

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Воробьева Ольга Александровна

**ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКОБАКТЕРИЙ
ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЦИАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В
УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Елена Юльевна Зоркальцева

Иркутск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	18
1.1 Характеристика методов выявления туберкулеза на современном этапе. .	18
1.2 Туберкулез в мире, в России, на территории Сибирского федерального округа и Иркутской области.	21
1.3 Биологические свойства микобактерий туберкулеза.	30
1.4 Генетическая характеристика микобактерий туберкулеза, распространенных на различных территориях.	38
1.5 Лечение туберкулеза в прошлом и на современном этапе (проблемы и достижения).	43
1.6 Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом. .	49
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	53
2.1 Дизайн, объекты исследований и их характеристика.	53
2.2 Методы исследования.	66
ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ.	70
ГЛАВА 4 БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ.	85
4.1 Анализ жизнеспособности микобактерий туберкулеза на плотных питательных средах у больных туберкулезом в Иркутской области.	85
4.2 Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом в Иркутской области.	93
4.3 Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом в Иркутской области.	103
4.4 Лекарственная устойчивость у больных туберкулезом на отдельных территориях Иркутской области.	114

ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.	140
5.1 Социальная и клиническая характеристика больных туберкулезом легких, состоящих во II группе диспансерного учета, и факторы, способствующие хронизации процесса.	140
5.2 Социальная и клиническая характеристика больных туберкулезом легких, состоящих в III группе диспансерного учета, и факторы, влияющие на распространенность остаточных изменений.	148
5.3 Выявление клинических факторов, способствующих неблагоприятному течению туберкулеза, после двух лет наблюдения пациентов.	155
5.4 Прогностическая модель исходов туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных.	160
ГЛАВА 6 ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ.	165
6.1 Социальная и клиническая структура больных туберкулезом, вызванным разными генотипами микобактерий туберкулеза.	165
6.2 Характеристика субтипов микобактерий туберкулеза генотипа «Пекин» у обследованных больных туберкулезом на территории Иркутской области. .	186
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	202
ВЫВОДЫ.	223
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	228
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	230
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	266
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) АНКЕТА.	275
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «РАЙОНА С ВЫСОКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО ЖЕЛЕЗНОЙ	

ДОРОГЕ» С 2003 ПО 2015 ГГ.	277
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «СЕЛЬСКОГО РАЙОНА» С 2003 ПО 2015 ГГ.	278
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «СЕВЕРНОГО РАЙОНА» С 2003 ПО 2015 ГГ.	279
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «ИРКУТСКОГО РАЙОНА» С 2003 ПО 2015 ГГ.	280
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «ОКРУГА» С 2003 ПО 2015 ГГ.	281
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «КРУПНЫХ ГОРОДОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ» С 2003 ПО 2015 ГГ.	282
ПРИЛОЖЕНИЕ И (справочное) МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ Г. ИРКУТСКА С 2003 ПО 2015 ГГ.	283
ПРИЛОЖЕНИЕ К (справочное) ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ (ТЕРРИТОРИЯ РАЙОНА «С ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ПО ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГЕ»)	284
ПРИЛОЖЕНИЕ Л (справочное) ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ (ТЕРРИТОРИЯ «СЕЛЬСКОГО РАЙОНА»)	285
ПРИЛОЖЕНИЕ М (справочное) ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ (ТЕРРИТОРИЯ «СЕВЕРНОГО РАЙОНА»)	286
ПРИЛОЖЕНИЕ Н (справочное) ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА	

ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ (ТЕРРИТОРИЯ «ИРКУТСКОГО РАЙОНА»)	287
ПРИЛОЖЕНИЕ П (справочное) «КАЛЬКУЛЯТОР»	288

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В настоящее время туберкулез продолжает наносить человечеству огромный урон и забирать больше жизней, чем любое другое инфекционное заболевание. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфицированность мировой популяции на планете составляет 1/3 от ее числа. На отдельных территориях туберкулез перешел на уровень эпидемии (WHO/NTM/TB 2013).

Для адекватной оценки ситуации по туберкулезу, сложившейся на большинстве территорий Российской Федерации, особое значение приобретает изучение биологических свойств микобактерий (МБТ) (жизнеспособности и лекарственной устойчивости и генетической принадлежности), которые оказывают непосредственное влияние на клинические проявления и распространение инфекции [64; 65: 100].

Особую угрозу представляет распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, что создает качественно иной, опасный резервуар туберкулезной инфекции, для ограничения которого традиционно проводимые мероприятия оказываются недостаточно эффективными [16; 24; 68; 208]. Одной из причин данной эпидемии является стремительное распространение генотипа «Пекин».

Указанный вариант МБТ отличается от других генотипов рядом специфических «агрессивных» свойств, что нашло свое отражение в крайне неблагоприятных клинико-эпидемиологических проявлениях заболевания [127; 174]. К таким проявлениям следует отнести: высокий уровень лекарственной устойчивости, в том числе множественной лекарственной устойчивости, диссеминацию и генерализацию туберкулезного процесса, увеличение внелегочных форм заболевания и т. д. [98; 107; 261]. Имеющиеся данные позволяют судить о высоком эпидемическом потенциале пекинского семейства туберкулезных штаммов, его выраженной «агрессивности», направленной прежде всего на максимально быстрое распространение в популяции людей, что в свою

очередь побуждает уделить самое пристальное внимание изучению особенностей распространения указанного генотипа на различных территориях, поскольку позволяет прогнозировать дальнейшую экспансию этого генетического семейства [170].

Несмотря на значительный прогресс в борьбе с туберкулезом в мире, лечение этого заболевания до настоящего времени остается сложной проблемой. Наибольшее значение имеет лечение впервые выявленных больных, т. к. именно у этой группы пациентов возможно получить наибольший эффект ввиду достаточного числа больных с ограниченными формами туберкулеза, наименьшей частотой лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя и относительно высокой приверженности к лечению в сравнении с другими группами больных [143].

Одним из путей решения поставленной задачи является выявление у этой группы больных факторов риска неблагоприятного исхода заболевания и создание прогностических моделей, практическое применение которых значительно повышает чувствительность прогнозируемых результатов [81; 222].

Степень разработанности темы диссертации

Распространенность генотипа «Пекин» на разных территориях различна. В Европе генотип «Пекин» составляет 50 % всех мультирезистентных штаммов, в Германии – 80 % больных с ЛУ-штаммами также относятся к указанной группе риска [269; 306]. В России «пекинское семейство» штаммов МБТ значимо преобладает среди всех регистрируемых изолятов, а его доля на различных территориях колеблется от 44,4 до 72 % [31; 109; 111]. Высокая распространенность генотипа «Пекин» в Иркутской области, являющейся одной из наиболее проблемных территорий по туберкулезу в РФ, требует более детального изучения влияния указанного генотипа на проявления туберкулезной инфекции [42]. Кроме того, неблагоприятное течение туберкулеза легких и лекарственную устойчивость, в том числе МЛУ МБТ связывают со степенью жизнеспособности возбудителя [87]. Особое внимание уделяется лечению впервые выявленных больных, поскольку у этой группы пациентов возможно получить наибольший

эффект от лечения, который достигается гораздо чаще ввиду ограниченности процесса, меньшей частотой лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя и относительно высокой приверженности к лечению [154].

Все это побудило к проведению данной работы, поскольку комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу, включающая изучение биологических свойств возбудителя на различных территориях, позволит выделить приоритетные направления работы фтизиатрической службы, а использование обобщающих алгоритмов – прогнозировать наиболее вероятные варианты исхода заболевания у впервые выявленных больных, что позволит корректировать программу лечебных мероприятий, делая ее более эффективной.

Цель исследования

Выявить факторы (социально-демографические, клинико-рентгенологические, приверженность лечению, микробиологические и генетические свойства возбудителя) у больных туберкулезом, влияющие на течение заболевания в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации, для предотвращения неблагоприятных исходов и формирования МЛУ.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать эпидемическую ситуацию по туберкулезу на территории Иркутской области.

2. Изучить биологические свойства микобактерий туберкулеза (жизнеспособность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного, резервного ряда и к их сочетанию, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) на территории Иркутской области.

3. Проанализировать удельный вес множественной лекарственной устойчивости и его динамику на территориях Иркутской области с разными географическими характеристиками и доступностью фтизиатрической медицинской помощи среди впервые выявленных и ранее леченных больных

туберкулезом, а также провести картографирование «зон высокого риска» дальнейшего распространения множественной лекарственной устойчивости.

4. Разработать методику отбора больных с потенциально низкой приверженностью к лечению у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на ранних сроках лечения для предотвращения неблагоприятных исходов и формирования множественной лекарственной устойчивости.

5. Изучить структуру генотипов микобактерий туберкулеза на территории Иркутской области, оценить клинические проявления заболевания, лекарственную устойчивость возбудителя и эффективность химиотерапии у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом органов дыхания, вызванным разными генотипами микобактерий туберкулеза.

6. Провести сравнительный анализ клинической структуры, течения, лекарственной устойчивости, эффективности лечения и исходов туберкулеза органов дыхания у больных с разными субтипами микобактерий туберкулеза генотипа «Пекин».

Научная новизна

1. Установлена взаимосвязь МЛУ возбудителя туберкулеза с основными эпидемиологическими показателями на территории Иркутской области. Впервые получены и систематизированы данные о структуре устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, множественной и широкой лекарственной устойчивости и динамике этих показателей с 2004 по 2015 гг. на территории Иркутской области. Установлено значительное увеличение уровня резистентности к основным противотуберкулезным препаратам (Стрептомицину, Изониазиду и Рифампицину) и резервным препаратам (Этионамид, Циклосерин, Капреомицин). Отсутствует рост лекарственной устойчивости к высоким концентрациям изониазида.

2. Показаны различия скорости роста МБТ на плотной питательной среде: высокая скорость роста культур чаще выявляется среди штаммов с МЛУ, меньшая

– среди лекарственно-чувствительных штаммов. Определены клинические формы туберкулеза, характеризующиеся высокой скоростью роста возбудителя – впервые выявленный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) и фиброзно-кавернозный туберкулез.

3. Впервые установлено влияние интенсивности миграции, отдаленности от районного центра, плотности населения и исходного уровня заболеваемости на распространение МЛУ среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом. На примере Иркутской области определены территории «высокого риска» распространения множественной лекарственной устойчивости.

4. Определены факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких. В первый раз создана прогностическая модель для определения риска неблагоприятных исходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

5. В первый раз выявлено, что у подавляющего большинства впервые выявленных больных с диссеминированными и милиарными формами туберкулеза, вызванным генотипом «Пекин», имеется сопутствующая ВИЧ-инфекция. Течение специфического процесса, вызванного «пекинским» генотипом, характеризуется более частым развитием инфильтративных форм туберкулеза, выраженными симптомами интоксикации, замедленной динамикой клинических проявлений.

6. Впервые установлено влияние субтипа М17 генотипа «Пекин МБТ» на клиническое течение, формирование лекарственной устойчивости, эффективность лечения и исходы туберкулеза органов дыхания. Доказано, что субтип М17 генотипа «Пекин» является маркером неблагоприятного течения туберкулеза: отрицательной динамикой течения туберкулезного процесса под действием лечения, более частыми летальными исходами по сравнению с другими субтипами генотипа «Пекин».

