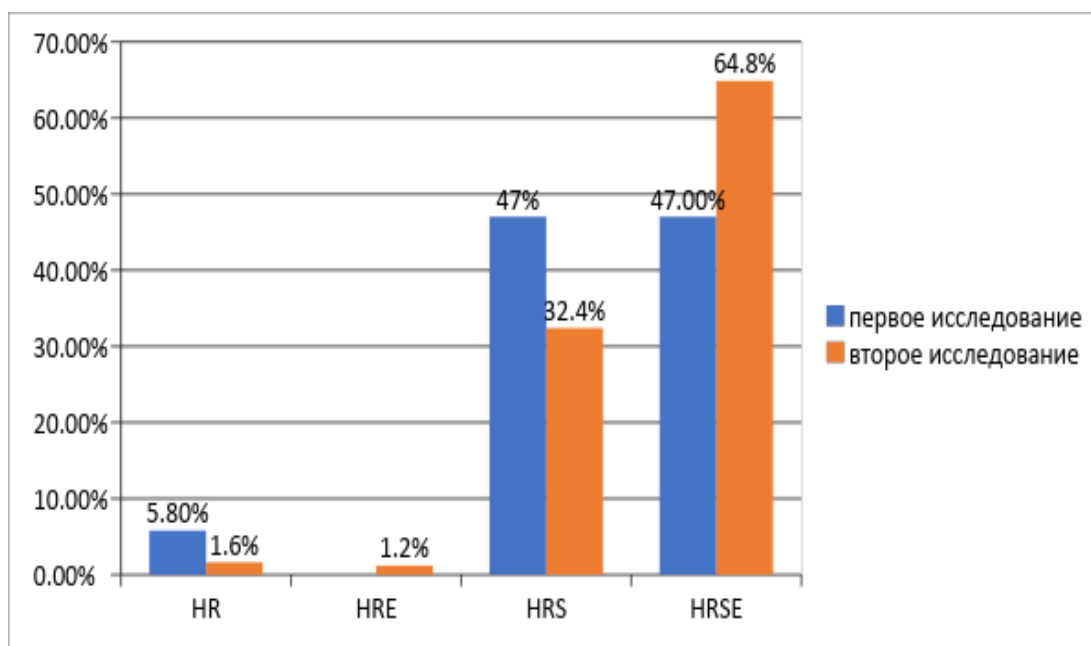
**Таблица 3.3. - Сравнение показателей устойчивости к отдельным ПТП 1 ряда**

Любая устойчивость к отдельным ПТП	Новые случаи			Ранее пролеченные		
	2011	2017	p	2011	2017	p
<b>H</b>	15,9%	28,4%	<0,05	59,0%	51,3%	>0,05
<b>R</b>	13,9%	21,4%	<0,05	56,3%	43,0%	<0,05
<b>E</b>	6,6%	16,4%	<0,05	28,9%	33,1%	>0,05
<b>S</b>	11,8%	35,8%	<0,05	59,8%	50,6%	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между таковыми в 2011 и 2017 годах (по критерию  $\chi^2$ )

Сравнительный анализ показателей устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) 1 ряда, показал самую высокую устойчивость к стрептомицину (S) с 11,8% в 2011 г. возрос до 35,8% в 2017 г. или на 24%. Рост возникновение устойчивости к стрептомицину связано с широким применением врачей общей медицинской сети как эффективный противовоспалительный препарат, в течение короткого времени и возможно его более частое назначение. Устойчивость к изониазиду (H) в период 2011-2017 г. возрос с 15,9 до 28,4%, или на 12,5%. Устойчивость к рифампицину (R)

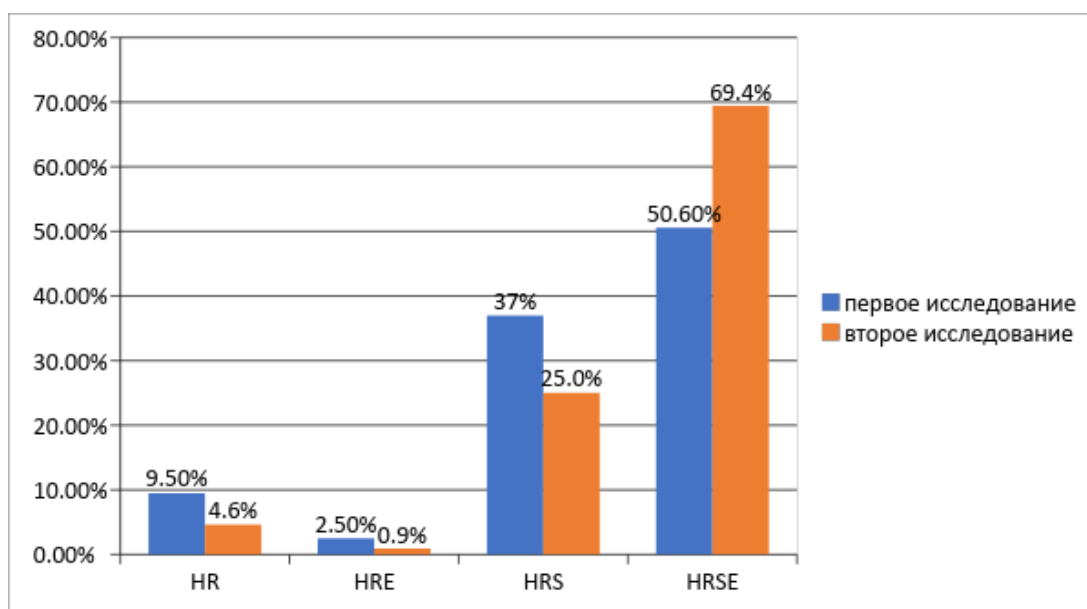
среди новых случаев за этот период увеличилась с 13,9 до 21,4% или на 7,5%, а к этамбутолу (E) - с 6,6 до 16,4% или на 9,8% (рисунок 3.6).



**Рисунок 3.6. - Сравнение моделей устойчивости МЛУ-ТБ среди новых случаев больных туберкулёзом**

Среди ранее пролеченных больных туберкулёзом отмечается рост устойчивости только у больных, которые принимали этамбутол, возросла с 28,9 до 33,1% или на 4,2%. Устойчивость к изониазиду (H) среди ранее пролеченных больных туберкулёзом в период 2011-2017 гг. снизилась с 59,0 до 51,3% или на 7,7%. Устойчивость к рифампицину (R) снизилась с 56,3 до 43,0% или на 13,3%, а к стрептомицину (S) - с 59,8 до 50,6% или на 9,2%.

Исследование показало, что неизменным остается профиль устойчивости с преобладанием резистентности сразу ко всем четырем препаратам среди ранее леченных больных туберкулёзом 1 ряда - HRSE - и трем препаратам первого ряда - HRS. Однако неблагоприятная ситуация указывает на снижение профиля HRS и рост профиля HRSE, что указывает на дальнейший эффект усиления резистентности в общей картине устойчивости к ПТП 1 ряда. Такая же картина была обнаружена и у ранее пролеченных пациентов (рисунок 3.7).



**Рисунок 3.7 - Сравнение моделей устойчивости МЛУ-ТБ среди ранее пролеченных случаев больных туберкулёзом**

Проведенный анализ, показал степень выраженности и возможные причины, повлиявшие на динамику бремени ЛУ ТБ:

1. Несвоевременное выявление пациента с подозрением на ТБ, проблемы с быстрой верификацией диагноза, задержка в своевременном получении результата исследования из лаборатории и началом адекватной химиотерапии;
2. Проблемы, связанные с качеством сбора, хранения и логистикой транспортировки диагностического материала от кабинета сбора мокроты до бактериологической лаборатории, и далее из этой лаборатории до лаборатории более высокого уровня;
3. Несоблюдение схемы и режима лечения, связанное с низкой приверженностью пациентов к лечению;
4. Некачественное или отсутствие проведения бесед медицинских работников с пациентами о важности полного, непрерывного лечения ТБ с соблюдением режима приема лекарств для поддержания терапевтической дозы ПТП в крови.

5. Неадекватная химиотерапия, проводимая из-за неправильной лечебной тактики (несвоевременная коррекция дозы ПТП при увеличении веса пациента во время лечения);
6. Отсутствие отслеживания раннего возникновения нежелательных реакций на приём ПТП и их устранения;
7. Недостаточная настороженность при работе с контингентом повышенного риска заболевания лекарственно-резистентными формами туберкулеза, из очагов туберкулёзной инфекции, как лица, контактировавшие с людьми с заболеваниями МЛУ-ТБ; находящиеся в местах заключения; люди без определенного места проживания (БОМЖ); трудовые мигранты; пациенты с сахарным диабетом; лица, употребляющие алкоголь и наркотические средства; лица с иммунодефицитным состоянием, а также при сочетании нескольких из приведенных выше факторов.

Большим достижением в республике является бесплатное противотуберкулёзное лечение, которое было организовано при содействии Правительства РТ, МЗиСЗН РТ, грантовых средств (Глобальный фонд по борьбе с СПИД, ТБ и малярией, KNCV, MSF) и активного партнерства с рядом международных организаций, работающих в стране.

Верификация диагноза МЛУ-ТБ в Таджикистане стала проще, быстрее и точнее после внедрения ускоренных молекулярно-генетических технологий определения лекарственной устойчивости МБТ, одним из которых является картриджная тест-система GeneXpertMTB/RIF, общее число которых в стране на сегодня составляет 46 аппаратов. Согласно рекомендациям ВОЗ, лекарственная резистентность к рифампицину является маркером МЛУ-ТБ и чувствительность картриджной тест-системы GeneXpertMTB/RIF сопоставима с культуральным методом и, в то же время, позволяет в более короткий срок получить результаты о наличии лекарственной резистентности МБТ. Вместе с тем, раннее проведение химиотерапии МЛУ-ТБ с учетом данных теста GeneXpertMTB/RIF, с последующей коррекцией с учетом полученных данных при бакпосеве на VactecMGIT 960, позволяет значительно улучшить



эффективность терапии больных с МЛУ формой туберкулеза как в отношении сокращения сроков бактериовыделения, так и в отношении сокращения сроков ликвидации очагов деструкции.

Значительный рост МЛУ среди новых больных свидетельствует о серьезной проблеме инфекционного контроля. Этот факт дополнительно подтверждается тем фактом, что большинство пациентов с МЛУ, которые никогда не лечились ранее, уже устойчивы ко всем 4 ПТП 1 ряда. Согласно данным ВОЗ, в среднем, один пациент с ТБ в год заражает до 10-15 человек. Контакт с больными ТБ подтвержден как фактор риска для инфицирования МЛУ-ТБ ( $p < 0,001$ ), где наиболее затронутая возрастная группа - это люди от 35 до 44 лет ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, лекарственная устойчивость МБТ у впервые выявленных больных имеет серьезные последствия не только для самого больного, но и для населения в целом, так как не излеченные больные являются резервуаром опасной инфекции и источником распространения МЛУ-ТБ среди здорового населения. Обеспечение и соблюдение адекватных мер инфекционного контроля, в особенности если пациент получает лечение в амбулаторных условиях, особенно если пациент проживает в сельской местности, требует отдельного внимания, начиная с назначения ответственных лиц со стороны специалистов санитарно-эпидемиологического надзора, а также расширения программ по повышению уровня информированности населения о путях распространения туберкулёзной инфекции.

## **Глава 4. Влияние медико-социальных факторов на формирование туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и эффективность лечения больных с разными режимами химиотерапии**

### **4.1. Влияние медико-социальных факторов на формирование туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью**

Изучение влияния медико-социальных факторов на формирование множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза (МЛУ-ТБ) в исследуемых пилотных районах (г. Душанбе, Вахдат, районы Рудаки, Гиссар) проведено путем социологического анкетного опроса.

Были опрошены 402 пациента с активной формой МЛУ-ТБ из них 134 (33,3%) больных 1-й группы и 268 (66,7%) больных группы сравнения, 2-ой группы. Все опрошенные пациенты, состояли на диспансерном учете в противотуберкулёзных учреждениях, с разными сроками длительности активного множественно лекарственно устойчивого туберкулёза, находящиеся на разных этапах лечения. Больные в основном, жители сельской местности (71%) из города Душанбе (29%).

При изучении уровня образования пациентов с множественно лекарственно устойчивой формой туберкулёза в первой группе исследования показал, что с начальным, без среднего образования составляли - 36,6% пациентов, с общим средним – 38,1%, средне специальным - 16,4%, и высшим - 2,2%.

В группе сравнения пациенты без среднего образования составили 31,3%, с общим средним - 36,2%, средним специальным образованием - 21,3%, неоконченным высшим - 7,8% и с высшим образованием - 3,4% пациентов с МЛУ ТБ (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1. - Распределение респондентов в зависимости от уровня образования пациентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза (основная и группа сравнения), абс (%)**

<b>Образование</b>	<b>Основная группа (n= 134)</b>	<b>Группа сравнения (n= 268)</b>	<b>p</b>
5-8 классов (без среднего образования)	49 (36,6%)	84 (31,3%)	>0,05
Общее среднее	51 (38,1%)	97 (36,2%)	>0,05
Среднее специальное	22 (16,4%)	57 (21,3%)	>0,05
Неоконченное высшее	9 (6,7%)	21 (7,8%)	>0,05*
Высшее	3 (2,2%)	9 (3,4%)	>0,05**
Всего	134 (100,0%)	268 (100,0%)	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

При аналитическом сравнении пациентов с МЛУ ТБ без среднего образования в основной группе составляло 49 (36,6%), а в группе сравнения 84 (31,3%)  $p > 0,05$ . С общим средним образованием в обеих группах показатели значительно высокие и в основной группе составило 51 (38,1%), в группе сравнения 97 (36,2%), то есть в основной группе на 1,9% больше. Со средне специальным образованием количество больных с МЛУ ТБ в группе сравнения больше на 4,9%. В основной группе показатель больных без среднего образования на 5,4%, больше, а с неоконченным высшим образованием на 1,1% меньше. Другие же показатели почти на одном уровне в обеих группах.

Таким образом, изучение уровня образования пациентов с МЛУ ТБ в первой группе исследуемых показало, что пациенты с начальным, без среднего образования составили - 36,7%, с общим средним - 38%, средне специальным - 16,4% и неоконченным высшим образованием - 6,7%. А в группе сравнения, без среднего образования составили 31,3%, общим средним - 36,2%, средним специальным образованием - 21,3%, неоконченным высшим - 7,8%.

Изучение возрастнo-половых особенностей пациентов основной группы больных с множественно лекарственно устойчивой формой туберкулёза показало, что из 134 больных 1 группы 69 (51,5%) составляют мужчины и 65 (48,5%) женщины. А в группе сравнения из 268 больных мужчины составляют 154 (57,5%), женщины 114 (42,5%).