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определение удельного веса лекарственной устойчивости к основным

и резервным противотуберкулезным препаратам и ее нарастания быстрыми темпами в Иркутской области позволяет рекомендовать обязательное 100-процентное обследование больных с помощью тестов на лекарственную чувствительность, широкое внедрение молекулярно-генетических методов на всей территории для обеспечения правильного назначения режимов химиотерапии, достижения высокой эффективности лечения больных туберкулезом и предотвращения амплификации ЛУ.

2. Необходимо определять лекарственную устойчивость к двойным концентрациям изониазида в лабораторных отделениях противотуберкулезных учреждений. Наличие лекарственной устойчивости к малым концентрациям изониазида у подавляющего большинства впервые выявленных и ранее леченных пациентов позволяет сохранять данный препарат в схемах лечения больных туберкулезом с МЛУ.

3. На примере Иркутской области определены «зоны высокого риска» по распространению множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных и ранее леченных больных в зависимости от географических и эпидемиологических характеристик территории, что позволяет проводить дифференцированные противотуберкулезные мероприятия для обеспечения своевременного выявления МЛУ, назначения адекватных режимов химиотерапии, обеспечения приверженности к лечению.

4. На основании выявленных факторов риска затяжного течения и неблагоприятных исходов туберкулезного процесса разработана программа-калькулятор для врачей-фтизиатров, которая дает возможность прогнозирования хронизации туберкулеза для рациональной организации курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. Точность неблагоприятного прогноза составляет 80,1 %, клинического излечения – 83,9 %.

5. Рекомендовано определять генотипы и субтипы генотипа «Пекин МБТ» у больных туберкулезом, поскольку установлено их влияние на течение и исходы туберкулезного процесса. Обнаружение «пекинского» генотипа предопределяет развитие диссеминированных форм туберкулеза у больных

ВИЧ-инфекцией. Наличие «пекинского» генотипа способствует замедленной динамике туберкулезного процесса на фоне лечения, что следует учитывать при определении длительности фазы интенсивной терапии. Выявление субтипа «MIT 17» генотипа «Пекин» негативно отражается на течение туберкулеза и должно учитываться при выборе режима химиотерапии и назначении IV режима, поскольку является дополнительным фактором риска МЛУ.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по микробиологии, эпидемиологии, клиническим проявлениям и лечению туберкулеза. Методами настоящего исследования были следующие: микробиологические методы исследования (люминесцентная микроскопия, посев на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-2) с определением лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза стандартным непрямым методом абсолютных концентраций и с помощью автоматизированной системы BACTEC MGIT 960; лучевые методы диагностики (рентгенография, томография, мультиспиральная компьютерная томография); MIRU-VNTR генотипирование штаммов *M. tuberculosis* методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) по протоколу 12-локусного генотипирования.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемическая ситуация по туберкулезу на территории Иркутской области характеризуется высокими показателями заболеваемости, распространенности, смертности от туберкулеза, неблагоприятной клинической структурой и недостаточной эффективностью лечения. При этом динамика множественной лекарственной устойчивости возбудителя находится в тесной корреляционной зависимости с основными эпидемиологическими показателями.

2. Среди микобактерий туберкулеза с лекарственной устойчивостью и множественной лекарственной устойчивостью чаще, чем среди лекарственно-

чувствительных, встречаются штаммы с высокой скоростью роста на плотных питательных средах. Микобактерии туберкулеза, выделенные от впервые выявленных больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов и от впервые выявленных и ранее леченных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, чаще характеризовались высокой скоростью роста на питательных средах. За период с 2004 по 2015 гг. значительно увеличился удельный вес лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам основного (Изониазиду, Рифампицину и Стрептомицину) и резервного ряда (Этионамиду, Циклосерину и Капреомицину) у впервые выявленных и ранее леченных больных. Большая часть случаев устойчивости к изониазиду у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом связана с резистентностью к малым концентрациям этого препарата (1 мкг/мл).

3. Высокий уровень множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом регистрируется в крупных городах, среди контингентов – в районах с низкой плотностью населения и недостаточным охватом тестами на лекарственную чувствительность. Высокий темп прироста множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных пациентов характерен для территорий с интенсивной миграцией и исходно высокими показателями заболеваемости. Отсутствие полноценной микробиологической диагностики на эпидемиологически неблагоприятных территориях значительно повышает риск дальнейшего распространения множественной лекарственной устойчивости.

4. Дискриминантная модель прогнозирования исходов туберкулеза позволяет с точностью 80,1 % прогнозировать хронизацию туберкулезного процесса и с вероятностью 83,9 % – клиническое излечение туберкулеза легких и обеспечить скрининг пациентов с туберкулезом органов дыхания (ТОД) для проведения мероприятий по повышению приверженности к лечению.

5. В Иркутской области у больных туберкулезом преобладающим генотипом микобактерий туберкулеза является «Пекин», при этом течение туберкулеза легких характеризуется более частым развитием инфильтративного

туберкулеза легких, выраженными симптомами интоксикации, замедленным обратным развитием клинических проявлений и длительно сохраняющимся бактериовыделением на фоне лечения, по сравнению с «не пекинской» группой. В крупных городах Иркутской области чаще выявляется субтип «М1Т 17» генотипа «Пекин», который вызывает туберкулез с манифестными клиническими проявлениями; лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, канамицину; множественной лекарственной устойчивостью; способствует отрицательной динамике и летальным исходам, несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию, а у больных ВИЧ-инфекцией способствует развитию диссеминированных форм туберкулеза.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на определении лекарственной устойчивости 10 263 культур МБТ, выделенных от больных туберкулезом, определении жизнеспособности 5 945 культур МБТ, ретроспективно-когортном исследовании 370 пациентов с туберкулезом легких и их медицинской документации, проспективно-когортном исследовании 222 больных туберкулезом с определением генотипов и субтипов МБТ, о чем анкеты, база данных пациентов, результаты дополнительных исследований, представленные на проверку первичной документации. Достоверность различий сравниваемых групп определяли с помощью критерия Стьюдента (t) и Фишера (F) для нормально распределенных признаков. При наличии распределения, отличного от нормального, использовали критерий Пирсона (χ^2). Оценку ассоциаций признаков проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r). Отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ) для построения прогностической модели проводили с помощью многомерного дискриминантного анализа. Для оценки многолетней тенденции динамические ряды выравнивались методом наименьших квадратов. Расчеты проводились на персональном компьютере с помощью программы статистической

обработки «BIOSTAT» и Statistica 6.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: заседаниях Областного научного общества фтизиатров (Иркутск, 2005; 2006; 2007; 2008; 2009; 2010; 2011; 2012; 2013; 2014); 5-ой конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008); Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию Кяхтинского ПТД (Кяхта, Бурятия, 2008); всероссийской юбилейной конференции, посвященной 95-летию НИИ фтизиопульмонологии им. Сеченова и 85-летию М. И. Перельмана (Москва, 2008); всероссийском пульмонологическом конгрессе (Екатеринбург, 2008); всероссийской конференции «Образовательная школа фтизиатров» (Москва, 2009); всероссийском совещании главных врачей и руководителей оргметодотделов противотуберкулезных учреждений Российской Федерации (Москва, 2010); конференции с международным участием «Мониторинг туберкулеза и сопутствующие заболевания» (Иркутск, 2011); конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2012); заседании Ученого совета ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» (Новосибирск, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании межкафедрального совещания кафедры туберкулеза и клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России «Клинико-эпидемиологические и молекулярно-биологические проявления социально значимых и инфекционных заболеваний в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки», номер государственной регистрации 012011354566.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в преподавании на кафедрах ГБОУ ДПО Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования и Иркутского государственного медицинского университета. В работу ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» были сделаны следующие внедрения: определение прогноза течения туберкулеза с помощью дискриминантной модели у впервые выявленных больных туберкулезом легких на этапе их первичного обследования и взятия на диспансерный учет (ДУ) в противотуберкулезный диспансер (ПТД); продолжить проведение исследований ЛУ к изониазиду в концентрации 1 и 10 мкг/мл и последующее использование парентеральных путей его введения при устойчивости к низким концентрациям (1 мкг/мл) этого препарата в режимах лечения пациентов с полирезистентным и МЛУ-туберкулезом. На уровне Министерства здравоохранения Иркутской области принято участие в разработке приказа Министерства здравоохранения Иркутской области от 21.02.2014 г. № 22-мпр «Об организации централизованного контроля и диспансерного наблюдения за больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, в Иркутской области». Опубликованы методические рекомендации: «Прогнозирование неблагоприятных исходов туберкулеза», «Выявление туберкулеза у взрослого населения», «Школа для больных туберкулезом», «Группы диспансерного учета»; учебно-методические пособия: «Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза», «Работа в очагах туберкулезной инфекции», «Инфильтративный туберкулез легких».

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 1 монография и 12 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 337 источниками, из которых 89 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 71 таблицы и 35 рисунков.

Личный вклад автора

Все этапы исследования – определение цели и задач, разработка дизайна, сбор, анализ и представление данных – выполнены лично автором. Молекулярно-генетические исследования у 300 больных туберкулезом были проведены заведующим лабораторией эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБУ СОРАМН «Научного центра Проблем здоровья семьи и репродукции человека» доктором медицинских наук О. Б. Огарковым. Дискриминантный анализ проводился на кафедре информатики ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России (заведующий кафедрой – И. М. Михалевич).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика методов выявления туберкулеза на современном этапе

Основными методами диагностики туберкулеза являются бактериоскопический, бактериологический и рентгенологический [101; 287; 288; 292]. Микробиологические исследования имеют огромное значение в системе выявления больных туберкулезом и являются одними из основных критериев верификации диагноза.

Для выявления в исследуемом материале микобактерий могут быть использованы как классические микробиологические методы, основанные на фенотипических особенностях возбудителя, так и молекулярно-генетические методы, позволяющие выявлять возбудителя по наличию в структуре ДНК видоспецифических последовательностей [294; 319]. В сомнительных случаях используется пробное эмпирическое лечение с использованием противотуберкулезных препаратов [257].

Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных эпидемических условиях зависят от распространенности туберкулеза, уровня развития системы здравоохранения, а также уровня жизни населения [233; 249; 252; 278; 280; 286; 315; 331]. Методика простого скрининга респираторных симптомов с последующим исследованием мокроты на микобактерии туберкулеза является менее эффективной, но и менее дорогостоящей. Она может быть применена в странах с низким экономическим статусом, поскольку позволяет выявлять только лиц, являющихся массивными бактериовыделителями, что свидетельствует о позднем выявлении заболевания [308]. Низкий уровень распространения туберкулеза в США, Великобритании, Канаде позволяет проводить скрининговые обследования на туберкулез только групп населения с высоким риском развития туберкулеза (мигрантов, заключенных), поэтому массовая флюорография в этих случаях не проводится [251; 270; 301; 305; 312;

323]. Среди групп риска по заболеванию туберкулезом иммигранты занимают одно из первых мест [254; 264; 265; 290; 318; 330]. Рост показателя заболеваемости в разных странах Европы возрастает в немалой степени за счет этой группы населения [273; 284; 297; 299; 300; 317]. По данным L. R. Cadecasa, A. D. Portefa [266], туберкулез в группе мигрирующего населения регистрируется в 8 раз чаще, чем у коренного населения. В Южной Флориде среди мигрантов было зарегистрировано 47 % случаев туберкулеза [282]. В Нью-Йорке с 1990 по 1995 гг. число вновь выявленных случаев туберкулеза в этой группе населения возросло с 16 до 40 % соответственно [271]. В Германии (1996 г.), при изучении 4 530 случаев туберкулеза установлено, что 30 % заболевших были мигрантами, среди них 62 % были выходцами из Восточной Европы, Турции и стран СНГ [279]. В Нидерландах, из-за продолжающейся постоянной миграции населения из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом стратегия борьбы с туберкулезом фокусируется на выявлении туберкулеза в группах повышенного риска, включающих иммигрантов, бездомных и лиц из контакта с больным туберкулезом [277; 303]. В 2008 г. при въезде в Нидерланды с помощью рентгенологического метода было обследовано 68 122 мигранта, показатель распространенности туберкулеза составил 131 на 100 000 обследованных [268]. Высокая пораженность туберкулезом мигрирующих групп населения связана с отсутствием, как финансирования, так и организационных форм борьбы с туберкулезом среди неучтенных групп населения [104; 129; 159; 228; 292; 325].

Активное флюорографическое обследование (ФЛГ) является дорогостоящим, но, несомненно, более эффективным методом выявления туберкулеза, а затраты на его проведение компенсируются снижением затрат, связанных с лечением заболевания [308].

В работе G. H. Bothamley et al. (2008) проведен анализ рекомендаций по активному выявлению туберкулеза в 50 странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): в 12 странах из 50 имеется доступ к массовому рентгенологическому скринингу, в 7 – этот метод рекомендован к использованию в национальных руководствах [250]. Остальные страны проводят

активное выявление туберкулеза только в группах риска с использованием методов опроса на наличие симптомов туберкулеза, рентгенографии органов грудной клетки и туберкулинодиагностики [249].

Российские фтизиатры всегда придавали огромное значение своевременному выявлению больных туберкулезом, поэтому в Российской Федерации (РФ) основным методом выявления туберкулеза остается флюорографическое обследование (ФЛГ-обследование) [204], а регулярность его прохождения – обязательное условие своевременного выявления заболевания. Согласно регламентирующим документам, до 2014 г. профилактическое ФЛГ обследование на туберкулез взрослого населения проводилось не реже 1 раз в 2 года, а среди групп населения с повышенным риском заболевания и декретированных контингентов – 1–2 раза в год [5; 86]. С 2014 г. на территории РФ вступили в силу санитарные правила и нормы, являющиеся дополнением к 892-му Постановлению Правительства Российской Федерации от 25.12.2001 г. С учетом новых правил, сроки профилактических осмотров (ПО) населения на туберкулез зависят от территориальных показателей заболеваемости (при заболеваемости туберкулезом в субъекте РФ свыше 60 на 100 000 населения ФЛГ проводится ежегодно) [173]. При планировании ФЛГ-обследования населения рекомендуется обращать особое внимание на привлечение к обследованию лиц, не проходивших его более двух лет [142]. Несоблюдение регламентированных сроков ФЛГ приводит к неблагоприятному изменению структуры клинических форм за счет увеличения доли диссеминированного, фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) и казеозной пневмонии (КП). Однако в ряде регионов, даже при использовании регламентированных сроков ФЛГ, структура клинических форм характеризуется высокой долей диссеминированного туберкулеза и большой распространенностью поражения при других формах. Данная ситуация свидетельствует о несвоевременности выявления процесса практически у половины больных и на территориях с неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу и требует возврата к ежегодному обследованию населения методом ФЛГ [86].

1.2 Туберкулез в мире, в России, на территории Сибирского федерального округа и Иркутской области

В эпидемиологии туберкулеза для оценки ситуации общеприняты количественные критерии по уровням заболеваемости и смертности. Заболеваемость выше 100 и смертность выше 20 на 100 000 населения рассматривается как эпидемия [79].

Двадцать лет назад ВОЗ объявила распространение туберкулеза чрезвычайной ситуацией глобального масштаба в области общественного здоровья, после чего во всем мире начался период медленного снижения заболеваемости туберкулезом. В 2012 г., по оценкам экспертов, число случаев туберкулеза составило 8,6 млн, из них около 1,3 млн человек умерли от этого заболевания [335]. Около трети всех случаев заболевания до сих пор остаются невыявленными – они не попадают в официальную статистику национальных программ противодействия туберкулеза и не учитываются национальными системами эпиднадзора. Шестьдесят процентов невыявленных случаев туберкулеза в мире приходится на долю Индии, Южно-Африканской республики (ЮАР), Бангладэш, Пакистана, Индонезии и Китая [333]. Самая высокая заболеваемость туберкулезом зарегистрирована в ЮАР и Свазиленде – более 1 000 на 100 000 населения, однако за последние годы наблюдается постепенное снижение заболеваемости в обеих странах [333; 334; 335]. Существенному сокращению заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в ряде стран мира препятствуют пандемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и широкое распространение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Эпидемия ВИЧ-инфекции привела к росту числа заболевших туберкулезом во многих странах, а в Южной и Восточной Африке позволяет экспертам ВОЗ говорить о «пандемии в пандемии» [209; 196]. По различным оценкам, число случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-положительных пациентов в 2012 г. достигло 1,1 млн; подавляющее большинство из них зарегистрировано в Африканском регионе, а самые высокие показатели – в Свазиленде. В Республике

Зимбабве в структуре общей заболеваемости ВИЧ-ассоциированный туберкулез превышает 65 %.

Российская Федерация является одной из немногих стран, где приверженность борьбе с туберкулезом определяется на государственном уровне [119]. Надзор за туберкулезом носит многоуровневый характер и строится благодаря системе статистической отчетности [181].

Распространенность туберкулеза в России в конце XX в. характеризовалась повышением роли экзогенной инфекции и суперинфекции в течение эпидемического процесса. Первые годы XXI в. характеризовались некоторой стабилизацией отдельных показателей распространенности туберкулеза и организации противотуберкулезной помощи населению в РФ. Появились первые благоприятные признаки: стабилизация уровня показателей заболеваемости и смертности населения от туберкулеза, снижение заболеваемости мужчин во всех возрастных группах [179].

Однако в целом ситуация с туберкулезом продолжает оставаться весьма напряженной [228], хотя в последние годы темпы снижения показателей, характеризующих эпидемическую обстановку с туберкулезом, значительно повысились. Согласно оценке ВОЗ, в РФ сосредоточено 1,4 % больных туберкулезом от их общей численности в мире или чуть менее 34 % от числа больных, сосредоточенных в Европейском регионе ВОЗ [73].

К 2015 г. (по сравнению с данными 2000 г.) произошло снижение показателя заболеваемости туберкулезом на 36,4 % (с 90,7 до 57,7 на 100 000 населения). Максимальные показатели заболеваемости туберкулезом в последние годы зарегистрированы в возрастной группе 25–34 лет. Одной из причин более высокой заболеваемости мужчин за все годы является наличие среди них большой доли лиц с социальной дезадаптацией, вероятность заболевания туберкулезом среди которых чрезвычайно высока [112; 136].

На эпидемическую обстановку с туберкулезом, с одной стороны, и на достоверность показателя заболеваемости, с другой, значительное влияние оказывают миграционные процессы. За последние 7 лет доля впервые заболевших

туберкулезом из числа мигрантов увеличилась в 4,8 раза среди всех впервые выявленных больных туберкулезом [228].

Одним из самых информативных показателей для оценки эпидемической обстановки является показатель смертности. В РФ за период 1999–2010 гг. туберкулез являлся основной причиной смерти от инфекционных заболеваний. Смертность всего населения от туберкулеза по РФ достигла максимального уровня в 2005 г. – 22,6 на 100 000 населения, что составило 88,4 % всех случаев смерти от инфекционных заболеваний. С 2000 г. произошло снижение показателя смертности к 2015 г. на 55,2 %, однако, несмотря на это, его уровень оставался высоким и превышал уровень 1989 г. в 1,2 раза, когда он был минимальным и составлял 7,7 на 100 000 населения [228].

С 2000 по 2015 гг. произошло также снижение и показателя распространенности туберкулеза на 51,1 %. В 2015 г. этот показатель находился на самом низком уровне за весь период статистического надзора (129,1 на 100 тысяч населения). Сократились доля посмертной диагностики и доля умерших в течение первого года после взятия на учет. Уменьшилась также доля больных, выявленных с распадом легочной ткани при туберкулезе легких. [136; 179].

Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей являются отражением общей эпидемической ситуации по туберкулезу, а увеличение числа детей, впервые инфицированных туберкулезом, является основным следствием ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу среди взрослого населения [3]. В настоящее время в РФ отмечается стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу и среди детей с тенденцией к ее улучшению [4]. Так, только с 2005 по 2011 гг. произошло снижение показателя первичного инфицирования МБТ среди детей в возрасте 0–17 лет, в 1,5 раза сократилось число детей, впервые взятых на учет с гиперергическими реакциями на пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) [119; 122]. Регистрация более ранних форм туберкулеза и качественное лечение детей привели к существенному сокращению смертности от туберкулеза детей в возрасте 0–14 лет.

В качестве современной неблагоприятной тенденции сохраняется угроза

генерализации эпидемии ВИЧ-инфекции. Каждый десятый впервые выявленный и вставший на учет больной туберкулезом в России в 2010 г. был больным ВИЧ-инфекцией. Одной из причин эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулеза в России стала проблема широкого распространения парентерального употребления наркотиков, преимущественно опиатов, которые увеличивают число больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и, как следствие, число больных туберкулезом [146]. Так, в 2012 г. при среднем показателе регистрируемой заболеваемости наркоманией 13,9 на 100 тысяч населения в Уральском Федеральном округе показатель составил 24,4 на 100 тысяч населения, в Сибирском Федеральном округе (СФО) – 19,5 на 100 тысяч населения, в Дальневосточном Федеральном округе (ДФО) – 18,2 на 100 тысяч населения [115; 121].

Ассоциация туберкулеза с ВИЧ-инфекцией обуславливает более агрессивный характер течения заболевания с высокой летальностью в первые 1–1,5 года после постановки диагноза, атипичность клинической картины и существенное снижение эффективности предусмотренных методов лабораторной диагностики, увеличение частоты случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и побочных реакций к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [209].

Эпидемическую обстановку во многом определяют также показатели организации активного выявления больных туберкулезом, поскольку снижение показателя общей заболеваемости туберкулезом в РФ происходит на фоне улучшения организации ПО населения, снижения доли распространенных и запущенных форм туберкулеза среди впервые выявленных больных [119].