Среди заболевших лекарственно устойчивой формой туберкулёза (ЛУ ТБ) самый высокий показатель в возрастной группе 35-44 года, в основной группе составляет 30,6%, (мужчин 30,4%, женщин 30,7%) сравнительно женщин составляют столько же, сколько и мужчин. В группе сравнения этой же возрастной группы - 28%, здесь количество мужчин составляет 33,9%, а женщин - 22,8%; сравнительно мужчин болеет больше, чем женщин на 11,1%. Также высокий показатель заболевших лекарственно устойчивыми формами туберкулёза в возрастной группе 25-34 года, в основной группе составляет 21,6%, а в группе сравнения - 25,4%. В этих группах количество заболевших мужчин больше, что составляет 24,6 - 28,0% соответственно. Среди самой молодой возрастной группы 15-24 года, показатель заболевших с множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза в основной группе составляет - 17,2%, в группе сравнения - 10,8%. В данной группе количество и показатель заболевших женщин больше, чем мужчин, что составляет 18,5-15,8% соответственно. В пожилом возрасте, 55-69 лет, болеют от 10,8 до 15,8 % как женщины, так и мужчины, в группе сравнения количество женщин этой возрастной категории более, чем в 2 раза чаще болеют женщины (Таблица 4.2.).

Необходимо отметить, что количество заболевших детей до 15 лет, в основной группе составляет 1,5%, а в группе сравнения 3,0%, т. е. в два раза больше, чем в основной группе, все они из числа лиц, бывших в контакте с близкими родственниками, болевшими множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза и заразившиеся их штаммами МТБ. Люди самого трудоспособного возраста от 15 до 50 лет в основной группе составляет 76,6%, в группе сравнения - 72,5%.

**Таблица 4.2. - Возрастно-половые особенности пациентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза (основная и группа сравнения)**

Возрастная группа (по возрастам)	Основная группа (n= 134)						Группа сравнения (n= 268)					
	абс	%	муж		жен		абс	%	муж		жен	
			абс	%	абс	%			абс	%	абс	%
До 15	2	1,5	1	1,4	1	1,6	8	3,0	5	3,2	3	2,6
15-24	23	17,2	11	16,0	12	18,5	29	10,8	11	7,1	18	15,8
25-34	29	21,6	17	24,6	12	18,5	68	25,4	43	27,9	25	22,0
35-44	41	30,6	21	30,4	20	30,7	75	28,0	49	31,9	26	22,8
45-54	23	17,2	13	18,9	10	15,3	48	17,9	27	17,5	21	18,4
55-69	12	8,9	5	7,3	7	10,8	31	11,5	13	8,4	18	15,8
>69	4	3,0	1	1,4	3	4,6	9	3,4	6	3,9	3	2,6
<b>Всего:</b>	134	100	69	51,5	65	48,5	268	100	154	57,5	114	42,5

Примечание:  $p > 0,05$  – при внутригрупповом и межгрупповом сравнении по полу (по критерию  $\chi^2$ )

В процентном соотношении между наблюдаемыми группами в каждой поло-возрастной группе достоверных отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

По социальному положению основную группу больных с МЛУ ТБ составили социально незащищенные слои населения, безработные - 51,5%, рабочие (35,1%) и пенсионеры (6,7%), что в сумме составляли 93,3%. Самые низкие показатели заболеваемости среди служащих - 3,0% и предпринимателей - 3,7% (Таблица 4.3).

**Таблица 4.3. - Распределение респондентов по социальному положению пациентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза (основная и группа сравнения), абс (%)**

<b>Социальное положение</b>	<b>Основная группа (n= 134)</b>	<b>Группа сравнения (n= 268)</b>	<b>p</b>
Служащие	4 (3,0%)	14 (5,2%)	>0,05**
Рабочие	47 (35,1%)	93 (34,7%)	>0,05
Безработные	69 (51,5%)	133 (49,6%)	>0,05
Пенсионеры	9 (6,7%)	19 (7,1%)	>0,05*
Предприниматели	5 (3,7%)	9 (3,4%)	>0,05*
Всего	134 (100%)	268 (100%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

В группе сравнения бремя МЛУ ТБ также в основном приходится на социально незащищенные слои населения: безработных (49,6%), рабочих (34,7%) и пенсионеров (7,1%), что кумулятивно составило 91,4%. В процентном соотношении между наблюдаемыми группами в каждой группе по социальному положению достоверных отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, МЛУ ТБ болеют в основном социально незащищенные слои населения в основной группе 93,3% (безработные - 51,5%, рабочие 35,1% и пенсионеры 6,7%), а в группе сравнения 91,4% (безработные - 49,6%, рабочие 34,7% и пенсионеры 7,1%).

Изучение обеспеченности жильём пациентов с МЛУ ТБ показало, что в собственных благоустроенных жилищных условиях проживает 28,4% больных. 64,6% проживают в коммунальной квартире чаще с родственниками, или как в общежитии, в одном доме несколько семей (многохозяйственные семьи) (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4. - Уровень обеспеченности жильём, пациентов с множественно лекарственно устойчивой формой туберкулёза, основная и группа сравнения (%)**

<b>Уровень обеспеченности жильём</b>	<b>Основная группа (n=134)</b>	<b>Группа сравнения (n=268)</b>	<b>p</b>
Проживание в коммунальной квартире	45 (33,6%)	83 (31,0%)	>0,05
В съёмной квартире	29 (21,6%)	60 (22,4%)	>0,05
В общежитии	12 (9,0%)	22 (8,2%)	>0,05
В собственном доме	15 (11,2%)	46 (17,2%)	>0,05
В секции со всеми удобствами	33 (24,6%)	57 (21,3%)	>0,05
Всего	134 (100%)	268 (100%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

В основной группе, больных МЛУ ТБ уровень обеспеченности жильём, выглядел следующим образом: проживающие в коммунальной квартире составили 33,6%, в съёмной квартире -21,6% и в общежитии 9,0%, что кумулятивно составляет 64,2%. В группе сравнения пациенты, проживающие в коммунальной квартире составили - 31,0%, в съёмной квартире - 22,4% и в общежитии – 8,2%, что кумулятивно составляет 61,6%. В процентном соотношении между наблюдаемыми группами в каждой группе по социальному положению достоверных отличий не выявлено ( $p>0,05$ ). Проживающие в собственном доме пациенты основной группы составили - 11,2%, в группе сравнения - 17,2%, что на 6,0% больше, чем в основной группе. Проживающие в многоэтажных домах (секциях) с всеми удобствами в основной группе составляют - 24,6%, в группе сравнения - 21,3%, то есть на 3,3% больше, чем в группе сравнения.

Оценка уровня жизни семьи больных с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза, по материальному благосостоянию в соответствии с личными представлениями оценивалась по уровню выше или ниже прожиточного минимума уровня 2015 года (общая черта для 2015 года определена на уровне 258,71 сомони в месяц) (Таблица 4.5).

**Таблица 4.5. - Распределение пациентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза по уровню материальной обеспеченности (основная и группа сравнения), абс (%)**

Уровень жизни	Основная группа (n=134)	Группа сравнения (n=268)	р
Выше прожиточного минимума	39 (29,1%)	89 (33,2%)	$\chi^2=0,693$ p=0,405
Ниже прожиточного минимума	95 (70,9%)	179 (66,8%)	
Всего	134 (100%)	286 (100%)	

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Согласно результатам исследования, было установлено, что как в основной группе, так и в группе сравнения семьи больных с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза проживали на средства ниже прожиточного минимума на одного члена семьи - 70,9% , а в группе сравнения - 66,8%. Выше прожиточного минимума проживали в основном предприниматели и служащие.

Изучен уровень удовлетворённости качеством оказываемой медицинской помощи пациентам с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза в основной группе и группе сравнения. Согласно анализу большинство опрошенных пациентов основной группы (88,1%) и группы сравнения (76,1%) оценили качество работы медицинских работников как



фтизиатрической, так и службы ПМСП как, удовлетворительную, в основном пенсионеры, безработные и служащие.

Процент неудовлетворенности качеством оказываемой медицинской помощи в основной группе составил -11,9%, а в группе сравнения - 23,9% (таблица 4.6).

**Таблица 4.6. - Распределение пациентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза по уровню удовлетворённости качеством медицинской помощи основная и группа сравнения, абс (%)**

Качество медицинской помощи	Основная группа (n=134)	Группа сравнения (n=268)	p
Удовлетворительное	118 (88,1%)	204 (76,1%)	$\chi^2=7,990$ p=0,005
Неудовлетворительное	16 (11,9%)	64 (23,9%)	
Всего	134 (100%)	286 (100%)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Оценили качество работы медицинских работников фтизиатрической службы и ПМСП как неудовлетворительную, в основном рабочие и предприниматели. Основной причиной неудовлетворенности работой медицинских работников фтизиатрической службы явились: длительность времени сдачи анализов и ожидание их результатов, осмотр другими специалистами, невнимательность к мнению пациентов, необходимость оплаты клиничко-биохимических анализов и др. Большинство больных, оценивших работу медицинских работников фтизиатрической службы, как неудовлетворительную, были из тех районов, где недостаточная обеспеченность врачами-фтизиатрами и их функции в ДОТС кабинетах выполняют либо врачи-терапевты, либо медицинские работники общей лечебной сети.

Таким образом, установлено, что для пациентов в первую очередь важны знания, грамотность, чуткость, вежливость медицинских работников

фтизиатрической службы, и службы ПМСП, а также получение квалифицированной помощи и внимание к пациентам.

Длительность диагностирования туберкулёза: в течение первых 2-х недель с момента обращения в основной группе был поставлен диагноз множественно лекарственно устойчивой формы туберкулёза - 45,5% пациентам, а в группе сравнения - 9,7% (таблица 4.7).

**Таблица 4.7. - Распределение пациентов с МЛУ-ТБ в зависимости от длительности диагностирования МЛУ туберкулёза в основной и группе сравнения, абс (%)**

<b>Длительность диагностирования туберкулёза</b>	<b>Основная группа (n=134)</b>	<b>Группа сравнения (n=268)</b>	<b>p</b>
В течение 2-х недель	61 (45,5%)	26 (9,7%)	$\chi^2=107,876$ p=0,01
От 2 недель до 1-го месяца	73 (54,5%)	133 (49,6%)	
Более, чем через 1 месяц	0	109 (40,4%)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

В основном, диагноз МЛУ ТБ удавалось подтвердить в течение от 2 недель до одного месяца с момента обращения больного, как в основной группе (54,5%), так и в группе сравнения (49,6%). Диагноз множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза в течении более, чем 1 месяц в 40,4% случаев был поставлен пациентам второй группы, связанное в основном получением результатов ТЛЧ на ПВР. В первой группе таких длительных задержек в постановке диагноза множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза не было, что связано с тем, что в тот период, в страну поступили дополнительные аппараты GeneXpertMTB/Rif и стал доступен новый молекулярно-генетический метод LPA SL (Hain-2), который в течение 48-72

часов дает результат о чувствительности противотуберкулёзного препарата второго ряда. Кроме того, следует отметить, что в обеих группах были пациенты, которые лечились у других, знакомых врачей общего профиля длительное время (до 3-х месяцев), с диагнозом хронический бронхит, пневмония и т.д., что показывает низкую настороженность врачей общего профиля по поводу туберкулеза.

При изучении клинических форм пациентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза, взятых на учёт на основании ряда критерий отбора включения и исключения, согласно рекомендациям ВОЗ разница была следующей: в наблюдаемой нами основной группе пациенты с очаговой формой туберкулёза легких составили 29 (21,6%) больных, а инфильтративной формой туберкулёза, согласно критериям отбора больных составило 105 (78,4%) (таблица 4.8).

**Таблица 4.8. - Клиническая структура наблюдаемых групп пациентов**

Параметр	1-я группа (n=134)		2-я группа (n=268)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Очаговая форма МЛУ туберкулёза	29	21,6	60	22,4	>0,05
Инфильтративная форма МЛУ туберкулёза	105	78,4	208	77,6	
<b>Всего</b>	134	100,0	268	100,0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

В группе сравнения (2-я группа) пациенты с очаговой формой туберкулёза легких, составили 60 (22,4%) больных с МЛУ ТБ, а инфильтративной формой туберкулёза - 208 (77,6%).

В следующей таблице 4.9. представлены данные о наличии сопутствующих заболеваний в рассматриваемых нами группах больных.

**Таблица 4.9. - Распределение респондентов с множественно лекарственно устойчивыми формами туберкулёза в зависимости от уровня сочетанной патологии**

Группа наблюдения	Сочетанная патология									
	ВИЧ		Сахарный диабет		Гепатиты Б и С		Анемия		Без соп. патол.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я группа (n=134)	8	6,0	34	25,4	9	6,7	19	14,2	70	52,2
2-я группа (n=268)	21	7,8	77	28,7	12	4,5	44	16,4	154	57,5
<b>p</b>	>0,05*		>0,05		>0,05*		>0,05		>0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса)

Как видно из данной таблицы, сопутствующие заболевания в обеих группах встречались примерно у половины наблюдаемых нами больных. При этом, наиболее часто встречалось сочетание ТБ с сахарным диабетом – 25,4% в первой группе и 28,7% - во второй. На втором месте по частоте сопутствующих заболеваний были железодефицитные анемии (соответственно 14,2 и 16,4 %). Сочетание ТБ с ВИЧ-инфицированием встречалось соответственно в 6,0 и 7,8 % случаев, различные формы гепатитов – соответственно в 6,7 и 4,5 % случаев.

#### **4.2. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с использованием различных режимов химиотерапии**

С 2009 года в Республике Таджикистан началось поэтапное внедрение лечения больных с МЛУ-ТБ и в 2014 году доступ к лечению таких форм туберкулеза уже имели пациенты по всей стране. Лекарственная устойчивость к 2 основным противотуберкулёзным препаратам (МЛУ ТБ) рифампицину и изониазиду длилось в течение 18-20 месяцев, а лечение туберкулеза с широкой

лекарственно устойчивой формой туберкулеза (ШЛУ ТБ) длится в течение 24-36 месяцев. С декабря 2016 г. В стране началось поэтапное внедрение более укороченного режима лечения (9-12 месяцев) пациентов с МЛУ-ТБ.

В данном исследовании, нами изучена эффективность лечения пациентов с легочной формой МЛУ ТБ новым, более коротким режимом лечения среди впервые заболевших МЛУ ТБ пациентов. Было применено 2 режима химиотерапии, каждый из которых состоял из 2-х фаз: интенсивной и поддерживающей (фазы продолжения).

Для изучения эффективности лечения коротким курсом впервые заболевших пациентов с множественной лекарственной устойчивостью лёгочной формой туберкулёза нами были отобраны всего 402 пациента, из них - 134 пациентов вошли в 1-ю группу (основную), которые получали лечение по краткосрочному курсу химиотерапии МЛУ ТБ и контрольная группа, состоящая из 268 больных МЛУ ТБ формой, вошедшие во 2-ю группу, группу сравнения, были пролечены стандартным (18-24 мес.) курсом лечения ТБ.

Интенсивная фаза лечения при краткосрочном курсе продолжалась от 4 до 6 месяцев, а поддерживающая фаза - 5 месяца. Курс составлял от 9 до 12 месяцев лечения. Всем пациентам (134 чел.) назначался курс лечения по укороченному режиму с включением следующих противотуберкулезных препаратов(ПТП): каприомицин (Cm), моксифлоксацин (Mxf), протиномид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (H<sup>ВД</sup>), этамбутол (E), пипразинамид (Z) - в течении 4 (6) месяцев. Поддерживающая фаза химиотерапии длилась 5 месяцев и включала следующие ПТП: моксифлоксацин (Mxf), протиномид (Pto), клофазимин (Cfz), Этамбутол (E), пипразинамид (Z).