Вместе с тем, эффективность лечения больных туберкулезом по-прежнему остается на низком уровне, несмотря на некоторое улучшение его общих результатов. Особенно низким этот показатель оказывается у больных с МЛУ возбудителя туберкулеза [76;106]. Недостаточная эффективность лечения обусловлена рядом причин, основными из которых являются: тяжелые исходные клинические формы заболевания, недостатки организации и проведения лечения и неправильные подходы фтизиатров к оценке показателя клинического излечения [154].

В 2015 г. прекращение бактериовыделения достигнуто у 69,7 % впервые выявленных больных (в 2009 г. – 66,1 %), закрытие полостей распада – у 61,8 % (в 2009 г. – 55,8 %). Основания для перевода в III группу диспансерного наблюдения в 2014 г. были установлены у 36,0 % (в 2009 г. – 33,0 %) [136;194].

Сейчас на территории РФ остаются регионы, где ситуация до настоящего времени может рассматриваться как эпидемия. За последние 50 лет на этих территориях наблюдается превышение всех эпидемиологических показателей по туберкулезу, по сравнению с общероссийскими, в 1,5–2 раза [156].

Сибирский Федеральный округ (СФО) является одним из крупнейших территориальных образований, уступая по площади только Дальневосточный Федеральный округ (ДФО). В состав входят 12 административных образований: четыре республики (Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия), три края (Алтайский, Красноярский, Забайкальский) и пять областей (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская).

Все эти территории, расположенные за Уралом, имеют ряд важных отличий: небольшая плотность населения, значительные расстояния между населенными пунктами – все это усугубляется влиянием резко континентального климата, сложной экологической ситуацией и недостаточным вниманием к этой проблеме органов власти [37].

Исторические причины этого феномена пытались объяснить интервенцией туберкулеза в Сибирь ссыльными и инфицированием возбудителем туберкулеза коренных жителей, до этого не имевших контакта с возбудителем [202]. По данным Главного тюремного управления, чахотка была причиной смерти от 25 до 64 % заключенных (1900–1904 гг.). Для ссыльных не создавали специализированных мест расселения – они жили непосредственно в семьях местных жителей. По сути, на этих территориях был создан эпидемический очаг туберкулеза, который сохраняется и в настоящих условиях [37].

С 2002 по 2012 гг. среднемноголетние показатели заболеваемости туберкулезом на всех без исключения территориях, входящих в состав СФО, превышали аналогичные данные по РФ [79].

Несмотря на то, что в СФО ситуация по туберкулезу остается напряженной, следует отметить, что в 2014 г. впервые за многие годы уровень заболеваемости снизился ниже значения эпидемического порога и в 2015 г. уже составил 97,6 на 100 000 населения (2013 г. – 104,8; 2012 г. – 109,3; 2011 г. – 102,4 случая на 100 000 населения; 2010 г. – 121,3; 2009 г. – 109,4; 2007 г. – 114, 2006 г. – 115,7) [135; 136].

Сравнение данных заболеваемости по территориям в СФО показало, что в Томской и Омской областях, Забайкальском и Красноярском краях эти показатели были значимо ниже, чем в целом по округу. В республиках Хакасия и Алтай заболеваемость находилась на более низком уровне по сравнению со среднеокружными. Для Иркутской, Новосибирской и Кемеровской областей, республик Бурятия и Тыва заболеваемость туберкулезом регистрировалась на статистически более высоком уровне. Особо следует отметить уровень заболеваемости в республике Тыва, который превышает среднеокружной почти в 2 раза [37;204;234; 236].

Распространенность туберкулеза среди населения в СФО сохраняется на высоком уровне, хотя и имеет тенденцию к снижению. По данным статистической отчетности, в 2015 г. этот показатель составил на 218,6 на 100 000 населения (2014 г. – 230,9; 2013 г. – 245,3; 2012 г. – 262,0; 2011 г. – 283,1 на 100 000 населения; 2010 г. – 286,3; 2009 г. – 294,4; 2008 г. – 299,6; 2007 г. – 298; 2006 г. – 310; 2005 г. – 329; 2004 г. – 344 на 100 000 населения). Наибольшая распространенность туберкулеза в 2014 г. оставалась в Республике Тыва – 598,5 случаев на 100 000 населения.

Смертность от туберкулеза населения СФО также продолжает снижаться. В 2014 году этот показатель впервые за многолетний период снизился ниже эпидемического порога и составил 18,4 на 100 000 населения (2013 г. – 21,7; 2012 г. – 23,7; 2011 г. – 24,5; 2010 г. – 26,2 на 100 000 населения), в 2015 г. – 17,4 на 100 000 населения. Однако, несмотря на столь значимое снижение, смертность от туберкулеза населения СФО в 2015 г. превышала среднероссийский показатель (9,2 на 100 000 населения) в 1,9 раза. Максимальный уровень смертности от туберкулеза в 2014 г. зарегистрирован в Республике Тыва – 47,1, минимальный – в

Томской области – 4,6 на 100 000 населения [135; 136].

По данным ВОЗ, вероятность развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в странах с широким распространением этого заболевания приблизительно в 20 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции.

Общероссийский показатель распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, отражают лишь ситуацию в целом по стране, в то время как данные по отдельным субъектам РФ значительно отличаются друг от друга.

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции неоднородна в субъектах федерации СФО. С 2001 г. лидирующее положение занимает Иркутская область. Более медленный рост наблюдается в Республике Бурятия и Кемеровской области. С 2005 г. начался рост в Красноярском и Алтайском крае, с 2006 г. – в Новосибирской области [116]. На конец 2009 г. в 5 из 12 субъектов СФО было зарегистрировано 87,9 % всех случаев ВИЧ-инфекции (Иркутская область, Новосибирская область, Кемеровская область, Красноярский и Алтайский край). В этих же регионах было зарегистрировано 69,7 % всех больных активным туберкулезом и 73,8 % всех смертей от туберкулеза.

По данным Мурашкиной Г. С. (2011), в структуре контингентов СФО, больных деструктивными формами, каждый третий – это больной с ФКТ. Только в 2010 г. число больных, состоящих на учете на конец отчетного года, превысило число впервые выявленных больных с данной клинической формой в 16,7 раза.

Косвенная оценка качества микробиологической диагностики по показателю соотношения числа впервые выявленных больных, выделяющих МБТ, и больных, имеющих полости распада в легких, позволила выделить проблемные территории, такие как Иркутская область и Алтайский край, где эти показатели, по сравнению с другими территориями округа, остаются низкими на протяжении длительного времени. Сложившаяся ситуация может быть расценена как отсутствие на данных территориях СФО полноценного функционирования бактериологических лабораторий или не развита их сеть, либо не решаются организационные вопросы доставки диагностического материала [193].

Оставаясь самыми неблагополучным в России по туберкулезу, территория СФО опережает другие регионы и по распространенности туберкулеза с МЛУ возбудителя, где темпы увеличения числа больных с МЛУ гораздо выше, чем в целом по РФ [192].

Зарбуевым А. Н. с соавт. (2014) была проведена комплексная оценка ситуации по туберкулезу в СФО с использованием 16 показателей, характеризующих эпидемический процесс и клинические проявления туберкулеза [191]. Анализ представленных материалов позволяет в пределах округа условно выделить три группы территорий по уровню благополучия эпидемиологической ситуации: благополучные, переходные и неблагополучные.

Благополучные территории – Забайкальский край, Томская область.

Территории с переходной эпидемиологической ситуацией – Красноярский край, Новосибирская область, Омская область, Республика Алтай, Республика Хакасия, Алтайский край.

Республика Бурятия, Кемеровская область, Иркутская область, Республика Тыва входят в число территорий с наиболее неблагоприятными показателями, характеризующими эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Сибирском федеральном округе.

На территории Иркутской области ситуация по туберкулезу расценивается как напряженная. Средний показатель общей заболеваемости в области с 2000 по 2015 гг. составлял 114,8 на 100 тысяч населения. Максимальная заболеваемость была зарегистрирована в 2013 г. – 138,9 на 100 тысяч населения, минимальная в 2001 г. – 84,6 на 100 тысяч населения. Показатель заболеваемости в рассматриваемый период вырос в 1,4 раза, темп прироста составил 1,33 %. Пик заболеваемости туберкулезом среди мужчин приходится на возраст 25–59 лет, среди женщин – 25–39 лет [57; 136; 158; 215].

Заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением с 2000 по 2015 гг. составляла в среднем 46,4 на 100 тысяч населения. Распространенность туберкулеза имела тенденцию к снижению. Максимальный уровень показателя был зарегистрирован в 2002 г. – 446,3 на 100 тысяч населения, минимальный в 2015 г. –

295,5 на 100 тысяч населения [136; 232].

Формированию резервуара туберкулезной инфекции способствует недостаточный охват профилактическими флюорографическими осмотрами населения старше 15 лет, доля которого, однако, увеличилась на 31,6 % за последние десять лет на (2005 г. – 48,0; 2014 г. – 70,2 на 100 000 населения), и выявление запущенных форм туберкулеза по обращению [158].

В социальной структуре заболевших с каждым годом растет доля неработающих лиц с впервые выявленным туберкулезом, среди которых заболевание выявляется, как правило, при обращении за медицинской помощью [232].

Отражением эпидемического неблагополучия по туберкулезу в Иркутской области служит показатель смертности, который в среднем за 2000–2015 гг. составлял 32,9 на 100 000 населения. Основной причиной роста смертности является неуклонное увеличение удельного веса пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что Иркутская область является одной из самых неблагополучных российских территорий по распространенности ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [25; 57; 155; 230; 232], а маркером надвигающегося ухудшения эпидемической ситуации по коморбидной патологии является рост заболеваемости туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС [215].

Полученный Н. С. Хантаевой с соавт. (2011) прогноз эпидемиологической ситуации в результате комплексной оценки ряда показателей по туберкулезу на территории Иркутской области, за период с 2000 по 2009 гг., неутешителен. Прогнозируемый уровень заболеваемости и смертности от туберкулеза будет характеризоваться стабильным ростом и достигнет к 2020 г. 149,3 и 50,5 на 100 000 населения соответственно. В соответствии с ожидаемым прогнозом также будет отмечен рост распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза, индуцированного ВИЧ-инфекцией [212; 213].

За последние десять лет (с 2005 по 2014 гг.) в Иркутской области продолжает увеличиваться доля больных, выделяющих МЛУ МБТ. За вышеуказанный период отмечен рост МЛУ среди впервые выявленных больных в 4,5 раза (с 3,8 до 17,1 %),

среди контингентов – в 4,7 раза (с 7,8 до 36,4 %).

Одной из причин роста показателя распространенности туберкулеза с МЛУ является увеличение количества обследований и улучшение качества исследований мокроты больных с применением бактериологических методов. Учитывая, что в Иркутской области уровень качества лабораторной диагностики туберкулеза достаточно высокий, рост показателя распространенности МЛУ связан с увеличением количества исследований мокроты на предмет лекарственной чувствительности МБТ к ПТП, а также со снижением эффективности лечения этой категории больных [235].

Из положительных тенденций следует отметить начавшееся на территории области постепенное снижение числа впервые признанных инвалидами вследствие данного заболевания и уровня инвалидности (2011 г. – 577 человек и 3,1; 2012 г. – 544 и 3,0; 2013 г. – 455 и 2,5; 2014 г. – 427 человек и 2,3 на 10 000 населения соответственно) [216].

Эффективность лечения больных туберкулезом, на территории Иркутской области по-прежнему остается недостаточной, особенно у больных с МЛУ. По данным О. П. Филипповой с соавт. (2015), в когорте больных 2010–2011 гг. доля пациентов с эффективно проведенным курсом химиотерапии (ХТ) МЛУ туберкулеза оказалась самой низкой, а число больных, получавших лечение выше стандартных сроков и умерших от МЛУ туберкулеза, – одним из самых высоких. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения интенсивной фазы ХТ с включением максимального числа ПТП и назначением достаточных терапевтических доз [208].

1.3 Биологические свойства микобактерий туберкулеза

На эпидемический процесс при туберкулезе, как при большинстве инфекционных заболеваний, оказывают влияние не только социальные факторы, которые изучены достаточно подробно, но и биологические свойства возбудителя (жизнеспособность, ЛУ и видовая принадлежность к определенному генотипу) [47;

167].

Проблема устойчивости микроорганизмов к лекарственным веществам, возникшая одновременно с появлением химиотерапевтических средств, начала привлекать внимание исследователей задолго до того, как она приобрела практическое значение [190].

Выделяют понятия «истинной», «ложной», «скрытой» и «полной» лекарственной устойчивости. Последний вид лекарственной устойчивости встречается довольно редко. Истинная резистентность чаще выявляется у постоянных бактериовыделителей. При истинной ЛУ одна МБТ устойчива к нескольким ПТП. Чаще наблюдается ложная резистентность, когда одни МБТ устойчивы к одним препаратам, а другие – к другим. Наличие скрытой ЛУ требует дальнейшего изучения. Идентификация этого вида ЛУ затруднена в силу того, что при бактериологическом исследовании мокроты у данных больных обнаруживают ЛУ МБТ [130].

С практической точки зрения, важными являются понятия первичной и вторичной лекарственной устойчивости. В первом случае – это устойчивость, обусловленная инфицированием штаммом микобактерий, выделенных больным с приобретенной устойчивостью. Во втором – устойчивость, возникшая в результате нерациональной химиотерапии [190]. Наиболее значимыми факторами, принимающими участие в формировании приобретенной ЛУ возбудителя туберкулеза, являются перерывы в курсах ХТ, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение больными сроков лечения [337].

По данным ряда авторов [7; 8], процесс развития ЛУ МБТ находится в неразрывной связи с динамикой показателя заболеваемости при туберкулезной инфекции. При сформированной тенденции к увеличению распространенности штаммов МБТ, устойчивых к ПТП, показатель заболеваемости будет сохранять тенденцию к повышению. Распространение ЛУ штаммов МБТ существенно снижает эффективность лечения и способствует формированию качественно иного, опасного резервуара туберкулезной инфекции, для ограничения которого традиционно проводимые мероприятия, включающие химиопрофилактику,

недостаточно эффективны [99].

В соответствии с современными тенденциями развития эпидемического процесса можно предположить, что в ближайшее время основным источником инфекции будут больные туберкулезом легких, выделяющие ЛУ, в том числе МЛУ-штаммы МБТ, а у большей части вновь выявленных больных заболевание будет вызвано ЛУ-возбудителем. В связи с этим встает закономерный вопрос о необходимости проведения мониторинга ЛУ с целью установления контроля над распространением инфекционного заболевания и принятия основных решений по управлению организационными противотуберкулезными мероприятиями [30; 150; 160].

Проводимые в 50–60-е годы за рубежом эпидемиологические исследования позволили получить данные о распространенности первичной ЛУ к изониазиду и стрептомицину [190]. Уже тогда в Японии и Индии эти показатели были значительно выше (до 9,4 %), чем в США и Великобритании (от 0,6 до 2,8 %), при этом показатели устойчивости к стрептомицину были несколько выше.

Начиная с конца XX века во многих регионах России стал наблюдаться неуклонный рост ЛУ МБТ [1]. Наблюдаемый рост общей частоты ЛУ на территории РФ был отмечен при всех локализациях туберкулеза и сопровождался значительным утяжелением ее структуры за счет снижения монорезистентности и увеличения количества полирезистентных форм [36; 186].

По результатам отдельных исследований, как на территории РФ, так и в отдельных ее регионах, наиболее высокие показатели устойчивости регистрировались к стрептомицину – в 90,4 %. Устойчивость к изониазиду встречалась в 37,1–73,2 %, рифампицину – в 15,3–67,6 %, к канамицину в 14,5 % зарегистрированных случаев [34; 36; 59; 91; 93; 177; 206]. В исследованиях Е. С. Немцовой с соавт. (2011) показано, что выявление ЛУ к рифампицину в 97,4 % случаев происходит одновременно с устойчивостью к изониазиду [117]. В последние годы при туберкулезе легких отмечается рост более чем в 2 раза устойчивости МБТ этамбутолу (31,6–39,9 %) [34; 36]. У впервые выявленных больных наиболее часто выявляется ЛУ к препаратам основного ряда, у ранее

леченных больных – к сочетанию основных и резервных [206].

Основными причинами широкого распространения ЛУ МБТ являются [161]:

- существующие проблемы в организации лечения, в частности прерывание лечения и невыполнение стандартных режимов ХТ;
- сохраняющееся значительное число больных хроническим туберкулезом, состоящих на диспансерном учете, как результат неэффективного лечения в прошлом;
- недостаточность мер инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ);
- недостаточный контроль качества бактерицидной и бактериостатической активности ПТП.

В отчете ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких от 1997 г. впервые был введен термин «горячие точки», которые обозначали страны или регионы, где инфицированность туберкулеза с МЛУ превышала 5 %, [98]. В РФ с 1999 г. в официальную государственную статистику были впервые включены сведения о МЛУ к ПТП [68]. Данная информация является особенно ценной, поскольку регистрировала уровень ЛУ к двум наиболее активным в отношении МБТ к ПТП – изониазиду и рифампицину одновременно.

Развитие МЛУ МБТ является следствием нескольких последовательно используемых и неадекватных схем лечения (в последнее время это явление называют механизмом «последовательных схем» [302]) или неадекватной терапии и наличия определенных факторов риска у пациентов [1; 26; 176; 185; 249; 255; 263; 288; 289; 307; 311]. Так, у больных, принявших во время основного курса лечения менее 50 % запланированных доз ПТП, происходит формирование амплификации возбудителя в 20,6 % случаев, 60–70 % доз – в 12,5 %, более 70 % – в 8,3 % [209].

Согласно оценкам ВОЗ, в мире у 3,7 % впервые заболевших и 20 % ранее получавших лечение, туберкулез вызван МБТ с МЛУ. Почти 60 % случаев в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации, Южной Америки [41].

В настоящее время, как на территории всей РФ [24; 55; 68; 150], так и в отдельных ее регионах [6; 18; 31; 45; 51; 64; 78; 88; 166; 171; 195; 247; 248] регистрируется неуклонный рост доли туберкулеза с МЛУ среди впервые выявленных больных с туберкулезом органов дыхания (ТОД) с 6,7 в 1999 г. до 16,3 % в 2012, среди контингентов – с 10,5 до 37,5 %.

Высокий уровень МЛУ в среде впервые выявленных больных является неблагоприятным эпидемиологическим критерием. Множественная лекарственная устойчивость МБТ повышает риск сохранения бактериовыделения более чем в 7 раз, деструктивных изменений в легочной ткани – в 3,7 раза и риск увеличения летальности – в 3,9 раза по сравнению с больными без МЛУ [63]. Рост первичной МЛУ указывает на серьезные недостатки в организации эпидемического контроля и методического руководства системой раннего выявления больных туберкулезом в массиве населения, особенно групп «риска» [203].

В исследованиях ряда авторов [205; 207] выделен ряд факторов риска, имеющих предикторное значение в неэффективности противотуберкулезной терапии у больных с МЛУ. Фактором, максимально ассоциированным с отрицательным исходом терапии больных туберкулезом с МЛУ, является массивность бактериовыделения. Положительный исход МЛУ туберкулеза легких ассоциируется со сроками прекращения бактериовыделения. Сохранение бактериовыделения после 6 месяцев противотуберкулезного лечения увеличивает риск рецидива туберкулеза легких более чем в 11 раз.

Важное значение имеют также выявленные у больного ФКТ, дыхательная недостаточность (ДН), кровохарканье, сопутствующие заболевания, алкоголизм. Среди социальных факторов важное место занимает такой фактор, как пребывание пациентов в местах лишения свободы [102].

Помимо МЛУ за последнее десятилетие не менее чем в 92 странах мира, в том числе и в РФ, зарегистрированы случаи широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ), характеризующиеся устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к Изониазиду, Рифампицину, Фторхинолонам и любому из трех инъекционных препаратов: Капреомицину, Канамицину и Амикацину [24; 56; 161; 182; 196; 333].

По различным оценкам штаммы ШЛУ МБТ выявляются почти в 10 % случаев туберкулеза с МЛУ возбудителя [335].

Течение специфического процесса у больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ является более тяжелым, чем у больных с полирезистентностью и МЛУ [82]. Диагностика ШЛУ представляет собой дополнительные сложности, а устойчивость к двум самым эффективным резервным препаратам уменьшает шансы выживания и успеха терапии [72; 295; 316]. Сравнительный анализ результатов химиотерапии 48 больных туберкулезом с ШЛУ МБТ и 602 больных с МЛУ МБТ из 45 стран, проведенный специалистами Гарвардской медицинской школы, показал, что курс лечения был эффективен только у 60,4 % больных туберкулезом с ШЛУ МБТ и у 66,3 % остальных больных туберкулезом с МЛУ МБТ. При этом все пациенты получали ежедневную контролируемую химиотерапию в среднем пятью противотуберкулезными препаратами, включая циклосерин, канамицин или капреомицин и фторхинолон [304].

Факторами риска развития ШЛУ являются: первичная МЛУ, распространенный деструктивный процесс в легких, более 3 курсов химиотерапии туберкулеза в анамнезе и применение препаратов резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии [172].

В современной литературе достаточно подробно освещен вопрос о ЛУ возбудителя туберкулеза. Менее изучены изменения другого биологического свойства МБТ, а именно жизнеспособности по скорости и массивности роста, несмотря на то, что жизнеспособность имеет важное прогностическое значение [33].

Жизнеспособность культур МБТ, выделенных из биологических жидкостей организма, принято оценивать по общепринятой методике соответствия скорости и массивности роста возбудителя на плотных питательных средах. Низкой считается жизнеспособность МБТ при массивности роста культуры менее 20 колоний со скоростью роста более 30 суток, высокой – при массивности роста более 100 колоний со скоростью роста менее 30 суток [103].