Группу сравнения составили 268 больных (2-я группа), получавших лечение препаратами: капреомицин (Cm), левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), пипразинамид (Cs) и парааминосалициловая кислота (ПАСК) в течение 8 (10) месяцев на интенсивной фазе и левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), пипразинамид (Cs) и парааминосалициловая

кислота (ПАСК) в течении 12 месяцев на поддерживающей фазе. Принимая во внимание тот факт, что для отбора на краткосрочное лечение мы рассматривали когорту только новых случаев МЛУ-ТБ, для репрезентативности сравнения, во второй группе лечения была отобрана когорта больных только с новыми случаями МЛУ-ТБ, согласно критериям включения.

У пациентов первой группы наблюдения изначально микобактерии туберкулёза микроскопически были выявлены у 113 из 134 больных (84,3%), во второй группе бактериовыделение было выявлено у 175 (65,3%) из 268 больных (таблица 4.10).

**Таблица 4.10. - Динамика эффективности лечения: прекращение выделения МБТ по микроскопии мокроты**

Группа больных		Число больных	Из них: МБТ(+) по микроскопии	Прекращение выделение МБТ по микроскопии мокроты			МБТ(+) через 4 мес.
				концу 1-2 месяц	концу 3 месяц	концу 4 месяц	
1-я	Абс	134	113	26	39	43	5
	%	100	84,3	23,0	34,6	38,0	4,4
2-я	Абс	268	175	23	49	61	42
	%	100	65,3	13,1	28,0	34,9	24,0
p			<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Мы наблюдали интересную динамику прекращения бактериовыделения у 57,6% пациентов первой группы; конверсия мокроты наблюдалась в первые три месяца химиотерапии, тогда как у пациентов из второй группы за этот период лечения конверсия наблюдалась у 41,1% случаев ( $p<0,05$ ). Более того, спустя 4 месяца химиотерапии в первой группе конверсия не наступила лишь в 4,4% случаев, тогда как во второй группе – в 24,0% случаев ( $p<0,001$ ).

Несколько иная картина наблюдалась при анализе сроков конверсии по посеву мокроты (таблица 4.11).

**Таблица 4.11. - Динамика эффективности лечения: прекращение выделения МБТ по посеву мокроты**

Группа больных		Число больных	Из них: МБТ(+)	Прекращение выделения МБТ по посеву во время лечения			МБТ(+) через более 4 мес.
				конец 1-2 месяца	конец 3 месяца	конец 4 месяца	
1-я	Абс.	134	113	18	53	34	8
	%	100	84,3	15,9	47,0	30,0	7,1
2-я	Абс.	268	175	31	34	72	74
	%	100	65,4	14,7	29,4	41,1	12,3
P				>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса)

В первые три месяца краткосрочной химиотерапии конверсия по посеву в первой группе наблюдения была констатирована в 63,7% случаев, а во второй группе – в 43,4% случаев. Одновременно с этим, спустя 4 месяца от начала лечения у пациентов первой группы в 7,1% случаях конверсия по посеву не была отмечена, а у пациентов второй группы – в 15,4% случаях.

Одним из показателей эффективности лечения является показатель закрытия полостей распада легочной ткани методами рентгено-томографического исследования. Закрытие полостей распада у пациентов из первой группы в первые 4 месяца химиотерапии было отмечено в 66,3% случаев, а у пациентов из второй группы – в 49,1% случаев. К концу 6-месяца лечения закрытие полости распада лёгочной ткани у больных первой группы было достигнуто до 82,9% случаев, у больных второй группы – 70,1% случаев (таблица 4.12).

**Таблица 4.12. - Динамика эффективности лечения закрытия полостей распада лёгочной ткани у пациентов с МЛУ в наблюдаемых группах**

Группа больных		Число больных	Из них, с наличием полостей распада	Закрытие полостей распада (мес.)		
				концу 2 месяц	концу 4 месяц	концу 6-9 месяц
1-я	Абс.	134	95	12	51	32
	%	100	70,9	12,6	53,7	33,7
2-я	Абс.	268	204	24	76	104
	%	100	76,1	11,8	37,3	51,0
p			>0,05	>0,05	<0,01	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Таким образом, полученные сравнительные данные по изучению эффективности лечения больных с МЛУ-ТБ свидетельствуют о том, что при соблюдении всех норм и рекомендаций ВОЗ, по критериям отбора пациентов на лечение, контроля за каждой дозой принимаемого противотуберкулёзного препарата, в сочетании с общеукрепляющей, десенсибилизирующей терапией, и своевременной коррекции побочных действий препаратов, одновременно при проведении грамотного менеджмента нежелательной реакции (НР) проведение краткосрочного курса химиотерапии является экономически эффективным и выгодным как для пациента, и медицинского работника, но и для сектора общественного здравоохранения и государства в целом.

В первой группе наблюдения все клинические критерии эффективности лечения (купирование или значительное исчезновение симптомов интоксикации до 89,6% больных, а в группе сравнения до 66,8%; значительное уменьшение воспалительных изменений в гемограмме, показатель улучшения повысился до 88,1%, а в группе сравнения 59,7%), к концу лечения были статистически достоверно лучше, нежели у пациентов из второй группы (таблица 4.13).



**Таблица 4.13. - Динамика эффективности лечения по клиническим критериям у больных при завершении курса противотуберкулёзного лечения**

Результат лечения	1 группа больных (n=134)		2 группа больных (n=268)		p
	абс	%	абс	%	
Купирование или значительное уменьшение симптомов интоксикации	120	89,6	179	66,8	<0,001
Купирование или значительное уменьшение воспалительных изменений в гемограмме	118	88,1	160	59,7	<0,001
Полное или значительное уменьшение кашля	101	75,4	159	59,3	<0,01
Купирование катаральных явлений в лёгких	101	75,4	147	54,9	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Полное или значительное уменьшение кашля и купирование катаральных явлений в лёгких, были на одном уровне в обеих группах в пределах 75,4%, в группе сравнения данный показатель составлял значительно ниже, чем в основной группе 59,3% и 54,9% соответственно. Все показатели в основной группе по эффективности лечения к концу лечения были статистически достоверно лучше, нежели у пациентов из второй группы.

При этом следует отметить, что во всех случаях наличия сопутствующей патологии были вовлечены профильные узкие специалисты-консультанты, которые проводя коррекцию диагностических назначений и лечения, также ежемесячно мониторировали лечение этих пациентов.

По окончании полного курса химиотерапии, с учётом клинико-рентгенологических, бактериоскопических и бактериологических данных, нами произведен анализ исходов лечения (таблица 4.14).

**Таблица 4.14. - Динамика исходов лечения наблюдаемых пациентов с МЛУ ТБ**

Группы наблюдения	Исходы лечения							
	Излечение		Неудача лечения		Умер		Отрыв	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>1-я группа (n=134)</b>	115	85,8	11	8,2	1	0,7	7	5,2
<b>2-я группа (n=268)</b>	179	66,8	35	13,1	18	6,7	36	13,4
<b>p</b>	<0,001		>0,05		<0,05**		<0,05*	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

Так, как видно из данной таблицы успешное лечение, у пациентов первой группы наступило в 85,8% случаях и в 66,8% случаях у пациентов второй группы, что свидетельствует о преимуществе выбора укороченного режима лечения. Неудача лечения и отрывы от химиотерапии во второй группе наблюдения, значительно выше, чем в первой группе. Кроме того, число умерших в процессе лечения в первой группе было значительно ниже, чем во второй, что составило соответственно 0,7% и 6,7% случаев.

Анализ и длительное наблюдение за 402 пациентами с МЛУ-ТБ, сопровождающемуся ранним выявлением лиц с подозрением на ТБ, быстрой верификацией диагноза, формы заболевания и спектра ЛУ МБТ, “сортировкой” пациента для выбора режима лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ, внедрением пациент-ориентированного подхода при организации НКЛ, своевременного менеджмента нежелательных реакций на ПТП, мы

констатируем факт высокой эффективности обоих сравниваемых режимов лечения, с преобладанием результата укороченного режима химиотерапии. При этом, мы конечно, принимаем во внимание более строгие критерии отбора пациентов на этот режим лечения.

Известно, что эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ зависит от многих факторов, одним из которых является высокая частота развития НР на ПТП во время лечения.

При развитии «больших» или серьезных НР (кожная сыпь, снижение слуха, вестибулярные расстройства, желтуха и гепатит, спутанность сознания, нарушения зрения, шок, пурпура, острая почечная недостаточность) – требуется отмена, как минимум, одного ПТП, предполагаемого виновника НР или же всей химиотерапии.

При развитии “малых” или слабовыраженных НР (тошнота, зуд кожи и т.д.), как правило, симптомы можно быстро и эффективно купировать симптоматическим лечением при сохраненной химиотерапии в прежнем объеме.

У больных, находящихся под нашим наблюдением, мониторинг реакции на лечение и токсичность осуществляли посредством регулярного опроса, физического обследования, рентгенографии грудной клетки, использования специальных тестов для определения остроты и цветоощущения зрения, аудиометрия, электрокардиография, а также лабораторный мониторинг состояния ферментов печени, поджелудочной железы, а также креатинина и расчета клубочковой фильтрации. Важно следить за состоянием органа слуха и функцией почек, учитывая использование инъекционного препарата. Логическое обоснование для подобного мониторинга лечения в значительной степени поддерживается растущим во всем мире сочетанием новых и повторно назначенных препаратов в схемах лечения МЛУ-ТБ. Токсичность определенных препаратов может увеличиваться с продолжительностью использования (например, повреждение слухового нерва аминогликозидами,

зрительного нерва линезолидом) и может ограничивать их постоянную работу у пациента, а иногда и полное прекращение лечения.

Следует подчеркнуть, что от клофазимина, который входит в укороченный режим лечения в двух случаях встречался такой побочный эффект как гиперпигментация, то есть на момент приема препарата вся кожа окрашивается в цвет загара (золотисто-медный цвет), в связи с чем в процессе лечения молодые девушки отказывались его принимать. В этих случаях приходилось девушкам менять схему лечения и клофазимин заменить на линезолид.

В нашем исследовании нежелательные реакции (НР), при приеме противотуберкулёзных препаратов (ПТП), возникли у 105 (78,4%) пациентов 1 группы и у 219 (81,7%) больных второй группы.

Чаще всего развитие нежелательных реакций наблюдалось со стороны пищеварительной системы, которые наблюдались у 93 (69,4%) больных из первой группы (n=134), и у 213 (79,5%) больных из второй группы (n=268). Развитие нежелательных реакций при приеме ПТП со стороны нервной системы и гепатотоксичность среди больных первой группы наблюдались в 57,8% и 81,3% случаев, соответственно. Развитие НР дерматологического характера, гипотиреоза, а также поражение слуха и почек у больных первой группы отмечались, соответственно, в 23,8%, 3,0%, 13,8%, и 15,6% случаях, а среди больных второй группы эти показатели составили, соответственно, 31,3%, 9,2%, 21,0%, и 17,5 случаев. У 4,8% больных было обнаружено побочное влияние ПТП на зрение. Развитие периферической нейропатии среди больных первой группы наблюдалось в 17 (15,6%) случаях, а среди больных второй группы – в 64 (23,8%) случаях. Чаще всего развитие нежелательных реакций наблюдалось среди больных с наличием сахарного диабета, гепатитов и т.д. В среднем у одного больного наблюдались нежелательные реакции со стороны трех систем организма.

В таблице 4.15 представлены сравнительные данные о частоте и видах возникновения нежелательные реакции при разных видах химиотерапии.

**Таблица 4.15. - Виды и частота возникновения нежелательных реакций в период лечения у больных с МЛУ ТБ основной и группы сравнения, при разных режимах лечения**

Вид НР	1-я группа (n=134)		2-я группа (n=268)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Желудочно-кишечные	74	55,2	213	79,5	<0,001
Дерматологические	26	19,4	84	31,3	<0,05
Неврологические	63	47,0	218	81,3	<0,001
Гепатотоксические	69	51,5	192	71,6	<0,001
НР на органы слуха и зрения	15	11,2	56	20,9	<0,05
Эндокринные	3	2,2	42	15,7	<0,001**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*\*по точному критерию Фишера)

При мониторинге лечения также использовались таблица Снеллена для проверки остроты зрения, в то время как цветные пластины Ишихара использовались для определения красно-зеленой цветовой дискриминации.

Признаки ототоксичности в ходе применения противотуберкулезных препаратов наблюдались у каждого четвертого больного с МЛУ-ТБ из второй группы, и обнаруживались позднее других НР. К примеру, минимальный период до момента появления жалоб у больных на снижение слуха составлял 114 суток после начала терапии.

Наличие нежелательных реакций неврологического характера среди больных 1 группы наблюдалось в 63 случаях, а среди больных 2 группы - в 218 случаях, таким образом, в среднем у одного больного наблюдались 2 клинико-неврологических проявления. Неврологические нарушения депрессивного характера по типу повышенной тревожности и подавленности наблюдались почти у каждого третьего больного. В 6 случаях у больных второй группы возникала

необходимость в прекращении приема противотуберкулезных препаратов с назначением антидепрессантных средств, а в 9 случаях больным проводилось консервативное лечение возникшего психоза.

Одним из наиболее частых, нежелательных реакций у больных в период лечения наблюдалось нарушение функционирования ЖКТ, которое у основной группы составлял 55,2%, а в группе сравнения 79,5%, т. е. более чем на 24,3%.

Таким образом, нарушение функционирования ЖКТ и ЦНС, артралгия, в нашем исследовании оказались превалирующими в структуре всех нежелательных реакций, возникающих во время проведения химиотерапии у пациентов с МЛУ формой туберкулеза и проявляющихся, как правило, в интенсивной фазе терапевтического курса. Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции имели вторую степень тяжести (у 79% больных с НР), в результате чего лечащему врачу приходилось дополнительно назначать симптоматическое лечение; а при тяжелой степени НР приходилось прекращать дальнейший прием противотуберкулезных препаратов и проводить корректирующие мероприятия.

Самый низкий процент из числа выявленных нежелательных реакций в течение всего периода лечения наблюдалось со стороны эндокринной системы, что составило в основной (первой) группе 2,2%, а в группе сравнения 15,7%, то есть на 13,5% больше.

Нежелательные реакции (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) были устранимые и неустраиваемые. Нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) из числа 134 больных с МЛУ ТБ первой группы, у 105 (78,4%) наблюдались нежелательные реакции, причем у 95 (70,9%) они были устранимыми. К ним относились нежелательные реакции со стороны органов ЖКТ, особенно при гастритах, неврологические реакции, реакции со стороны органов слуха и зрения, а также дерматологические высыпания, гепатотоксическое действие ПТП, которые были своевременно устранены (таблица 4.16).