В разные периоды времени разными авторами предпринимались попытки определить взаимосвязь жизнеспособности МБТ в зависимости от формы

туберкулезного процесса. Так, в 2000 г. рядом авторов была изучена скорость и массивность роста у 653 больных с разными формами туберкулеза легких. По результатам исследования не было получено статистически достоверных различий между значениями длительности роста при различных формах туберкулеза легких, в то время как при подсчете количества колоний были отмечены достоверные различия между очаговой и инфильтративной, а также между инфильтративной и диссеминированной формами [148].

В 2003 г. Г. С. Баласанянц с соавт. изучали особенность микобактериальной популяции при остро прогрессирующем туберкулезе легких (ОПТЛ). Положительные результаты исследования мокроты методом посева с обильным ростом МБТ в течение 30 дней были получены у 33,9 % больных казеозной пневмонией, у 21,4 % больных с диссеминированным и 20,2 % – с инфильтративным туберкулезом легких, что свидетельствовало о высокой жизнеспособности возбудителя [14].

В работе Н. М. Корецкой с соавт. (2010) было показано, что у больных с диссеминированным туберкулезом рост на плотных питательных средах МБТ с низкой степенью жизнеспособности встречался в 1,8 раз реже, чем при инфильтративном туберкулезе (15,8 % против 28,0 %; $p < 0,05$), а с высокой – в 1,4 раза чаще (39,5 % против 28,0 %), что, однако, не было подтверждено статистическими различиями [87].

Изучены взаимосвязи показателей иммунитета и жизнеспособности МБТ у больных инфильтративным туберкулезом легких. Показано, что специфический клеточный ответ и уровень циркулирующих иммунных комплексов у лиц со средней и высокой жизнеспособностью возбудителя заболевания были достоверно ниже, а гуморальный иммунный ответ – выше, чем у пациентов, инфицированных микобактериями с низкой жизнеспособностью [147].

Относительно выявления взаимосвязи между степенью жизнеспособности и лекарственной устойчивостью возбудителя в доступной литературе имеются разноречивые сведения.

Так, в работе М. Т. Клименко (1984) было показано, что полирезистентные

штаммы на 5,4 дня росли медленнее лекарственно-чувствительных ($p < 0,01$), что свидетельствовало об их пониженной жизнеспособности [74]. Рядом авторов, которые изучая показатели иммунитета и биологические свойства МБТ на ограниченной выборке пациентов, выявлена прямая корреляционная зависимость между жизнеспособностью и ЛУ возбудителя [147]. По данным исследования, проводимого в 2008 г. группой других авторов, зависимости между высокой, средней и низкой степенью жизнеспособности МБТ выявлено не было [94; 141].

Изучению биологических свойств МБТ *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, принадлежащих к разным генетическим кластерам, было посвящено исследование Л. Н. Черноусовой с соавт. (2008), в котором были изучены 2 лабораторных и 18 клинических штаммов МБТ. Авторами показано, что штаммы *M. tuberculosis* кластера W, имея среднюю скорость размножения, показали высокую жизнеспособность в макрофагах вне зависимости от инфицирующей дозы, что может считаться причиной повсеместного и успешного распространения штаммов этого кластера [20].

Интересны результаты лечения больных туберкулезом легких, выделявших МБТ с низкой и высокой степенью жизнеспособности. По результатам лечения больных, выделявших МБТ с низкой степенью жизнеспособности, в 70 % случаев было достигнуто значительное улучшение и в 30 % – улучшение. При выделении микобактерий с высокой степенью жизнеспособности улучшение было достигнуто лишь у 30 % больных, у остальных же изменений не было или же наблюдалось ухудшение процесса [35].

Относительно мало внимания в литературе уделяется и изучению вирулентности МБТ, при этом в различных литературных источниках имеются противоречивые сведения о соотношении степени вирулентности и ЛУ МБТ. Работы одних авторов показывают, что вирулентность полирезистентных штаммов МБТ, выделенных от длительно леченных больных, даже с распространенным и прогрессирующим процессом значительно ниже, чем у больных, выделяющих чувствительные штаммы возбудителя [106]. Другие авторы отмечают, что развитие устойчивости к ПТП не сопровождается снижением вирулентности МБТ [94; 106].

1.4 Генетическая характеристика микобактерий туберкулеза, распространенных на различных территориях

В настоящее время известно более 180 генов-кандидатов, ответственных за восприимчивость к туберкулезной инфекции [313].

Микобактерии туберкулеза (МБТ) претерпели эволюционные изменения около 10–40 тысяч лет назад в Африке, отделившись от единого гипотетического предка [255; 310]. Примерно в это же время сформировались первые древние генотипы *M. tuberculosis*: EAI и LAM.

Для туберкулеза характерно длительное, бессимптомное носительство небольшого количества МБТ с формированием, так называемого, нестерильного (инфекционного) иммунитета. Поскольку разные семейства *M. tuberculosis* имеют определенный ареал распространения, следовательно, нестерильный иммунитет жителей этих территорий может быть сформирован как БЦЖ-вакциной (в случае вакцинации), так и местными штаммами. При миграции индивидуума из одного региона проживания в другой его иммунная система будет подвергаться воздействию микобактерий туберкулеза со свойствами отличными от «привычных штаммов». Результатом такого рода «конфликта» может быть реактивация дремлющего генотипа и/или суперинфекция несколькими генотипами *M. tuberculosis*. Лечение ПТП в данном случае может играть дополнительную роль и выступать в качестве фактора отбора, где штамм, способный быстрее сформировать лекарственную устойчивость, приобретает селективное преимущество как внутри одного организма, так и внутри новой популяции. Этому процессу будут способствовать и такие факторы внешней среды, как перемена места жительства, климата, рациона питания и в целом образа жизни. Понимание этого процесса делает более ясной эпидемическую ситуацию, сложившуюся за последние десятилетия в России и странах Европы.

Поиск по глобальной базе SITVIT (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE) по критерию «Isolation Country-Russia» выявляет 875 описанных штаммов МБТ из разных частей страны, для 720 из

которых определена принадлежность к генетическим семействам: EAI, Beijing, CAS, Haarlem, Ural, LAM, X, T, S и т. д., каждый из которых отличается своим ареалом распространения и биологическими свойствами. Так, например, генотип МБТ семейства Ural отличает широкое представление в ряде регионов РФ в сочетании с низкой вирулентностью возбудителя [110], а семейство Beijing – высокая вирулентность возбудителя наряду с широким его распространением не только на территории России, но и на территории других стран.

В настоящее время во всем мире отмечается повышенный интерес к стремительно распространяющемуся генотипу «Пекин». Это связано с тем, что указанный вариант микобактерий туберкулеза существенно отличается от других генотипов рядом специфических «агрессивных» свойств, что нашло свое отражение в крайне неблагоприятных клинико-эпидемиологических проявлениях заболевания [127; 169; 174]. К этим проявлениям следует отнести: высокий уровень ЛУ, в том числе МЛУ [58; 75; 107; 112; 113; 134; 197; 261], диссеминацию и генерализацию туберкулезного процесса, увеличение внелегочных форм заболевания, повышенную способность к репликации в макрофагах человека и многие другие «агрессивные» свойства.

«Агрессивные» свойства генотипа «Пекин» делают этот вид наиболее опасным для ВИЧ-инфицированных больных, среди которых риск заражения штаммами МБТ с «пекинским» генотипом выше, чем у больных туберкулезом без сопутствующей патологии [42].

История открытия семейства Beijing (генотип «Пекин»), первоначально известного как W-штамм, начинается с 90-х годов прошлого века. В Нью-Йорке с января 1989 по апрель 1990 годов было выявлено 18 случаев ЛУ туберкулеза (резистентного к изониазиду и стрептомицину) среди ВИЧ-инфицированных больных [259]. Затем вспышки ЛУ туберкулеза были зарегистрированы в других 23 штатах США.

В России «пекинское семейство» штаммов туберкулеза значительно преобладает среди всех регистрируемых изолятов [13; 108; 109; 111; 128; 281; 322], что существенно отличает территорию нашей страны от большинства соседних

европейских стран [283].

Современная география широкого распространения генотипа «Пекин» охватывает большую территорию, но, вместе с тем, имеет выраженную мозаичность и условно делится на следующие зоны: Восточно-Азиатскую, Центрально-Европейскую и Южно-Африканскую. Историческим центром формирования генотипа считаются Китай и граничащие с ним страны, которые являются основными территориями циркуляции возбудителя. Из общего числа циркулирующих во всех этих странах (Китай, Япония, Южная Корея, Вьетнам, Тибет) штаммов «пекинский» является преобладающим (более 70 %) [332]. Такое равномерное распространение семейства можно объяснить близостью границ и историческими связями между этими странами. Вторым большим регионом распространения генотипа «Пекин» являются страны бывшего Советского Союза (Россия, Украина, Казахстан, Узбекистан, Туркменистан, Киргизия, Азербайджан, Прибалтийские страны) с долей этого генотипа около 50 % [174; 175]. Третий регион представлен территорией ЮАР, в первую очередь Кейптауном (16 %) [332]. В остальных странах указанный генотип или отсутствует, или встречается на значительно более низком уровне и во всех случаях не превышает 10 % в структуре генотипов для конкретной территории [336].

Полученные в последние годы данные о географическом распределении генотипа «Пекин» по странам мира позволяют объяснить наличие тяжелых и трудно поддающихся лечению форм туберкулеза, завозимых в Европу иммигрантами из стран бывшего Советского Союза. По данным авторов [268], проблему породили генотипические особенности возбудителя туберкулеза, а не плохое качество лечения этого заболевания в нашей стране, как это преподносилось в свое время в западной прессе. В качестве иллюстрации высказанного положения можно сослаться на исследования в которых показано, что в Европе генотип «Пекин» составляет 50 % всех мультирезистентных штаммов, а основными источниками инфекции являются иммигранты из стран бывшего СССР. В Германии 80 % больных с ЛУ штаммами также относятся к указанной группе риска [306]. Эти данные позволяют судить о высоком

эпидемическом потенциале «пекинского» семейства туберкулезных штаммов, его выраженной «агрессивности», направленной прежде всего на максимально быстрое распространение в популяции людей.

В последние годы в литературе стали появляться работы, посвященные изучению субтипов генотипа «Пекин», значительный удельный вес среди которых имеют МІТ 16 и 17 (В0/В148). Одно из таких исследований было проведено на территории приграничных районов Монголии и Республики Бурятия. Генетические исследования популяции возбудителя, циркулирующего на данной территории, свидетельствуют о значительном преобладании штаммов генотипа «Пекин», его основных субтипов МІТ 16 и МІТ 17, которые значительно распространены среди монголоидов и славян, длительно проживающих на данной территории. У жителей из приграничных аймаков Монголии более часто выявляли эпидемически распространенный субтип генотипа «Пекин» МІТ 17 (65,9 %), по сравнению с данными по Бурятии (12,1 %) Из других известных субтипов на территории Монголии были выявлены субтипы генотипа «Пекин»: МІТ 16, МІТ 86, МІТ 84, МІТ 499, МІТ 721. Изоляты из Бурятии показали более широкое разнообразие генотипа «Пекин» (МІТ 82, 87, 135, 137, 245, 571, 642, 707) [184; 191]. Проводимое в Иркутской области изучение субтипов показало взаимосвязь генотипа «Пекин» МІТ 17 с МЛУ [42]. Разрабатываются методы быстрой детекции варианта «Пекин» В0/В148, как эпидемически распространенного на большинстве территорий субтипа [44].

В зависимости от характера ЛУ штаммы генотипа «Пекин» разделяются на четыре группы: эндемичные, у которых не обнаружена достоверная связь генотипа с ЛУ (Китай); эпидемичные, связанные с ЛУ (Вьетнам, страны бывшего СССР, Куба, ЮАР); эпидемичные, не связанные с ЛУ (Малави, Аргентина); малораспространенные или не обнаруженные [332]. Тем не менее, большая часть исследователей обнаруживала значимую связь между генотипом «Пекин» и ЛУ-туберкулезом [332]. Так, в Китайской Народной Республике «пекинский» генотип является эндемичным, и его распространенность составляет 70–90 %. При

этом, в отличие от России и стран Европы, в Китае не выявлено значимой роли генотипа «Пекин» в развитии ЛУ у возбудителя туберкулеза [336].

В связи с вышеизложенным несомненный интерес представляют как туберкулезная инфекция, так и генотип «Пекин», выступающие как фактор естественного отбора в человеческой популяции, убивая людей с низкой естественной резистентностью. Достаточно сказать, что вероятность смертельного исхода от туберкулеза без специфического лечения составляет около 50 % [309].

У мужчин присутствие $-336G$ аллеля снижает риск инфицирования генотипом «Пекин» в четыре раза, однако в случае развития инфекции риск летального исхода увеличивается в шесть раз [293].

Распространение инфекции среди генетически восприимчивой группы людей увеличивает число инфицированных в два раза при условии, что их доля изначально не превышала трети населения [328]. В конечном итоге эпидемически успешный генотип МБТ в чувствительной популяции будет накапливаться, расширяя свой ареал циркуляции [267].

В России в настоящее время имеет место эпидемия туберкулеза, вызванная большей частью штаммами генотипа «Пекин». Это, в свою очередь, побуждает уделить самое пристальное внимание изучению особенностей распространения указанного генотипа на различных территориях, а изучение отдельных генетических признаков, как возбудителя, так и хозяина способствует пониманию причин распространения туберкулезной инфекции на территории России и в мире.

С учетом особенностей возбудителя можно прогнозировать дальнейшую экспансию этого генетического семейства и на другие территории [170].

Таким образом, изучение генетических основ помогает лучше понять патофизиологию инфекционных заболеваний, дает возможность идентифицировать пациентов из групп риска и позволяет усовершенствовать их лечение, так как пациенты группы риска нуждаются в более агрессивной терапии [43].

1.5 Лечение туберкулеза в прошлом и на современном этапе (проблемы и достижения)

Несмотря на значительный прогресс в борьбе с туберкулезом в мире, лечение этого заболевания остается сложной задачей.

Вопросам повышения эффективности лечения больных туберкулезом уделяется пристальное внимание в отечественной и зарубежной литературе [243].

Наибольшее значение имеет лечение впервые выявленных больных, так как именно у этой группы пациентов возможно получить наибольший эффект ввиду достаточного числа больных с ограниченными формами туберкулеза, наименьшей частотой ЛУ-возбудителя и относительно высокой приверженности к лечению в сравнении с другими группами больных [143; 329].

С открытием первых противотуберкулезных препаратов химиотерапия стала основным, необходимым и решающим компонентом лечения больных туберкулезом [96].

Первый прорыв в лечении туберкулеза наступил в 40-е годы XX в. с открытием стрептомицина, а самые эффективные препараты, используемые для лечения туберкулеза и в настоящее время, были открыты в 50–60-е годы прошлого столетия [190]. В конце 80-х годов XX в. были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, часть из которых оказалась активной и в отношении МБТ. В настоящее время эта группа препаратов очень активно используется в практике лечения ЛУ туберкулеза. Широкие научные исследования посвящены включению фторхинолонов в режимы ХТ, предназначенные для лечения больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью и ЛУ-возбудителя [253; 275; 324]. Наиболее перспективными представляются фторхинолоны последнего поколения (левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин) [274; 314]. Так, включение в схему лечения гатифлоксацина или моксифлоксацина позволяет сократить длительность химиотерапии у больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью МБТ с 6 до 4 месяцев, а у больных с ЛУ туберкулезом позволяет повысить показатель пятилетней выживаемости в 1,6 раза [218].

Левифлоксацин позволяет вылечить больных с МЛУ МБТ, если у них дополнительно имеется устойчивость к офлоксацину.

В последние годы в литературе появляется много работ, посвященных изучению препаратов нового поколения, – Бедаквилина, Тиозонида, Перхлорона, ФС-1 [54; 124; 132; 133; 183; 239; 241; 242; 245].

Однако внедрение в практику каждого нового ПТП всегда сопровождалось неизменным развитием ЛУ к нему, и каждый раз за важнейшим открытием эффективного ПТП через некоторое время следовало разочарование по поводу того, что у большого числа больных развивалась устойчивость к этим препаратам, в результате проводимое лечение оказывалось безуспешным. Таким образом, ЛУ МБТ оказалась одним из существенных факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии [138].

Возникшую проблему пытались решать путем назначения больным трех и более химиопрепаратов одновременно, что предотвращало на какое-то время развитие устойчивости и приводило к повышению показателей излечения. В настоящее время терапия с использованием нескольких препаратов стала фундаментальным принципом лечения во фтизиатрии [96].

Для пациентов с высоким риском МЛУ возбудителя были использованы эмпирические режимы, состоящие из комбинации ПТП основного и резервного ряда, для лечения случаев туберкулеза с подтвержденной МЛУ МБТ – длительные режимы химиотерапии из ПТП резервного ряда [56; 238; 240]. На эмпирический режим ХТ, состоящий из комбинации 4 препаратов основного и 2 препаратов резервного ряда, возлагались большие надежды, которые, в конечном счете, не оправдались [244]. Вместо ожидаемого снижения распространенности МЛУ туберкулеза на протяжении последнего десятилетия в РФ наблюдается неуклонный рост случаев с МЛУ и, что наиболее опасно, с ШЛУ возбудителя, не поддающихся лечению препаратами резерва [96].

С разработкой и внедрением высокотехнологичных методов ускоренного определения чувствительности МБТ к основным ПТП отпала необходимость назначения того или иного эмпирического режима химиотерапии. На основе

полученного опыта сформировались основные подходы к ХТ туберкулеза, главным из которых является адекватная терапия туберкулеза на основе результата лекарственной чувствительности. В этом случае на помощь приходят молекулярно-генетические методы, применение которых позволяет начать адекватную ХТ на максимально ранних сроках после установления диагноза [11; 52; 65; 89; 90; 145; 163; 226; 258; 272].

В настоящее время при составлении режимов лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ рекомендуется подбирать в схеме лечения не менее 5–6 наиболее эффективных препаратов, к которым МБТ сохранили чувствительность: аминогликозид или полипептид (канамицин, амикацин или капреомицин), препарат из группы фторхинолонов, препараты основного ряда, к которым сохранена чувствительность (пиразинамид, этамбутол), бактериостатические ПТП резервного ряда (этионамид/протионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота), антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью при ШЛУ (линезолид, амоксициллин-клавуланат, кларитромицин, имипенем). При соблюдении этого алгоритма в «ЦНИИТ» РАМН в 2012 г. были достигнуты прекращение бактериовыделения по методу посева у 93 % больных туберкулезом с МЛУ возбудителя и заживление деструкций у 78 % больных к 12 месяцам [96].

Все режимы ХТ у больных туберкулезом с МЛУ МБТ состоят из дорогостоящих и зачастую токсичных резервных препаратов, используемых в течение длительного времени (от полутора до двух лет). По данным С. А. Стерликова с соавт. (2016), стоимость абациллирования одного пациента с МЛУ составляет 342,7 тысячи рублей [187].

Сильно затрудняют достижение высокой эффективности лечения возможность использования ограниченного набора ПТП, достаточно жесткие рекомендации по той или иной схеме лечения, длительность ХТ, наличие сопутствующих заболеваний [23; 225], еще более ограничивающих выбор лекарств, их переносимость, поздно выявленный туберкулез у части больных [22]. Положительный результат противотуберкулезной терапии у больных с

МЛУ-туберкулезом зависит от времени конверсии мокроты, при этом риск рецидива повышается в 11 раз при отсутствии прекращения бактериовыделения в течение более 6 месяцев от начала лечения [38].

Организация длительного и непрерывного лечения, соблюдение мер инфекционного контроля, а также высокие требования к качеству лабораторных исследований усложняют работу с больными этой категории [56].

С целью повышения эффективности лечения больных с ЛУ-туберкулезом проводятся попытки оптимизации методов введения ПТП. Так, прямое и не прямое эндолимфатическое введение лекарственных средств позволяет обеспечить более длительное сохранение высокой концентрации ПТП в пораженном органе [53; 189].

В последнее время в комплексной терапии туберкулеза важное место занимает выбор организационной формы лечения: при сформированном десятилетиями предпочтении к стационарному лечению даются рекомендации по проведению лечения в амбулаторных условиях и дневном стационаре [237]. Однако, в ряде случаев контролируемое лечение в условиях стационара по-прежнему является одной из главных составляющих успешной терапии распространенных и деструктивных форм туберкулеза, особенно с МЛУ возбудителя [16270; 162].

Однако только химиотерапия, даже при самом ее интенсивном проведении, не решает всех терапевтических проблем. В лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ необходим комплексный подход, включающий использование и патогенетических методов, способствующих улучшению процессов регенерации в очагах поражения и оптимизации адаптационных резервов защитных механизмов самого организма [238].

Хорошо зарекомендовала себя у сложных больных туберкулезом легких сурфактант-терапия [61; 80; 240]. Один из компонентов патогенетического лечения – иммунотерапия. Участниками любого воспалительного процесса, в том числе туберкулеза, являются свободные радикалы кислорода, которые высвобождаются фагоцитарными клетками и направлены на элиминацию патогенного фактора. При

развитии туберкулеза происходит истощение в системе антиоксидантной защиты, свободные радикалы повреждают ткань легкого, тем самым препятствуя репарации ткани. Антиоксиданты нивелируют внеклеточные окислительные процессы и оказывают мембранопротекторный и противовоспалительный эффекты [71; 125; 137; 187].

Коллапсотерапия – один из старейших методов лечения туберкулеза, не потерявший своей актуальности в настоящее время. В условиях относительного коллапса в легком, который достигался ранее наложением искусственного пневмоторакса или пневмоперитонеума, в настоящее время – клапанной бронхоблокацией, уменьшаются или полностью спадаются полости распада. Вследствие лимфо- и гемостаза уменьшается всасывание токсинов и распространение МБТ, ускоряются репаративные процессы [9; 12; 67; 131; 203].

В последнее время в медицине все большее применение находят нанотехнологии. В качестве агента, потенцирующего ХТ по преодолению ЛУ МБТ, предложено использование наночастиц серебра. Доказано выраженное бактериостатическое и бактерицидное действие наночастиц серебра на широкий спектр возбудителей [260; 276; 320]. В ряде исследований доказана противотуберкулезная активность наночастиц серебра в отношении устойчивых штаммов возбудителя [321], как в монорежиме (35,3 %), так и в сочетании с химиопрепаратами (76,4 %) [126].