**Таблица 4.16. - Частота и характер устранимых и не устранимых нежелательных реакций в наблюдаемых группах**

Группа больных		Число больных	Из них, с наличием НР	Нежелательные реакции	
				Устранимые	Неустранимые
1-я	Абс.	134	105	95	10
	%	100	78,4	70,9	7,5
2-я	Абс.	268	219	193	26
	%	100	81,7	72,0	9,7
р			>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*\*по точному критерию Фишера)

Неустранимые нежелательные реакции составляли 7,5% усугубляющихся за счёт сопутствующих заболеваний, как со стороны ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12 –перстной кишки, гепатиты, сахарный диабет, ВИЧ инфекция и др). Неустранимые, нежелательные реакции, больных с МЛУ ТБ первой группы, были установлены у 10 (7,5%) больных.

У пациентов 2-ой группы или контрольной из 268 пациентов НР наблюдалось у 219 (81,7%) из них 193 (72%) пациентов устранимые и 26 (9,7%) били неустранимые. Причины побочных явления аналогичный для обеих групп, связано с сопутствующими заболеваниями как сахарный диабет, гепатиты, гастриты и ВИЧ инфекция.

Таким образом, в период лечения туберкулёзных больных с МЛУ ТБ, необходимо обратить внимание в первую очередь на нежелательные реакции со стороны органов желудочно-кишечного тракта, ЦНС, гепатотоксичностью ПТП, на состояние органов слуха и зрения, а также дерматологические высыпания и эндокринную систему.

Важно не только на этапе появления нежелательных реакций на лечения, но и при диагностике МЛУ ТБ проводить билатеральные встречи и дискуссии не только с самим пациентом, но и с членами его семьи. При появлении

нежелательных реакций особенно важно подчеркнуть важность непрерывного лечения с целью предупреждения развития устойчивости к принимаемым препаратам.

В ходе нашего исследования мы сталкивались со случаями когда пациенты были на грани отрыва от лечения по разным причинам (значительное улучшение состояния здоровья и ложное впечатление преждевременного излечения, необходимость в выходе на работу для заработка, брак и т.д.), включая появление нежелательных реакций на лечение. Со всеми ними проводилась беседа о важности продолжения лечения в присутствии семейного врача и/или медицинской сестры. При возникновении НР пациенты представлялись на ЦВКК/ВКК для определения дальнейшей тактики лечения. Важно доносить важность получения полного непрерывного курса лечения, объясняя, что при туберкулезном воспалении обратное развитие процесса замедленное по сравнению с неспецифической пневмонией.

Пример из практики пациент П.Х., жительница р-на Рудаки, никогда ранее не болевшая туберкулезом и отрицающая контакт с больным ТБ, с диагнозом: «Инфильтративный туберкулез S1 правого легкого, с лекарственно-устойчивым туберкулезом, МЛУ форма, МБТ+, Rif-устойчивость по GeneXpert MBT/RIF» была выявлена во время профилактического медосмотра перед свадьбой. В связи с предстоящим событием, она категорически отказывалась начать лечение и просила скрыть факт заболевания от родных и будущего супруга. Однако после долгой беседы и объяснения о последствиях заболевания и риске заражения будущих членов семьи и о том, что согласно критериям отбора, она будет лечиться не 20-24 месяцев, а вдвое меньше, она согласилась и начала химиотерапию по короткому режиму лечения. Стоит отметить, что беседа была проведена не только с пациенткой, но и с членами ее семьи и с будущим супругом, было подчеркнуто важность отложения свадьбы, пока девушка полностью не завершит лечение.

Следует отметить, что для купирования серьезных нежелательных реакций, в ходе лечения пациентами были получены консультации и назначения со



стороны профильных врачей (инфекционист, ЛОР врач, эндокринолог, нефролог, кардиолог). Необходимо отметить, что из 213 пациентов из обеих групп, которые были на грани прекращения лечения из-за возникновения нежелательных реакций от химиотерапии, после проведения информационных бесед, дальнейшим назначением симптоматической и патогенетической терапии с вовлечением консультаций профильных специалистов, сменой режима дня, исключением вредных привычек, ведением более здорового образа жизни - вернулись к лечению 198 (92,9%) пациентов, успешно завершив его.

Таким образом, представленные данные таблицы свидетельствуют о том, что при лечении МЛУ ТБ, в обеих группах химиотерапии нельзя избежать развития НР и сочетание разных их видов у одного пациента, однако в первые 6 месяцев лечения, при стандартном, индивидуальном режиме лечения, при сравнении с укороченным режимом химиотерапии, все виды указанных НР возникали статистически достоверно чаще ( $P < 0,05$ ).

На рост и распространения МЛУ ТБ среди населения влияют ряд факторов, к которым относятся экономический кризис, снижение уровня жизни населения, рост числа внутренних и внешних мигрантов, безработных, отсутствие социальной поддержки неработающей части населения, стрессы, сопутствующие заболевания, проживание в коммунальной квартире, с съемной квартире или общежитии, подушевой доход ниже прожиточного минимума, недостаточное нерегулярное питание, психологическая напряженность в семье, а также недостаточная организация лечебной, профилактической, реабилитационной и социальной помощи больным туберкулёзом. Недостаточное финансирование противотуберкулёзных мероприятий, позднее обращение больных в медицинские учреждения и отток кадров усугубили эту ситуацию.

## **Глава 5. Разработка комплекса профилактических мероприятий по снижению случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди населения и повышению эффективности их лечения**

Для реализации комплексной мероприятий по снижению распространённости МЛУ ТБ в первую очередь необходимо соблюдение DOT или лечение под непосредственным контролем каждой дозы принимаемого противотуберкулёзного препарата, что является важным требованием для предотвращения развития ЛУ возбудителя и эффективного завершения курса лечения ТБ. Также важным фактором является меры соблюдение инфекционного контроля, своевременно обследование на ТБ и постоянно наблюдение контактных из очагов туберкулёзных инфекции.

Недостаточная приверженность пациентов к назначенной терапии является значительной проблемой, негативно отражающейся на эффективности терапии в целом. Отсутствие самоконтроля в ходе лечения становится причиной несоблюдения пациентами курса терапии, больные нерегулярно начинают принимать назначенные им ПТП либо полностью прекращают их прием. С целью улучшения приверженности к терапии, налаживания более тесного контакта между больными медицинским работникам следует проводить корректирующие мероприятия, направленные на улучшение психо-эмоционального статуса, снижение депрессивного состояния путем использования различных методов психологического воздействия. Для обеспечения качественной химиотерапии, необходимо строгое соблюдение рекомендаций лечащего врача.

По данным ВОЗ, прерывают лечение 5% впервые выявленных больных, 12% больных, проходящих повторное лечение и 28% больных МЛУ ТБ. Поэтому, недостаточный контроль химиотерапии и досрочное её прекращение являются основными причинами снижения эффективности лечения.

В целях обеспечения эффективной химиотерапии, нами разработаны следующие рекомендации:

Необходимо провести анализ когорты больных, взятых на лечение и выделить пациентов с изначально-неблагоприятным социальным фоном и слабой приверженностью к лечению

- Обеспечить пациент-ориентированное сопровождение каждого больного в период химиотерапии. Возможно использование среднего медицинского персонала (семейной медицинсической сестры) для патронажного наблюдения.
- Изыскать возможность социальной поддержки пациентов в любом виде (продуктовые наборы, решением местных Хукуматов освобождение от уплаты некоторых коммунальных налогов, выделение земельных участков и прочие).

Учитывая высокий уровень стигмы среди населения, необходимо привлечение общественных организаций, бывших пациентов-активистов и волонтеров программы, лидеров джамоатов, махалинских советов и религиозных деятелей, в частности, для проведения воспитательных мероприятий с пациентами с ТБ, которые не придерживаются назначенного режима терапии, и для проведения санитарно-гигиенического просвещения.

Пациента должны достаточно информировать об особенностях болезни, его течении, режимах лечения и важности доведения химиотерапии до полного окончания курса, так как прекращение приема ПТП досрочно воздействует на исход болезни, и появлению ШЛУ ТБ.

Важно повышения потенциала медицинских работников, занимающихся непосредственным контролируемым лечением, контролем за каждой принятой дозой противотуберкулезных препаратов ранним признакам нежелательных реакций на лечение и своевременное сообщение лечащему фтизиатру о возникновении нежелательных реакций. Чем раньше будет устранена нежелательная реакция, тем выше будет приверженность пациента лечению и повышение доверия к медицинским работникам.

Во время проведения терапии в стационарных условиях прерывание лечения в холодный период года наблюдается реже, чем в тёплый период. При амбулаторном лечении риск досрочного прекращения лечения в холодные сезоны года выше по сравнению с тёплым временем года. Максимальную поддержку пациентов, получающих лечение амбулаторно, следует планировать в холодное время года.

Для исключения необоснованной отмены ПТП при развитии нежелательных реакций приводит к снижению эффективности химиотерапии, необходимо использование симптоматической коррекции гастроинтестинальных, гепатотоксических, аллергических и нейротоксических реакций. Очень важно своевременно выявить и верифицировать нежелательные побочные реакции противотуберкулёзных препаратов. Для этого врачи, проводящие мониторинг химиотерапии должны иметь необходимые знания и быть обеспечены необходимым оборудованием и инструментами.

Необходимо помнить, что эффективность лечения и частота развития нежелательных реакций на приём ПТП, также зависят и от статуса питания пациента - наличия белково-энергетической недостаточности (БЭН). Эффективным способом изучения БЭН считается комбинированное исследование различных показателей, включая антропометрические показатели (ИММ, объем плечевой мышечной массы, толщина кожно-жировой складки плечевого трицепса) в сочетании с изучением биохимических маркеров БЭН, отражающих белковый, жировой и иммунный статус пациента.

В связи с тем, что немаловажное значение в распространении МЛУ формы туберкулеза имеет наличие в семье таковых больных, необходимо обеспечить соблюдение мер инфекционного противотуберкулёзного контроля на дому больного с активной формой заболевания. При этом, необходимо обучить каждого члена семьи о возможных рисках трансмиссии ТБ инфекции, делая акцент на первый месяц химиотерапии больного с МЛУ-ТБ.

В случае амбулаторного режима химиотерапии, необходимо обеспечить соблюдение мер инфекционного контроля в учреждении ПМСП, куда ежедневно должен приходить пациент для получения противотуберкулёзных препаратов.

Гендерные проблемы в сельской местности также влияют на доступность девушек и женщин к своевременным профилактическим и лечебно-диагностическим противотуберкулёжным услугам. Врачу фтизиатру необходимо более тесное сотрудничество с семейными специалистами для выработки у членов семьи доверия к врачу и современным подходам лечения ТБ.

Необходимо учитывать особенности психологического статуса подростков и молодёжи, связанного с повышением психологического напряжения и появлением у них различных психологических проблем, в неблагоприятных социально-экономическом аспекте, семьях.

Для профилактики развития активной формы ТБ, среди семейных контактов высокого риска пациентов с мульти резистентным туберкулёзом (например, дети, люди, получающие иммуносупрессивную терапию; люди, живущие с ВИЧ), возможно использование мер химиопрофилактики развития МЛУ-ТБ и химиотерапии латентных форм ТБ. При этом, независимо от охвата профилактическим лечением, необходимо организовать строгое клиническое наблюдение и тщательный мониторинг развития активной формы заболевания в течение не менее 2 лет.

Эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ зависит от сроков выявления заболевания и своевременности начатой терапии. В связи с этим, важная роль в этом отводится семейным специалистам, которые первыми начинают работать с пациентом с подозрением на ТБ.

Принимая во внимание сложности в сборе мокроты у детей, для своевременной и правильной диагностики наличия ТБ процесса, необходимо расширить сеть кабинетов для сбора индуцированной мокроты, оснастив их необходимым оборудованием и обеспечив в них инфекционный контроль.

Своевременное обследование мигрантов на туберкулёз требует дополнительного изучения как особенностей развития туберкулёз, так и анамнеза жизни, особые поведенческие риски, социально-экономические условия жизни и факторы, влияющие на развитие и распространение туберкулёза.

Наличие сопутствующей патологии у больных туберкулёзом зачастую также препятствует успешному завершению курса химиотерапии. В особенности, наличие ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, ХОБЛ, хронических гепатитов, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, не только повышают риск заболевания ТБ, но и способствуют формированию его более тяжёлых форм, снижают результативность лечения и повышают летальность.

Важно усиление профилактической работы с группами риска по развитию рецидива МЛУ-ТБ особенно включающую принадлежность к социально-незащищенной группе населения. Ведь это может привести к случаям не соблюдения режимов первичного лечения, особенно при наличии больших остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких, наличии сопутствующих заболеваний, таких как ВИЧ-инфицированность, сахарный диабет, ХОБЛ, гепатиты и др.

Для эффективности лечения пациентов с тяжёлым течением заболевания МЛУ-ТБ необходимо назначение адекватных схем химиотерапии с использованием парентерального введения ПТП резервного ряда с учётом ЛУ возбудителя, с одновременным применением патогенетического, симптоматического, общеукрепляющего, дезинтоксикационного, иммунокорректирующего, хирургического методов лечения.

Хирургические методы лечения (резекционные виды хирургических вмешательств, методы костно-пластических операций) являются методами выбора при комплексном лечении больных с МЛУ-ТБ и также могут повысить эффективность их лечения.

Основными моментами в профилактике и контроле ТБ МЛУ являются: комплексное решение проблемы туберкулеза с адекватной финансовой поддержкой республиканскими и местными органами власти, наличие действующих механизмов преемственности в ведении больных туберкулезом, в частности во взаимодействии между гражданским и пенитенциарным сектором, и между противотуберкулезной службой и первичной медико-санитарной сетью.

Наличие подготовленного медицинского персонала, как врачебного, так и среднего, способного осуществлять качественную диагностику и лечение больных туберкулезом, включая больных МЛУ-ТБ. Использование и четкое соблюдение рекомендованных режимов лечения всех больных туберкулезом.

Строгое соблюдение принципов лечения под непосредственным наблюдением больных туберкулезом без исключения.

Надежное и бесперебойное обеспечение полного перечня качественных противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда всех лечебно-профилактических учреждений, принимающих участие в лечении больных туберкулезом. Наличие системы бактериологического мониторинга лекарственной устойчивости. Строгий учет случаев МЛУ-ТБ.

Внедрение мероприятий по повышению приверженности больных к лечению под непосредственным наблюдением, включающие социальную поддержку.

После завершения курса лечения в период до 12 месяцев все ЛУ-ТБ больные должны будут находиться под наблюдением врача-фтизиатра или семейного/участкового врача. Через 6 и 12 месяцев после окончания лечения, а также в любое время при возникновении каких-либостораживающих жалоб/симптомов, пациент должен пройти обследование для оценки его клинического состояния.

Мониторинг после завершения лечения включает: рентгенологическое обследование 1 раз в 6 месяцев при подозрении на рецидив ТБ (при наличии характерных симптомов ТБ и/или возникновении изменений на

рентгенограмме) следует провести лабораторные исследования согласно диагностическому алгоритму.

Дальнейшее диспансерное наблюдение будет осуществляться согласно процедурам, прописанным в Национальном руководстве по ведению пациентов с ЛЧ-ТБ.



## **Глава 6. Обсуждение результатов по раннему выявлению туберкулеза с множественной лекарственной-устойчивостью среди населения и пути улучшения эпидемиологических мероприятий**

За период проведения данного научно исследования, при непосредственным участием автора данного исследования ежегодно составлялся и утверждался (2014 -2018 гг.), план действий по ведению МЛУ ТБ согласно «Национального стратегического плана защиты населения от ТБ в Республике Таджикистан на период 2015–2020 гг.», который соответствовал рекомендациям ВОЗ в Европейском регионе на 2014-2020 гг. В стране за анализируемый период также наблюдался прогресс в своевременной диагностике множественно лекарственно-устойчивых форм туберкулеза среди населения, путем внедрения инновационных экспресс-методов диагностики МЛУ ТБ и обеспечением всей страны современными аппаратами GeneXpert MTB/RIF (в общем 58 шт.), позволяющих не только выявить туберкулёзную палочку, но и одновременно определить чувствительность ее на рифампицин.

Благодаря разработке и внедрению новых способов раннего выявления туберкулеза значительно улучшилась эффективность терапии туберкулеза, и снизилось общее количество числа больных с тяжелыми формами данного заболевания. В большинстве стран мира при диагностике туберкулеза наряду с микроскопическим исследованием мокроты используются новые экспресс-способы диагностики различных форм туберкулеза, прежде всего это методы GeneXpert, как говорилось выше, но и метода Hain-test (чаще на областных уровнях). Данные методы обладают более высокой диагностической точностью и способны определить наличие резистентности у микобактерий к противотуберкулезным средствам, благодаря чему повышается эффективность терапии, снижается бремя ТБ по республике.

Значительное улучшение регистрации ТБ больных началось после того, как начала функционировать единая электронная база данных по ТБ «OpenMRS» в 2018 г. Согласно данным бактериологическое подтверждение

диагноза для новых случаев легочного ТБ составило - в 2018г. 68,1%, (в 2014 г. 53,4%). Бактериологическое подтверждение для рецидивов легочного ТБ составило соответственно: 75,9% (2017 г.), 76,2% (2018 г.).

Верификация диагноза МЛУ ТБ в Таджикистане стала проще, быстрее и точнее после внедрения ускоренных молекулярно-генетических технологий определения лекарственной устойчивости МБТ, одним из которых является картриджная тест-система GeneXpertMTB/RIF.

Согласно рекомендациям ВОЗ, лекарственная резистентность к рифампицину является маркером МЛУ-ТБ и чувствительность картриджной тест-системы GeneXpertMTB/RIF сопоставима с культуральным методом и в то же время позволяет в более короткий срок получить результаты о наличии лекарственной резистентности МБТ. Вместе с тем, раннее проведение химиотерапии МЛУ-ТБ с учетом данных теста GeneXpertMTB/RIF, с последующей коррекцией схемы лечения с учетом полученных данных при бакпосеве на Bactec MGIT 960, позволяет значительно улучшить эффективность терапии больных с МЛУ формой туберкулеза, как в отношении сокращения сроков бактериовыделения, так и в отношении сокращения сроков ликвидации очагов деструкции.

По данным ВОЗ за последние годы серьезную угрозу эпидемии туберкулёза, представляет рост МЛУ ТБ и рост заболеваемости туберкулёзом в уголовно-исправительных учреждениях, которая, становится основной проблемой в системе общественного здравоохранения и главным препятствием для контроля за распространением ТБ. По данным ВОЗ все страны Центральной Азии входят в общий список 18 государств Европейского региона ВОЗ, где проблема туберкулеза характеризуется повышенным приоритетом, и относятся к числу 27 государств мира с повышенным бременем МЛУ формы туберкулеза. Таджикистан входит в число стран с высоким бременем, как ТБ, так и его лекарственно-устойчивых форм.

Основными факторами увеличения числа больных с лекарственно-резистентной формой туберкулеза являются несколько взаимовлияющих

факторов – прерывание курса терапии, безуспешность лечения, неконтролируемая терапия, недостаточная биологическая усвояемость применяемых ПТП и т.д. Кроме того, одной из причин роста распространенности МЛУ ТБ, в Республике Таджикистан, в период 1990-2002 годы имело место назначение неадекватных схем лечения, связанное с отсутствием в поставках препаратов, отсутствием полного перечня противотуберкулёзных препаратов, единого стандарта лечения, а также низкий социально-экономический статус больного. Всё это благоприятствовало значительному увеличению «резервуара» постепенной мутации МБТ и способствовало росту числа больных с МЛУ-ТБ и последовательно ухудшало эпидемиологическую ситуацию. В настоящее время, немаловажным являются и организационные недочёты в обеспечении принципа лечения под непосредственным контролируемым наблюдением (DOT) со стороны медицинских работников ПМСП, что естественно не могло не отразиться на увеличении бремени МЛУ ТБ.

Эпидемиологическая ситуация распространённости и качества диагностики пациентов с МЛУ ТБ в Республике Таджикистан изучалась на основании статистических данных в динамике за 5 лет (2014-2018 гг.), по официальным данным Республиканского центра статистики и медицинской информации МЗиСЗН РТ и Республиканского центра защиты населения от туберкулёза.

При изучении распространённости МЛУ ТБ было выявлено, что в 2014 году уровень заболеваемости составлял 10,8 случаев на 100 тысяч населения, в 2016 г. данный показатель снизился до 8,1 случая на 100 тысяч населения, после чего в период с 2017 по 2018 год этот показатель увеличился с 8,9 до 10,2 на 100 тыс. жителей страны.

При изучении эпидемиологических факторов установлено, что распространённость микобактерий туберкулёза, происходит в результате не соблюдения больными, выделяющими микобактерии ТБ, инфекционного контроля, в результате, заражается в первую очередь контактные с больным

лица (до 75-80%), а также несвоевременное обследование контактных лиц на туберкулёз, особенно в сельской местности.

Определены причины появления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза, как результат не соблюдения режима лечения пациентами, в период интенсивной и поддерживающей фаз лечения, и отсутствие постоянства контроля за применением противотуберкулёзных препаратов в одно и то же время (хаотичный приём ПТП), что в результате приводит к колебанию терапевтической концентрации лекарственного средства в крови и способствует появлению устойчивости геномов микобактерии туберкулёза. Кроме того наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта оказывает влияние на всасываемость ПТП. Подчеркнута важность одновременного обследования больных туберкулёзом и на другие сопутствующие заболевания как сахарный диабет, гепатиты, ВИЧ-инфекция и другие заболевания еще до начала лечения МЛУ ТБ. Доказано, что основной причиной смерти до 70% ВИЧ-инфицированных лиц является туберкулёз.

Определённое важное значение имеет реагирование на развитие побочных действий после принимаемых противотуберкулёзных препаратов, непереносимость и аллергические реакции у некоторых больных, которые нередко становятся причиной временной отмены некоторых препаратов и отсрочки лечения до прохождения побочных действий, что часто приводит к хаотичному приему химиотерапии.

В эпидемиологическом отношении лекарственная устойчивость МБТ, у впервые выявленных больных туберкулёзом имеет серьёзные последствия, причем не только для самого больного, но и для всего населения в целом, так как не излеченные больные являются резервуаром опасной инфекции и источником распространения МЛУ ТБ среди здоровых населения. Обеспечение и соблюдение адекватных мер инфекционного контроля, в особенности если пациент получает лечение в амбулаторных условиях, особенно если пациент проживает в сельской местности, требует отдельного внимания, начиная с назначения ответственных лиц со стороны специалистов санитарно-

эпидемиологического надзора, и также расширения программ по повышению уровня информированности населения о путях распространения туберкулёзной инфекции и соблюдению этих мер.

Изучена эффективность лечения больных с новыми случаями лёгочной МЛУ-ТБ формой, которые были разделены на 2 группы и применяли 2 разных режима химиотерапии, каждый из которых состоял из 2-х фаз: интенсивной и фазы продолжения.

При МЛУ ТБ является безуспешным применение стандартной схемы шестимесячного курса терапии препаратами первого ряда (ППР), которые являются эффективными при лечении больных с обычной формой туберкулеза. В терапии МЛУ-ТБ применяются противотуберкулёзные препараты второго ряда (ПВР), которые чаще могут сопровождаться побочными реакциями, а также являются более дорогостоящими. Общая продолжительность курса терапии пациентов с МЛУ-ТБ данными препаратами составляет от 18 до 24 месяцев и более. Эффективность лечения больных с ЛУ туберкулёзом показало, что при своевременном выявлении больных и рано начатом лечении исход лечения в большинстве случаев является эффективным. Поэтому рекомендовано при подозрении пациентов на туберкулёз своевременно обследовать быстрыми молекулярно генетическими экспресс-тестами для быстрой постановки диагноза и одновременным определением лекарственной чувствительности выявленной микобактерии туберкулеза. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения и мониторинг течения болезни у 402 МЛУ-ТБ больных, из них в 1-ю группу вошли 134 (33,3%) пациента с МЛУ ТБ, основная группа. Пациенты данной группы лечились по краткосрочному режиму химиотерапии в течение 9-12 месяцев. Вторая группа состояла из 268 (66,7%) пациентов, контрольная группа, принимавших лечение по стандартному (эмпирическому) режиму лечения в течении 20-24 месяцев. Период охвата лечения составлял 2014-2018гг. и включал период как амбулаторного, так и стационарного лечения пациентов обеих групп. Объектом

исследования являлся контингент пациентов с МЛУ-ТБ из г. Душанбе, районов Рудаки, Гиссар и Вахдат.

Оценка эффективности лечения больных с МЛУ-ТБ охватывала пациентов обеих группы, где применялись 2 разных режима химиотерапии, каждый из которых состоял из 2-х фаз: интенсивной и поддерживающей. Пациенты 1-ой группы (134 чел.) в течение 4 (6) мес. лечились на интенсивной фазе по укороченному режиму химиотерапии, состоящему из 7 наименований противотуберкулёзных препаратов – каприомицин (Сm) (инъекционный препарат 2 ряда), моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (Нвд), этамбутол (Е), пиразинамид (Z). Поддерживающая фаза химиотерапии длилась 5-6 месяцев и включала следующие ПТП: моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), этамбутол (Е), пиразинамид (Z). В целом, общая длительность лечения по краткосрочному курсу химиотерапии МЛУ ТБ составляла 9-12 месяцев.

Группу сравнения составили 268 больных (2-я группа), получавших лечение следующими препаратами: капреомицин (Сm), левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), пиразинамид (Z) и парааминосалициловая кислота ПАСК) в течение 20 (24) мес., 8 (10) месяцев длилась интенсивная фаза и 12 месяцев - поддерживающая.

Эффективность лечения МЛУ ТБ больных разными режимами химиотерапии показал более высокий процент конверсии мазка и закрытие полостей распада легких в первой группе (85,8%), показатель второй группы также считается неплохим (66,8%), что, тем не менее, свидетельствует о преимуществе выбора укороченного режима лечения. Неудача лечения и отрывы от химиотерапии в второй группе наблюдения, значительно выше, чем в первой группе. Это связано с сокращением длительности лечения в первом случае почти вдвое и отбор более эффективных ПТП в схеме краткосрочного курса химиотерапии. Кроме того, число умерших в процессе лечения в первой группе было значительно ниже, чем во второй, что составило соответственно 0,7% и 7,8% случаев.

Изучение влияния медико-социальных факторов на формирование МЛУ ТБ по Республике Таджикистан проведено путем социологического опроса. В опросе приняло участие 402 пациента с активной формой МЛУ ТБ из них 134 (33,3%) пациента первой группы и 268 (66,7%) пациентов второй группы (группы сравнения). Все наблюдаемые нами пациенты состояли на диспансерном учете в противотуберкулёзных учреждениях, с разными сроками длительности активного МЛУ ТБ, находящиеся на разных этапах лечения. Больные в основном, жители сельской местности (71%). В рамках этого опроса изучено распределение респондентов в зависимости от уровня образования, возрастно-половому аспекту, обеспеченности жильем, работой и т.д. (приложение 3.). Как было определено страдают туберкулёзом чаще молодые, трудоспособные люди, чаще болеют мужчины (51,5%) по сравнению с женщинами (48,5%), социально незащищенные слои населения (93%), безработные (51,5%), рабочие (35,1%) и пенсионеры (6,7%) (приложение 1.). Это лица, не имеющие среднего образования (36,7%) или с общим средним образованием (а 38%), лица, не имеющие собственного жилья, проживающие в коммунальной или съемной квартире, либо в общежитии (63,9%) (приложение 2.). Кроме того при исследовании обеспеченности жильем выявило более высокий уровень заболеваемости в стесненных условиях (в одном доме или хозяйстве несколько семей), что увеличивает число контактов, а следовательно и заболеваемость ТБ. Анализ материальной обеспеченности пациентов указал на сравнительно больше среди больных с низким прожиточным минимумом.

В вопросе по изучению качества предоставляемых медицинских услуг среди населения показал, что наиболее часто больные выявляются в лечебных учреждениях с удовлетворительным качеством обслуживания. Изучены также сроки длительности диагностирования МЛУ ТБ – этот показатель не превышал одного месяца. Анализированы и наличие сопутствующих заболеваний – наибольший риск заболевания имеют больные сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитными заболеваниями.

В нашем исследовании нежелательные реакции (НР), при приеме противотуберкулёзных препаратов (ПТП), возникли у 105 (78,4%) пациентов 1 группы и у 219 (81,7%) больных второй группы.

Чаще всего развитие нежелательных реакций наблюдалось со стороны пищеварительной системы, у 93 (69,4%) больных первой группы (n=134), и у 213 (79,5%) больных второй группы (n=268). Развитие нежелательных реакций при приеме ПТП со стороны нервной системы и гепатотоксичность среди больных первой группы наблюдались в 57,8% и 81,3% случаев, соответственно. Развитие нежелательных реакций дерматологического характера, гипотиреоза, а также поражение слуха и почек у больных первой группы отмечались, соответственно, в 23,8%, 3,0%, 13,8%, и 15,6% случаях, а среди больных второй группы эти показатели составили, соответственно, 31,3%, 9,2%, 21,0%, и 17,5 случаев. У 4,8% больных было обнаружено побочное влияние ПТП на зрение. Развитие периферической нейропатии среди больных первой группы наблюдалось в 17 (15,6%) случаях, а среди больных второй группы – в 64 (23,8%) случаях. Чаще всего развитие нежелательных реакций наблюдалось среди больных с наличием сахарного диабета, гепатитов и т.д. В среднем у одного больного наблюдались нежелательные реакции со стороны трех систем организма.

Для улучшения системы мониторинга и оценки эпидемиологической ситуации по ТБ, была внедрена на национальном уровне система электронного управления данными (Open MRS). Данная система имеет фундаментальное значение, для постоянного контроль уровня устойчивости к лекарственным средствам, генерируя достоверную информацию о распространенности устойчивости к противотуберкулёзных препаратов, включая профили устойчивости к МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ (- устойчивость микобактерии туберкулеза как к основным лекарственным препаратам первой группы, так и препаратам второй группы). В настоящее время эта система финансируется в рамках Региональной программы USAID по борьбе с туберкулезом. Для получения полной информации требуется полное и правильное введение данных со всех



регионов страны и верификация качества вводимых данных играет важную роль для последующего анализа ситуации по ЛУ ТБ в республике.

Лабораторная сеть в Таджикистане значительно расширила свои возможности в области диагностики туберкулёза и тестирования лекарственной устойчивости для препаратов первого и второго ряда. С 2014-2017 годы по республике внедрена экспресс диагностика туберкулеза молекулярно-генетическими методами. Посредством установки сначала первых 14 аппаратов GeneXpert, а далее еще 32 аппаратов в периферийных и промежуточных лабораториях, данный метод исследования на ТБ стал доступным для всего населения. В 2020 году получено дополнительно еще 9 аппаратов GeneXpert, для отдалённых районов и в настоящее время всего по республике функционирует 54 аппарата GeneXpert.

Контроль качества лабораторных стандартов исследования проводимых на уровне Национальной референс-лаборатории республики проводится со стороны Супранациональной лаборатории при институте города Гаутинга, где оцениваются и валидируются данные по выявлению туберкулеза, МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

В 2011 и 2017 гг. с целью изучения уровня распространенности МЛУ ТБ было проведено национальное исследование устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам с использованием только бактериологически подтвержденных случаев ТБ, подтвержденных микроскопией мазка, посевом или молекулярным исследованием, посредством таких технологий как Xpert MTB / RIF и MTBDRplus / sl.

За период длительностью в 7 лет, при сравнении динамики бремени за 2011 г. и 2017 г., распространённость МЛУ-ТБ в Таджикистане среди новых случаев заболевания ТБ возросла на 7,4 %, среди ранее пролеченных случаев ТБ заболеваемость снизилась на 12,5 %, а удельный вес пациентов с широкой лекарственно-устойчивой формы туберкулеза среди новых случаев МЛУ-ТБ вырос на 2,5 %, а среди ранее леченных случаев ТБ - уменьшился на 13,0 %

Таким образом, при сравнительном изучении результатов двух исследований установлено, что бремя МЛУ-ТБ в Таджикистане среди новых случаев заболевания возросло с 12,5% (в 2014 году) до 19,9% (в 2017 году). Этот рост не наблюдается среди ранее пролеченных случаев, где отмечается снижение с 53,6% (2011) до 41,4% (2017). Частота встречаемости ШЛУ формы туберкулеза среди вновь выявленных больных с МЛУ формой заболевания возросла до 15,2% (в 2011 году данный показатель составлял 12,7%), среди рецидивных больных с туберкулезом этот показатель составил 8,3% (в 2011 году данный показатель составлял 21,3%).

Большим достижением в республике является бесплатное противотуберкулёзное лечение, которое стало возможным при содействии Правительства Республики Таджикистан, Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, и активного партнерства с рядом международных организаций, работающих в стране.

Верификация диагноза МЛУ-ТБ в Таджикистане стала проще, быстрее и точнее после внедрения ускоренных молекулярно-генетических технологий исследования лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза, методом XpertMTB/RIF. Выявление лекарственной резистентности к рифампицину указывает на наличие МЛУ формы туберкулеза, при этом чувствительность метода GeneXpertMTB/RIF не уступает таковой при культуральном исследовании, при этом в первом случае намного меньше сроки получения результатов исследования на наличие лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.

Доказано, что выявление лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у новых больных является грозным показателем не только для самого пациента, но и для населения в целом, так как не излеченные больные являются резервуаром особо опасной инфекции и источником её распространения среди здоровых населения. Обеспечение и соблюдение адекватных мер инфекционного контроля, в особенности если пациент получает лечение в амбулаторных условиях, особенно если пациент проживает

в сельской местности, требует отдельного внимания, начиная с назначения ответственных лиц со стороны специалистов санитарно-эпидемиологического надзора, и также расширения программ по повышению уровня информированности населения о путях распространения туберкулёзной инфекции.

С целью предотвращения дальнейшего распространения лекарственно устойчивых форм туберкулеза в Республике Таджикистан разработан научно-обоснованный комплекс профилактических мер, направленный на профилактику передачи устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза: рекомендации по своевременному проведению ускоренной экспресс-диагностики МЛУ форм туберкулеза, усилению контроля за приёмом каждой дозы противотуберкулёзных препаратов в период лечения больных, своевременному обследованию контактных лиц и их дальнейшая химиопрофилактика, а также своевременный охват соответствующей эффективной терапией в рамках интегрированного мониторинга туберкулеза, позволяющего снизить частоту распространения МЛУ ТБ.

Для профилактики развития активной формы заболевания, среди семейных контактов высокого риска пациентов с мультирезистентным туберкулёзом (например, дети, люди, получающие иммуносупрессивную терапию; люди, живущие с ВИЧ), возможно, использование мер химиопрофилактики развития МЛУ-ТБ и химиотерапии латентных форм туберкулеза. Профилактическое лечение должно рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска и обоснованного клинического обоснования. Требуется подтверждение заражения с помощью тестов по выявлению инфицирования. Противотуберкулёзные препараты в схему лечения следует выбирать в соответствии с профилем восприимчивости к лекарствам исходного случая. При этом, независимо от охвата профилактическим лечением, необходимо организовать строгое клиническое наблюдение и тщательный мониторинг развития активной формы заболевания в течение не менее 2 лет.

Изучение качества предоставляемой медицинской помощи среди населения выявило, что более часто больные выявляются в лечебных учреждениях с удовлетворительным качеством обслуживания, где сроки длительности диагностирования МЛУ-ТБ не превышали одного месяца.

## Выводы

### Основные научные результаты диссертации

1. За анализируемый период 2014 – 2018 годы распространенность туберкулёза легких с МЛУ ТБ варьировала, имея тенденцию то снижения, то увеличения. Так в 2014 году данный показатель составлял 10,8 случаев на 100 тысяч населения, в 2016 г. он снизился - до 8,1 случая на 100 тысяч населения, а в период 2017-2018 гг. - увеличился до 8,9, и 10,2 на 100 тыс. жителей страны соответственно [8-А, 9-А, 10-А, 13-А, 14-А, 16-А]. Несмотря на предпринимаемые усилия со стороны задействованных государственных и негосударственных структур, высокой политической приверженности и больших внешних инвестиций, закономерность эпидемического процесса лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в Республике Таджикистан сводится к прогрессирующей тенденции усиления распространения МЛУ ТБ [3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 9-А, 12-А, 16-А].
2. Основными причинами ухудшения эпидемиологической ситуации по МЛУ-ТБ в Таджикистане являются задержки в процессе выявления лиц с подозрением на ТБ, верификации диагноза и начала адекватной химиотерапии; нарушения пациентом режима лечения, связанной с низкой приверженностью его к лечению; проблемы, связанные с качеством сбора, хранения и логистикой транспортировки диагностического материала; отсутствие отслеживания раннего возникновения нежелательных реакций на приём ПТП и недостаточного менеджмента их устранения; отсутствие настороженности при работе с контингентом повышенного риска заболевания МЛУ-ТБ [1-А, 2-А, 11-А].
3. Сравнительный анализ эффективности лечения МЛУ ТБ разными режимами лечения, показал более высокую эффективность среди пациентов первой группы, лечившихся укороченным курсом, достигнув 85,8% излечения по сравнению с пациентами второй группы, (66,8%) что

свидетельствует о преимуществе и эффективности укороченного режима лечения [1-А, 2-А, 5-А, 6-А, 9-А, 11-А].

4. Изучение влияния медико-социальных факторов на формирование множественно лекарственно устойчивых форм ТБ показало, что чаще болеют мужчины (51,5%) по сравнению с женщинами (48,5%), социально незащищенные слои населения (93%), безработные (51,5%), рабочие (35,1%) и пенсионеры (6,7%). Это лица, не имеющие среднего образования (36,7%) или с общим средним образованием (а 38%), лица, не имеющие собственного жилья, проживающие в коммунальной или съемной квартире, либо в общежитии (63,9%) [1-А, 2-А, 11-А].
5. С целью предотвращения дальнейшего распространения лекарственно устойчивых форм ТБ в Республике Таджикистан разработан научно-обоснованный комплекс профилактических мер, направленный на профилактику передачи устойчивых штаммов МБТ: рекомендации по своевременному проведению ускоренной экспресс-диагностики МЛУ форм туберкулеза, усилению контроля за приёмом каждой дозы ПТП в период лечения больных, своевременному обследованию контактных лиц и их дальнейшая химиопрофилактика, а также своевременный охват соответствующей эффективной терапией в рамках интегрированного мониторинга ТБ, позволяющего снизить частоту распространения МЛУ ТБ [1-А, 2-А, 11-А, 13-А, 14-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ необходимо систематически проводить анализ когорт больных, взятых на лечение и выделить пациентов с изначально-неблагоприятным социальным фоном и слабой приверженностью к лечению;
2. Изыскать возможность социальной поддержки пациентов в любом виде (продуктовые наборы, решением местных Хукуматов освобождение от уплаты некоторых коммунальных налогов, выделение земельных участков и прочие).
3. Учитывая высокий уровень стигмы среди населения, необходимо привлечение общественных организаций, бывших пациентов-активистов и волонтеров программы, лидеров джамоатов, махалинских советов и религиозных деятелей, в частности, для проведения воспитательных мероприятий с пациентами с туберкулезом, которые не придерживаются назначенного режима терапии для проведения санитарно-гигиенического просвещения.
4. Пациента должны достаточно информировать об особенностях болезни, его течении, режимах лечения и важности доведения химиотерапии до полного окончания курса, так как прекращение приема противотуберкулезных препаратов досрочно воздействует на исход болезни, и появлению туберкулеза с широкой лекарственно-устойчивой формой туберкулеза.
5. Эффективность лечения больных с МЛУ ТБ зависит от сроков выявления заболевания и своевременности начатой терапии. В связи с этим, важная роль в этом отводится семейным специалистам, которые первыми начинают работать с пациентом с подозрением на туберкулез.
6. Основными моментами в профилактике и контроле туберкулеза с множественной лекарственно-устойчивой формой являются: комплексное решение проблемы туберкулеза с адекватной финансовой поддержкой республиканскими и местными органами власти, наличие действующих механизмов преемственности в ведении больных туберкулезом, в частности

во взаимодействии между гражданским и пенитенциарным сектором, и между противотуберкулезной службой и первичной медико-санитарной сетью.

7. Надежное и бесперебойное обеспечение полного перечня качественных противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда всех лечебно-профилактических учреждений, принимающих участие в лечении больных туберкулезом, а также наличие препаратов для патогенетического и симптоматического лечения нежелательных реакций от противотуберкулезной терапии.



## Список литературы

1. Аксенова В.А. Очаг туберкулёзной инфекции как риск развития у детей туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, С.М. Кавтарашвили // Туб. и болезни лёгких. - 2018. –Т. 96, №1. – С. 11-17.
2. Аликеева Э.А. Резистентные формы туберкулёза у ВИЧ Инфицированных в Казахстане / Э.А. Аликеева, Ж.К. Исмаилов, Э.А. Берикова // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. - №8. - С.10-21.
3. Аликеева Э.А. Факторы риска развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Э.А. Аликеева, И.С. Гельсберг, С.Б. Вольф // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. - №1. – С. 17-22.
4. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов // Экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы, подготовленной для ЕРБ ВОЗ. - Копенгаген, 2017. - 29 с.
5. Алексеева Г.И. Картриджная ПЦР Genexpert-технология в бактериологической диагностике туберкулёза / Г.И. Алексеева, Е.И. Иванова, М.В. Черных // Ж. Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. - №6. - С. 14-15.
6. Алексеева Т.В. Туберкулёз в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007-2016 гг.) / Алексеева Т.В., Ревякина О.В., Филиппова О.П. // Туб. и болезни лёгких. -2017. –Т.95, №8. –С.12-17.
7. Балабанова Я.М. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулёза с использованием современных бактериологических и молекулярно-генетических методов / Я.М. Балабанова, Ф. Дробниевский, И.М. Федорин // Туб. и болезни лёгких. -2011. –Т. 88, №2. –С.36-43.
8. Бейнарович А.Е. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулёзом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной

устойчивостью возбудителя / А.Е. Бейнарович, А.В. Нестеренко // Туб. и болезни лёгких. – 2015. - №6. - С. 28.

9. Берикова Э.А. Проблема туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Казахстане / Э.А. Берикова, Б.Т. Токсанбаева // Фтизиопульмонология (научно-практич.журнал ННЦФ МЗ Республики Казахстан). - 2017. - №2 (30). – С. 8-14.

10. Бобоходжаев О.И. Гепатотоксические реакции при химиотерапии больных туберкулёзом / О.И. Бобоходжаев, М.М. Нуралиев // Журнал «Известия АН РТ». – 2015. - №4(192). - С. 63-69.

11. Бобоходжаев О.И. Причины развития туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджидинова, Р.Р. Джумаев // Журнал: «Здравоохранение Таджикистана». - 2015. - №3. – С.41-47.

12. Борисов С.Е. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулёзом органов дыхания / Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. // Туб. И социально-значимые заболевания. -2015. -№3. –С.30-49.

13. Боровицкий В.С. Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В.С. Боровицкий, В.Ю. Мишин, Ю.Г. Григорьев // Туб. и болезни лёгких (IX съезд фтизиатров России). – 2011. – № 4. – С. 63–64.

12. Борисов С.Е. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / С.Е. Борисов, А.В. Филлипов, Д.А. Иванова // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, №5. - С. 28-42.

14. Браженко Н.А. Методы оценки состояния, динамики и глубины нарушения гомеостатического равновесия организма у больных туберкулёзом органов дыхания / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Браженко // Туб. и болезни лёгких. – 2015. - №5. – С. 45-46.

15. Буракова М.В. Эффективность химиотерапии туберкулёза лёгких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя / М.В. Буракова, И.А. Васильева, Э.В. Ваниев // Туб. и болезни лёгких. - 2017. – Т.95, №11. –С. 63-66.
16. Ваниев Э.В. Трудности ведения больного туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией / Э.В. Ваниев, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов // Туб. и болезни лёгких. -2016. –Т.94, №7. – С.56-60.
17. Васильева И.А. Глобальные отчёты Всемирной организации здравоохранения по туберкулёзу: формирование и интерпретация / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов // Туб. и болезни лёгких. - 2017. – Т.95, №5. – С.7-16.
18. Васильева И.А. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов // Туб. и болезни лёгких. -2017. – Т.95, №11. –С.5-17.
19. Васильева И.А. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / И.А. Васильева, С.Е. Борисов, И.М. Сон // Туберкулёз в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С.196-223.
20. Васильева И.А. Влияние разных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева // Туб. и болезни лёгких. - 2017. –Vol.95, №10. – С.9-15.
21. Васильева И.А. Эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / И.А. Васильева, Т.Р. Багдасарян, П.Г. Самойлова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011. - №4. - С. 81-83.

22. Васильева И.А. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулёзом органов дыхания / И.А. Васильева, А.Э. Эргешов, А.Г. Самойлова // Туб. – 2012. - №4. – С. 3-8.
23. Гельберг И.С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов – важная проблема современной фтизиатрии / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, Е.Н. Алексо // Туб. и болезни лёгких. - 2015. - №11. – С.10-15.
24. Голубчиков Н.И. Исследование перспективной чувствительности МБТ к некоторым противотуберкулёзным препаратам у больных туберкулёзом в Томской области / Н.И. Голубчиков, Е.А. Крук, С.П. Мишустин // Туб. и болезни лёгких. - 2019. - №12. –С. 7-11.
25. Губкина М.Ф. Возможности использования стандартных режимов химиотерапии у детей с туберкулёзом органов дыхания из очагов с наличием лекарственной устойчивости возбудителя / М.Ф. Губкина, Ю.Ю. Хохлова, Н.В. Юхименко // Туберкулёз в XXI в.: новые задачи и современные решения: тезисы Всерос.научно-практич.конференции с междунар. участием (1-2 июня 2016 г.). – М., 2016. – С.41-42.
26. Губкина М.Ф. Персонифицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулёза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М.Ф. Губкина, Ю.Ю. Хохлова, Н.В. Юхименко // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №9. – С.24-38.
27. Гуревич Г.Л. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Республике Беларусь и принимаемые меры по уменьшению распространения туберкулёзной инфекции / Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрягина, А.П. Астровко // Туберкулёз современного периода: Матер. междунар. науч.-практ. конф. - Минск, 2012. – С.19-26.
28. Давыдов Н.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из

глобальных биологических угроз XXI Века / Н.С. Давыдов // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. - №18(1). - С. 50-56.

29. Даутова Х.М. Проблема множественной лекарственной резистентности у больных хроническим туберкулёзом лёгких (обзор литературы) / Х.М. Даутова, Б.Т. Кумисбаева, П.М. Джазыбекова // Научно-практич. журнал «Вестник КАЗНМУ». - 2012. - №3. – С. 12-19.

30. Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулёзом, 2016г. [http://who.int/tb/publications/global\\_report/ru/](http://who.int/tb/publications/global_report/ru/).

31. Доклад о глобальной борьбе с туберкулёзом. Краткое резюме. Всемирная Организация Здравоохранения. - 2011г. – 5 с. (эл.версия).

32. Ерохин В.В. Достижения и пути инновационного развития фтизиатрии / В.В. Ерохин // Вестник РАМН. - 2012. - №11. – С.4-8.

33. Ерохина М.В. Белки множественной лекарственной устойчивости соматических клеток легкого и особенности их экспрессии при фиброзно-кавернозном туберкулёзе / М.В. Ерохина, Л.Н. Лепеха, А.Э. Эргешов // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №9. – С.53-58.

34. Ершова Е.С. Эпидемиологическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулёза в Ханты-Мансийском автономном округе / Е.С. Ершова, М.В. Павлова, А.В. Владимиров // Туб. и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №4. – С. 5-11.

35. Жукова Е.М. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью М. Tuberculosis / Е.М. Жукова, Т.А. Колпакова, Е.П. Мышкова // Туб. и болезни лёгких. - 2016. - Т.94, №10. - С. 62-67.

36. Закирова К.А. Эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулёзу в Республике Таджикистан в 2000-2016 годах / К.А. Закирова, М.М. Мерганов, П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова // Journal of Siberian medical sciences. – 2018. – №3 – С. 68-74.

37. Закирова К.А. Частота распространенности лекарственно устойчивых форм микобактерий туберкулёза у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ / К.А.

Закирова, П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, Ш.О. Олимбоев // Актуальные проблемы туберкулёза. Материалы VII межрегиональной научно-практической с международным участием. - г. Тверь, 2019. - С.93-98.

38. Зиновьев И.П. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких / И.П. Зиновьев, Н.А. Эсаулова, В.Г. Новков // Пробл. туб. - 2009. - №4. – С.37-39.

39. Иванова Д.А. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулёзных препаратов при нежелательных реакциях / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туб. и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №2.– С.47-54.

40. Исмаилов Ж.К. Анализ причин и сроков развития, рецидивов туберкулёза в Республике Казахстан / Ж.К. Исмаилов, Э.А. Берикова М.А. Жапаркулова // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. -№8.– С. 92-97.

41. Кавтарашвили С.М. Очаги смерти от туберкулёза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей / С.М. Кавтарашвили, Н.И. Клевно, В.Г. Мадасова // Туб. и болезни лёгких. - 2013. - №6. – С.38-39.

42. Касаева Т.Ч. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Т.Ч. Касаева, С.А. Стерликова, И.М. Сон // под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. -72 с.

43. Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулёза и его лекарственно-устойчивых форм: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 30.05.2017. - №601.

44. Кононец А.С. Эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, выделяющих множественно-лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулёза / А.С. Кононец // Медицина крит. состояний. - 2008. - №5/6. – С.22-25.

45. Корниенко С. Комплексная реформа диагностики и лечения М/ШЛУ-ТБ в Воронежской области / С. Корниенко, И. Иконина // Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики

и лечения туберкулёза и лекарственно-устойчивого туберкулёза. - ВОЗ, 2016. – С. 16-18.

46. Краснов М.А. Мутации генов и лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве / М.А. Краснов, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов // Туб. и болезни лёгких. - 2019. – Т.97, №12. – С. 34-42.

47. Краснов В.А. Проблемы медико-социальной помощи больным туберкулёзом на современном этапе / В.А. Краснов, И.В. Калачев, О.В. Ревякина // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулёзной службы в Российской Федерации: Материалы 1-го Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 311–313.

48. Краснов В.А. Туберкулёз: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом / В.А. Краснов, О.В. Ревякина, П.Н. Филимонов // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №10. – С. 5-11.

49. Кривонос П.С. Эффективность интенсивной фазы химиотерапии у больных с мультирезистентными формами туберкулёза лёгких / П.С. Кривонос, Д.А. Ветушко, М.Э.Хмыз // Матер. междунар. науч.-практич.конф. - Гродно, 2009. – С. 217-219.

50. Лаушкина Ж.А. Диагностическая значимость теста GeneXpertMBT-RIF во фтизиатрической практике / Ж.А. Лаушкина, В.А. Краснов, А.Г. Чередниченко // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №10. –С. 37-39.

51. Лечение туберкулёза: рекомендации. – 4-е изд. –ВОЗ: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011. -183 с.

52. Мамедбеков Э.Н. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Азербайджанской Республике за 2011-2015 гг. / Э.Н. Мамедбеков, З.Ш. Кадымова, И.М. Ахундова // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №11. –С.17-20.

53. Маркелов Ю.М. Особенности туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению

его распространения в Карелии / Ю.М. Маркелов // Вестн. Совр. Клин. Мед. - 2011. –Т.4, №3. – С. 50-56.

54. Можокина Г.Н. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонификация режимов лечения больных туберкулёзом / Г.Н. Можокина, А.В. Казаков, Н.А. Елистратова // Туб. и болезни лёгких. - 2016. –Т.94, №4. – С.6-12.

55. Мордык А.В. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты у впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие / А.В. Мордык, А.В. Кондря, Г.Е. Гапоненко // Туб. и болезни лёгких. - 2010. - №2. –С. 44-48.

56. Морозова Т.И. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя / Т.И. Морозова, Щ.Р. Отпущенникова, Н.П. Докторова // Туб. и болезни лёгких. - 2016. - №2. – С.29-35.

57. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы России / О.Б. Нечаева, В.Е. Одинцов // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 3. - С. 36-41.

58. Овсянкина Е.С. Туберкулёз у детей и подростков / Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Н.В. Юхименко // Туберкулёз в XXI в.: проблемы и пути решения: Труды ФГБНУ «ЦНИИТ» / под ред. А.Э. Эргешева. – М., 2015. –С.133-150.

59. Оперативное информирование: изменение в лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ - ТБ). – ВОЗ, 2018. – С. 28.

60. Отчётные данные центра информатики и эпидемиологии Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. - Бишкек, 2015 г.

61. Павлова М.В. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулёза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М.В. Павлова,



А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова // Туб. и болезни лёгких. - 2015. - №12. - С.61-67.

62. Павлюченкова Н.А. Сравнительный анализ назначений ПТП в стационарах медицинских организаций гражданского и пенитенциарного секторов Смоленской области / Н.А. Павлюченкова, А.В. Крикова, Т.В. Мякишева // Туб. и болезни лёгких. -2015. - №5. – С.132-133.

63. Панова Л.В. Персонифицированное лечение туберкулёза лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, О.В. Ловачева // Туб. и болезни лёгких. - 2018. – Т.96, №2. – С.55-63.

64. Перхин Д.В. Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения туберкулёза и лекарственно-устойчивого туберкулёза / Д.В. Перхин, О.М. Миронюк, Е.И. Никишова. - ВОЗ, 2016. – 53 с.

65. Петренко Т.И. Особенности ведения больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующими хроническими гепатитами В и/или С / Т.И. Петренко, Т.А. Рейхруд // Совершенствование оказания медицинской помощи больным туберкулёзом: материалы конф.. сб. ст. – Омск, 2011. – С. 21-25.

66. Пунга В.В. Контроль ситуации по туберкулёзу на территориях Российской Федерации, курируемых ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулёза», за 2014-2015 гг. / В.В. Пунга, М.А. Якимова, Т.В. Измайлова // Туб. и болезни лёгких. – 2016. –Т.94, №9. – С.11-17.

67. Пунга В.В. Особенности течения туберкулёза у жителей сельской местности / В.В. Пунга, Э.Г. Путова, М.А. Якимов // Туб. и болезни лёгких. - 2015. - №5. – С.116-117.

68. Равильоне М.Л., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулёза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации / М.Л. Равильоне, А.А. Коробицын // Туб. и болезни лёгких. -2016. –Т.94, №11. –С.7-15.

69. Руководство по организации мероприятий по защите населения от туберкулёза на уровне первичной медико-санитарной помощи, утвержденное Приказом МЗ и СЗН РТ № 173 от 25.02.2015г. Приложение 1: Карта наблюдения больного с кашлем больше 2-х недель. – 84 с.
70. Русович В. Приоритеты контроля туберкулёза с МЛУ в Европейском регионе и Беларуси / В. Русович // Туберкулёз современного периода: Матер. междунар. науч.- практ. конф. - Минск, 2012. – С.30-32.
71. Самойлова А.Г. Организация лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в условиях угрозы развития эпидемии в Архангельской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.Г. Самойлова. - СПб., 2008. - 20 с.
72. Самойлова А.Г. Влияние экспресс-детекции резистентности *M.tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Г. Самойлова, М.В. Буракова, И.А. Васильева // Туб. и болезни лёгких. -2016. –Т.94, №9. – С.18-23.
73. Сироджиддинова У.Ю. Факторы риска, влияющие на туберкулёзный процесс у детей из очагов инфекции / У.Ю. Сироджиддинова, К.И. Пиров, О.И. Бобоходжаев // Ж. «Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана». – 2017. - №8. - С.101-103.
74. Сироджиддинова У.Ю. Анализ ситуации по туберкулёзу в Республике Таджикистан / У.Ю. Сироджиддинова, О.И. Бобоходжаев, З.Ш. Дустматова // Ж. Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015 -.№2. - С. 39-40.
75. Скрягина Е.М. Эффективные пути решения проблемы туберкулёза с множественной лекарственной устойчивости в Республике Беларусь / Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, А.П. Астровко // Туб. и болезни лёгких. - 2014. - №3. - С.18-24.
76. Скрягина Е.М. Беларусь. Консилиум по ЛУ-ТБ / Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, Д.А. Ветушко // ВОЗ. Примеры надлежащей практики в области

укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения туберкулёза и лекарственно-устойчивого туберкулёза. – 2016. - С. 70-71.

77. Скрыгина Е.М. Факторы риска туберкулёза с МЛУ в Беларуси: данные республиканского репрезентативного эпид. Надзора / Е.М. Скрыгина, Г.Л. Гуревич, О.М. Залуцкая // Туберкулёз современного периода: Мат. междунауч.-практ. конф. - Минск, 2012. – С.33-34.

78. Скрыгина Е.М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь / Е.М. Скрыгина, Г.Л. Гуревич, В.В. Солодовникова // туб. и болезни лёгких. - 2018. – Т.96, №8. – С.5-14.

79. Стерликов С.А. Эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. / С.А. Стерликов, В.В. Тестов // Туб. и болезни лёгких. - 2014. - №3. – С.12-16.

80. Стерликов С.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. в Российской Федерации и в мире / С.А. Стерликов, В.В. Тестов, И.А. Васильева // Туб. и болезни лёгких. - 2016. - №1. – С.22-27.

81. Тарашкевич Н.В. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики туберкулёза / Н.В. Тарашкевич, Е.С. Камёнка // Материалы III междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.). - СПб.: Заневская площадь, 2014. - С. 68-70.

82. Тестов В.В. Результаты химиотерапии у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионе Российской Федерации / В.В. Тестов, С.А. Стерликов, И.А. Васильева // Туб. и болезни лёгких. - 2014. - №4. – С.9-13.

83. Тихонов А.М. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя / А.М. Тихонов, М.В. Буракова, Э.В. Ваниев // Туб. и болезни лёгких. - 2018. – Т.96, №2. – С.22-26.

84. Тогтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулёзные препараты второго ряда у больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А.А. Тогтогонова // Туб. и болезни лёгких. - 2017. – Т. 95, №10. – С.63-68.
85. Токтогонова А.А. Причины отрывов от лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике / А.А. Тогтогонова // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №12. – С.38-42.
86. Туберкулёз в Российской Федерации 2013 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 280 с.
87. Тюлькова Т.Е. Влияние формы лекарственных препаратов на приверженность лечению пациентов с туберкулёзом органов дыхания / Т.Е. Тюлькова, Н.Д. Пирогова, Р.М. Бекова // Туб. и болезни лёгких. - 2017. – Т.95, №12. – С. 39-43.
88. Филинюк О.В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью / О.В. Филинюк, И.Г. Фелькер, Г.В. Янова // Туб. и болезни лёгких. - 2014. - №1. – С. 20-26.
89. Филиппова О.П. Оценка эффективности лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральном округах / О.П. Филиппова, О.В. Ревякина, Т.В. Алексеева // Туб. и болезни лёгких. - 2015. - №9. – С. 6-12.
90. Черноусова Л.Н. Активность *in vitro* лекарственного кандидата RBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью / Л.Н. Черноусова, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова // Туб. и болезни лёгких. - 2016. – Т.94, №9. – С.73-79.
91. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в России в 2016 г. (аналитический обзор). – М. ЦНИИОИЗ. 2017. – 69 с.
92. Юнусбекова М.М. Эффективность лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам

- ферментов биотрансформации CYP2B6 и NAT2 / М.М. Юнусбекова, Л.Я. Бородина, Ф.С. Билалов // Туб. и болезни лёгких. - 2020. - №6. – С. 40-42.
93. Яковлева Л.П. Ситуация по туберкулёзу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия) / Л.П. Яковлева, А.У. Бурнашева, М.Н. Кондратьева // Туб. и болезни лёгких. – 2015. - №5. – С.168-169.
94. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 / WHO. – 2013. – 23 p.
95. Ahuja S.D. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients / S.D. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano // PloS med. - 2012. - №9(8). –1001300.
96. Alcala L. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first line antituberculous drugs / L. Alcala, M.J. Ruiz-Serrano, Perez-Fernandez C. Turegano // Antimicrob. Agents. Chemother. - 2003. - №47(1). – P. 416-417.
97. Alikhanova N. First national survey of anti-tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis / N. Alikhanova, I. Akhundova, M. Seyfadinova // Public Health Action. – 2014. - №4(2). – P.17-23.
98. Arentz M. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis / M. Arentz, B. Sorensen, D.R. Horne // PloS One. - 2013. - N8(10). – e76533.
99. Bantubani N. High rate of potentially infectious tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among hospital inpatients in KwaZulu Natal, South Africa indicate risk of nosocomial transmission / N. Bantubani, G. Kabera, C. Connolly// PloS One. – 2014. - N9(3). – e90868.
100. Barnard M. Diagnostic performance of Genotype® MTBDRplus Version 2 line probe assay is equivalent to the Xpert® MTB/RIF assay / M. Barnard, N.C. Gey van Pittius, P.D. van Helden. – J. Clin. Microbiol. – 2012. - N50(11). – P. 3712–3716.
101. Bates M. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a

prospective descriptive study / M. Bates, J. O'Grady, M. Maeurer // *Lancet.-Infect. Dis.* - 2012. - N13(1). – P. 36-42.

102. Bobokhojaev O. Organization of patient support groups for TB patients, Tajikistan. / O. Bobokhojaev, M. Khyalilova // *Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis* - World Health Organization, 2013. – P. 56-57.

103. Boccia D. Towards cash transfer interventions for tuberculosis prevention, care and control: key operational challenges and research priorities / D. Boccia, D. Pedrazzoli, T. Wingfield // *BMC Infectious Diseases.* - 2016. - Vol. 16. - P. 307.

104. Boehme C. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study / C. Boehme, M.P. Nicol, P. Nabeta // *Lancet.* - 2011. - N377(9776). – P. 1495-505.

105. Borisov S.E. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR – and XDR-TB: a multicentre study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enverem // *Eur. Respir.J.* - 2017. – Vol.49, N5. - 1700387.

106. Caminero J.A., Piubello A., Scardigli A. Proposal for a standardized treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases // *Eur. Respir. J.* -2017. –Vol.50, №1. - 1700648.

107. Cegielski J.P. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis / J.P. Cegielski, T. Dalton, M. Yagui // *Clin. Infect. Dis.* -2014. – Vol.59, №8. – P.1049-1063.

108. Chee Cyntia B.E. The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-east Asia eligible? / B.E. Chee Cyntia, Kyi-Win KhinMar, Li-H. Sng // *Eur. Respir. J.* - 2017. – Vol.50, №2. -1700753.

109. Cirule A. Rapid diagnostics and new drugs: delamanid and bedaquiline for treatment of MDR-TB / A. Cirule, V. Riekstina, G. Skenders // *Good practices in strengthening health systems for the prevention and care of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis.* - World Health Organization, 2016. - P. 87-88.

110. Codecasa I.R. Access Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy / I.R.Codecasa, M. Toumi, A. D'Ausilio // Health policy. -2017. –Vol.48. – P.48-51.
111. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11). – Geneva: World Health Organization, 2014. – 447 p.
112. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.13). – Geneva: World Health Organization, 2018 – 45 p.
113. Creswell J.H. Early and Increased Tuberculosis Case Detection: Implementation, Measurement, and Evaluation / J.H. Creswell // PhD thesis. - Faculty AMC-UvA. - New York, 2015. - P.213.
114. Creswell J.H. Introducing new tuberculosis diagnostics: the impact of Xpert MTB/RIF testing on tuberculosis notifications in Nepal / J.H. Creswell, B. Rai, R. Wali // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2015. - N5. – P.545–551.
115. Creswell J.H. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries / J.H. Creswell, A.J. Codlin, E. Andre // BMC. – Infect. Dis. - 2014. - N4. – P.2.
116. Dara M. TB in Central Asia / M. Dara // J. WHO Regional office for Europe. - Panorama: Public Health. - 2016. – Vol. 2(1). –P. 10-14.
117. Dharmadhikari A.S. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis / A.S. Dharmadhikari, M. Mphahlele, K. Venter // Int.J. Tuberc.lung Dis. - 2014. - N18(9). – P. 1019-1025.
118. Dheda, K. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study / K. Dheda, K. Shean, A. Zumla // Lancet. –2010. –Vol. 375. – P. 1798 –1807.
119. Diacon A.H. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym // N. Engl. J. Med. - 2014. – Vol.371. - P.723-732.

120. Drobniewski F. Systematic review, meta-analysis and economic modeling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis / F. Drobniewski, M. Cooke, J. Jordan // Health Technol. Assess. - 2015. - N19(34). – P. 1-188.
121. Ehsani S. The role of novel molecular techniques for tuberculosis diagnostics in the European Region / S. Ehsani, M. van den Boom, C. Gilpin // J. Public Health. - 2016. - N38(4). – P.824-825.
122. Getahun H. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries / H. Getahun, A. Matteelli, I. Abubakar // Eur. Respir. J. - 2015. - Vol. 46, № 6. - P. 1563-1576.
123. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. -154 p.
124. Global Tuberculosis Report 2015. - Geneva: World Health Organization, 2015. – 204 p
125. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. - Geneva: World Health Organization, 2016. – 214 p.
126. Guglielmetti L. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries / L. Guglielmetti, C. Hewison, Z. Avaliani // Int.J.Tuberc.Lung Dis. – 2017. –Vol.21. – P.167-174.
127. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second Edition. –WHO. -2014. -125 p.
128. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011. WHO/HTM/TB/2011. - Geneva: World Health Organization, 2011. – 44 p.
129. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. - Geneva: World Health Organization, 2015 – 38 p.
130. Hewison C. Six-month response to Delamanid treatment in MDR TB patients / C. Hewison, G. Ferlazzo, Z. Avaliani // Emerg. Infect. Dis. - 2017. – Vol.23, №10. –P. 1746-1748.
131. Implementing the end TBstrategy: The Essentials. WHO/HTM/TB/2015.31. - Geneva: World Health Organization, 2015 – 130 p.
132. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. WHO/HTM/TB/2015.11. - Geneva: World Health Organization, 2015 – 47 p.



133. Jenkins H.S. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova / H.S. Jenkins, V. Crudu, V. Soltan // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol.43, №4. – P. 1132-1141.
134. Joncevska M. Surveillance of drug resistance in Central Asia / M. Joncevska, H. Hoffmann, T. Abildaev // *The international Journal of Tuberculosis and lung disease*. Abstract of 45-th World Conference on Lung Health. Barselona, Spain. – 2014.–V.18, №11.– P. 56–57.
135. KahKoue E.S. Multidrug resistant tuberculosis versus non-tuberculous mycobacterial infections: a CT-scan challenge / E.S. KahKoue, E. Esmi, A.D. Mogh // *Braz J Infect Dis.* – 2013. - N17. – P.137-142.
136. Katiyar S.K. Randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis / S.K. Katiyar // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2008. – Vol.12, №2. – P. 139-145.
137. Khann S. Linkage of presumptive multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients to diagnostic and treatment services in Cambodia / S. Khann, E.T. Mao, Y.P. Rajendra // *PLoS One.* – 2013. - N8. - e59903.
138. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018. – 78 p.
139. Lawn S.D. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test / S.D. Lawn, P. Mwaba, M. Bates // *Lancet-Infect. Dis.* – 2013ю - N13. – P. 349–361.
140. Li D. Persistentlihigh prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Hoilongjiang Province,. China / D. Li, J.I. Wang, B.Y. Ji // *BMG Infect.Dis.* - 2016. - Vol.16, №1. - P. 516.
141. Lonroth K. The WHO's new End TBStrategy in the post-2015 era of the sustainable Development Goals / K. Lonroth, M. Raviglione // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2016. - Vol. 110. – P. 148-150.
142. Maslov D.A. Draft Genome Sequences of Two Pyrazinamide-Resistant Clinical Isolates, *Mycobacterium tuberculosis* 13-4152 and 13-2459 / D.A. Maslov, K.V. Shur, O.B. Bekker // *Genome Announc.* – 2015. -Vol.3, №4. - e00758-15.

143. Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis / D. Lin [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* - 2019. - Vol.39, №12. - P.1409-1420.
144. Mitnick C.D. RESIST-TB (Research Excellence to stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative). Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda / C.D. Mitnick, C.A. Rodriguez, M.I. Hatton // *PloS One.* - 2016. – V.11, N5: - e0155968.
145. Nusrath Unissa A. Insights into RpoB clinical mutant in mediating rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / A. Nusrath Unissa, S. Hassan, V. Indira Kumari // *J. Mol. Graph Model.* - 2016. – Vol.23. – P. 20-32.
146. Potential genes related to Levofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* based on transcription and methylome overlap analysis / H.C. Li [et al.] // *J.Mol.Evol.* - 2020. - N88(2). – P.202-209.
147. Pym A.S. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis / A.S. Pym, A.H. Diacon, S.-J. Tang // *Eur. Respir. J.* - 2016. – Vol.47, №2. – P.564-574.
148. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: and rifampicin resistance in adults and children. Expert Group Meeting Report. - Geneva: WHO, 2013. – 128 p.
149. Van der Werf M. J. Eligibility for shorter treatment of multi-drug resistant tuberculosis in the European Union / M. J. Van der Werf, V. Hollo, C. Kodmon // *Eur. Respi. J.* - 2017. –Vol. 49, №3. - 1601992.
150. Van`tBoveneind-Vrubleuskaya N. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting / N. Van`tBoveneind-Vrubleuskaya, A. Daskapan, J. G. W. Kosterink // *PLoS ONE.* 2016. – Vol. 11, №11. - e0166030.
151. Weyer K. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF / K. Weyer, F. Mirzayev, G. Migliori // *Eur. Respir. J.* -2013. - №42. – P.252-271.

152. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO/ HTM/TB/2012.1. - Geneva: World Health Organization; 2012. – 36 p.
153. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04. - Geneva: World Health Organization, 2016 – 64 p.
154. WHO, Global TB report 2018. - Geneva: WHO, 2018. – 227 p
155. WHO, Tuberculosis in the WHO European Region. – WHO Regional Office for Europe, 2014. – 4 p.
156. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of the tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. - Geneva: World Health organization, 2013 – 79 p.
157. WHO. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI). The evaluation of effectiveness and safety of novel shorter treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis. Operational research protocol template. - Geneva, Stop TB Partnership, 2018.– 231 p.
158. WHO. Global tuberculosis report 2018 (WHO/HTM/TB/2018.20). – Geneva: World Health Organization, 2018. – 277 p.
159. WHO. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. - Geneva: World Health organization, 2011. – 101 p.
160. Wirth D. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany / D. Wirth, R. Dass, R. Hettle // *Europ. Respir. J.* - 2016. – Vol. 48. – P. 182.

## Список публикаций соискателя ученой степени

### Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах:

[1-А]. Махмудова П.У. Социально-гигиенические особенности туберкулеза органов дыхания в Республике Таджикистан / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Здоровоохранение Таджикистана, Душанбе. – 2010. - №1. - С. 23-26.

[2-А]. Махмудова П.У. Влияние медико-социальных факторов на распространение туберкулеза в Республике Таджикистан / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Научно-практический журнал ТИППМК, Душанбе. - 2011. - №3. – С. 9-11.

[3-А]. Махмудова П.У. Частота диагностики лекарственно- устойчивых форм туберкулеза и эффективность их лечения / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Научно-практический журнал ТИППМК, Душанбе, 2014. - №4. - С. 74-76.

[4-А]. Махмудова П.У. Диагностика и лечение множественно-лекарственно-устойчивых форм туберкулеза / П.У. Махмудова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, Душанбе. – 2015. - №4. - С. 65-68.

[5-А]. Махмудова П.У. Инновационные методы лечения множественно лекарственно устойчивых форм туберкулеза / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, Душанбе. - 2016. - №4. - С. 90-93.

[6-А]. Махмудова П.У. Эффективность лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулёза / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, Душанбе. - 2017. - №4. - С. 62-65.

[7-А]. Махмудова П.У. Инновационные методы диагностики ТБ в современных условиях РТ / Махмудова П.У., Махмудова Р.У., Закирова К.А. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, Душанбе. - 2017. - № 4. - С. 63-67.

[8-А]. Махмудова П.У. Клиническое течение и лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза у больных с сочетанной ТБ/ВИЧ инфекции / П.У. Махмудова // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения, Душанбе. - 2018. - №2. - С. 34-38.

[9-А]. Махмудова П.У. Эффективность лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких в Республике Таджикистан / П.У. Махмудова, К.А. Закирова // Вестник Авиценны, Душанбе. -2018. – №2-3. - С. 235-239.

[10-А]. Махмудова П.У. Закономерности эпидемического процесса по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Таджикистан / О. И. Бобоходжаев, П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова // Симург, Душанбе. – 2019. - №2. - С. 110-115.

[11-А]. Махмудова П.У. Развитие, диагностика и лечения туберкулёза с лекарственно-устойчивыми формами в Республике Таджикистан / П.У. Махмудова // Симург, Душанбе. - 2021. - №11(3). - С.76-82.

[12-А]. Махмудова П.У. Смертность ВИЧ-инфицированных лиц от туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью/ Махмудова П.У., Муминзода Б.Г., Махмудова Р.У., Закирова К.А., Зиёзода З.К./ Ж. Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения №2 (1), Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения. Душанбе 2022г.- С.21-23.

#### **Руководства, другие статьи и тезисы конференций:**

[13-А]. Махмудова П.У. Особенности клинического течения множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза у ВИЧ-инфицированных детей / П.У. Махмудова, К.А. Закирова // Материалы ежегодной XXVII научно-практической конференции «Современные достижения медицинской науки и образования за годы независимости». Приложения к

журналу «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». – Душанбе, 2021. – С. 81-82.

[14-А]. Махмудова П.У. Руководство по менеджменту туберкулёза в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, К.А. Закирова, З.Х. Абдуллоев, Ф. Шарипов. – Душанбе, 2015. - 217 с.

[15-А]. Махмудова П.У. Эффективность внедрения молекулярно-генетических методов диагностики и современных методов лечения ТБ/МЛУ/ШЛУ в Республике Таджикистан / П.У. Махмудова, О.И. Бобоходжаев, А. Раджабзода // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана, Бишкек. - 2017. - №8. - С. 60-61.

[16-А]. Махмудова П.У. Руководство по менеджменту лекарственно-устойчивых случаев туберкулёза в Республике Таджикистан / А.С. Раджабзода, З.Х. Абдуллоев, С.М. Касимова, Г.Н. Джалилова и др. – Душанбе, 2019.- 137 с.

[17-А]. Махмудова П.У. Частота распространенности лекарственно устойчивых форм микобактерий туберкулёза у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Актуальные проблемы туберкулёза. Материалы V11 межрегиональной научно-практической с международным участием 15.03. 2019. - г. Тверь, РФ, 2019. - С. 93-98.

## Приложения

### Приложение 1.