Перспективным направлением патогенетического лечения является трансплантология аутологических мезенхимальных стволовых клеток больным с прогрессирующим и распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [95]. Природа наблюдаемых эффектов пока остается мало понятной, можно только констатировать усиление регенеративных процессов в поврежденных участках легких [298; 327].

В настоящее время, к сожалению, хирургические методы лечения не оказывают существенного влияния на показатель клинического излечения туберкулеза, в том числе у впервые выявленных больных. Это происходит потому, что больных туберкулезом органов дыхания редко оперируют в первый год после

начала лечения, когда у большинства из них еще нет МЛУ, и отмечаются наилучшие отдаленные результаты лечения [118]. Хотя хирургические методы были и остаются важным этапом в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания, основным принципом успешного хирургического лечения является его применение лишь в период ограниченных и неосложненных форм туберкулеза легких [32; 223]. Однако применение хирургических методов в комплексном лечении впервые выявленных больных и контингентов при наличии распространенного легочного процесса является важным и неотъемлемым этапом их лечения, поскольку позволяет добиться клинического излечения у большего числа пациентов, в сравнении с неоперированными больными [19; 28; 69; 165; 246]. Зачастую хирургическое лечение является необходимым и единственно возможным и эффективным методом лечения у больных с ЛУ, в том числе с МЛУ туберкулезом [16; 28; 144; 168; 218], поскольку позволяет остановить прогрессирование туберкулезного процесса [217; 219; 227]. По данным клинико-рентгенологических и морфологических исследований, нормализации биохимических критериев в крови у больных с МЛУ на этапах курса химиотерапии, оптимальными сроками хирургического лечения при распространенных формах туберкулеза является 4–6-й месяц (120–180 доз), у больных с ограниченными и малыми формами – 3–4-й месяц (60–120 доз) интенсивной ХТ [201].

Таким образом, для успешного решения проблемы туберкулеза с ЛУ, в том числе с МЛУ и ШЛУ к ПТП, необходимо добиваться успешного излечения не менее чем у 75 % пациентов. Однако даже при высоких затратах эффективность лечения таких пациентов в настоящее время остается явно недостаточной, что не позволяет рассчитывать на быстрое снижение заболеваемости и распространенности данных форм ЛУ в ближайшее время [187].

1.6 Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом

Показатели эффективности лечения больных туберкулезом в РФ недостаточно высоки. Ежегодно неизлеченными остаются более 50 % больных, взятых на учет в предыдущем году, летальность впервые выявленных больных туберкулезом составляет более 5 %, а больных туберкулезом с МЛУ – более 13 % [120; 228].

Эффективность лечения больных туберкулезом зависит от ряда причин: сроков выявления и своевременности начатого лечения, характера специфической терапии, наличия сопутствующей патологии, состояния иммунных механизмов защиты и устойчивости физиологических функций органов и систем, наличия неблагоприятных социально-бытовых условий, лекарственной чувствительности МБТ, злоупотребления алкоголем и другими видами наркотических веществ, курения табака, приверженности больных к лечению и отсутствия эффективных механизмов, обеспечивающих удержание больных на лечении во время длительного курса ХТ [16; 164; 222].

Основным методом выявления туберкулеза у взрослых по-прежнему традиционно остается ежегодная ФЛГ, а регулярность его прохождения – обязательное условие своевременного выявления заболевания. В работе Н. И. Поркулевич с соавт. (2015) [10] было показано, что до 60 % больных с хронически протекающим туберкулезом игнорировали этот метод и обследовались в срок свыше 3 лет, при этом у большинства из них при первичном обращении уже имелись бронхолегочные проявления. Как следствие позднего выявления у больных, проходивших нерегулярные ФЛГ обследования, чаще встречались распространенные и запущенные формы заболевания [86].

Эффективность курса противотуберкулезной ХТ резко снижается у больных с бактериовыделением. Огромное влияние на результаты лечения больных туберкулезом оказывают деструкция в легочной ткани и размеры полостей распада. Так, по данным Э. Б. Цыбиковой с соавт. (2014) [140], вероятность

успешного завершения лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, имевших полости распада в легких диаметром от 2 до 3 см, была в 3 раза ниже по сравнению с больными, не имевшими полостей распада в легких.

По-прежнему в литературе [1; 2; 10; 18; 37; 102] большое внимание уделяется социально-экономическим факторам, влияющим на течение и окончательные результаты лечения больных с лекарственно-чувствительным и устойчивым туберкулезом, в том числе с МЛУ.

Недостаточная приверженность больных к лечению является актуальной проблемой, разрушающей успех лечения [10; 83; 222]. Она является причиной несоблюдения больными режима лечения, что выражается в нерегулярном приеме ПТП и/или самовольном прерывании терапии и является одной из главных причин низкой эффективности лечения больных туберкулезом [17; 18; 154; 211; 220]. Так, по данным И. А. Гайда с соавт. (2014), эффективность лечения впервые выявленных больных увеличивается, а смертность от туберкулеза уменьшается в зависимости от числа принятых доз лекарственных препаратов [41].

В России, при поддержке ВОЗ, начиная с 1999 г. было внедрено несколько пилотных программ социальной поддержки больных туберкулезом. Оказание социальной, материальной и психологической поддержки в г. Новокузнецке больным туберкулезом из числа наиболее уязвимых групп населения позволило снизить число отрывов от лечения с 15 до 8 % и добиться увеличения показателя эффективности лечения (излечен + завершил лечение) до 83 % среди впервые выявленных больных и до 63 % – у пациентов с повторным курсом ХТ. В Башкирском республиканском противотуберкулезном диспансере оказание социальной поддержки с 2006 по 2010 гг. позволило в 1,5 раза уменьшить число больных, прервавших лечение, и повысить их эффективность лечения до 73 % (против 59 % – без социальной поддержки) [49]. Применение социальной поддержки у больных туберкулезом позволяет сократить число рецидивов заболевания, а также уменьшить число случаев формирования МЛУ [84]. По мнению авторов [224], гарантией повышения эффективности лечения, особенно у

пациентов с хронически протекающим туберкулезом, является трехкомпонентная схема: химиотерапия + медицинская реабилитации + социальная адаптация.

Лица с остаточными туберкулезными изменениями в легких (плотные очаги, петрификаты, фиброз, плевральные спайки и др.) на протяжении всей жизни имеют повышенный риск заболевания туберкулезом и нуждаются в регулярном наблюдении фтизиатра [48]. Вероятность активации туберкулезного процесса у них колеблется в пределах 21–50 % и прямо пропорционально количеству и размерам остаточных изменений [262; 326]. Риск неэффективного лечения у лиц с рецидивом процесса по сравнению с впервые выявленными больными увеличивается в 2 раза, частота ЛУ МБТ к ПТП – в 1,3 раза, МЛУ – в 2 раза, вероятность летального исхода – в 1,5 раза [188].

Злоупотребление алкоголем является одним из главных и часто встречающихся отягощающих факторов при туберкулезе [198], способствующих, с одной стороны, значительному повышению заболеваемости, с другой – снижению эффективности лечения и увеличению числа неблагоприятных исходов [77; 92]. И. С. Гельберг с соавт. (2015) [200] доказал, что злоупотребление алкоголем у больных туберкулезом легких с МЛУ увеличивает вероятность неэффективного лечения таких пациентов в 2,7 раза в сравнении с пациентами, не злоупотребляющими спиртными напитками.

В работах ряда авторов [1; 10; 23; 205; 207; 210] показано влияние на течение, активность и исход ТОД сопутствующих заболеваний, одним из наиболее значимых является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Течение туберкулеза у пациентов данной категории нередко приводит к быстрому развитию хронических форм и формированию ЛУ возбудителя, что обусловлено отсутствием должной бронхолитической терапии, а также особенностями функциональных и морфологических изменений при этом заболевании [225]. По данным Н. В. Багишевой с соавт. (2015) [221], у каждого третьего впервые выявленного больного, жителя Омской области, отмечено сочетание туберкулеза с ХОБЛ. Проведенные на основании этого расчеты показали, что заболеваемость туберкулезом среди пациентов с ХОБЛ может в 14,4 раза превышать

заболеваемость туберкулезом в регионе. По данным ряда авторов, фактором риска неэффективного лечения является так же длительное и интенсивное табакокурение, поскольку служит причиной нарушения гомеостаза организма курящего пациента [39; 81; 229].

Предпринимаются отдельные попытки прогнозирования исходов ТОД путем выделения целого комплекса факторов риска [66; 81; 151], а использование обобщенного алгоритма, объединяющего факторы риска, повышает чувствительность и эффективность прогнозирования результатов лечения [151].

Заключение. Таким образом, проведенный нами анализ отечественной и зарубежной литературы позволил прийти к выводу, что изучение биологических и генетических свойств МБТ во взаимосвязи с клиническими, эпидемиологическими характеристиками ЛУ в РФ, СФО, в Иркутской области в целом, в её отдельных территориях мало изучены. Поскольку эпидемическое неблагополучие по туберкулезу является следствием влияния целого комплекса факторов, изучение биологических свойств возбудителя, причин хронизации туберкулезного процесса позволит совершенствовать подходы к лечению у впервые выявленных больных, повысить его эффективность, способствовать предотвращению амплификации ЛУ возбудителя и, в конечном итоге, повлиять на ситуацию в целом.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн, объекты исследований и их характеристика

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Настоящее клинико-эпидемиологическое исследование проводилось на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (ИОКТБ), отдела эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) в 2008–2015 гг. в 4 этапа.

Для решения первых трех из шести поставленных задач было проведено поперечное, ретроспективно-дескриптивное исследование (Данишевский К. Д., 2015), включающее изучение динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу и биологических свойств МБТ (жизнеспособность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного, резервного ряда и к их сочетанию, МЛУ, ШЛУ) на территории Иркутской области. Изучены удельный вес МЛУ и его динамика на территориях Иркутской области с разными географическими характеристиками и доступностью фтизиатрической медицинской помощи среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, проведено картографирование «зон высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ.

Объект исследования: данные конъюнктурных обзоров о «Состоянии противотуберкулезной помощи населению Иркутской области» и формы № 33 (с 2000 по 2014 гг.), сведения регистрационных журналов лабораторного отделения ИОКТБ (с 2004 по 2015 гг.). Полученные из регистрационных журналов ИОКТБ сведения содержали информацию:

1) о пациентах, от которых была выделена культура МБТ (категория больных – впервые выявленные или ранее леченные, возрастная характеристика, клинический диагноз, адрес постоянного проживания);

2) о культурах МБТ (время роста культур на плотных питательных средах, количество колоний, лекарственная устойчивость к отдельным

противотуберкулезным препаратам, МЛУ, ШЛУ).

На рисунке 1 представлена схема, отражающая этапы сбора и обработки данных, а также полученные результаты проводимого нами поперечного, ретроспективно-дескриптивного исследования.

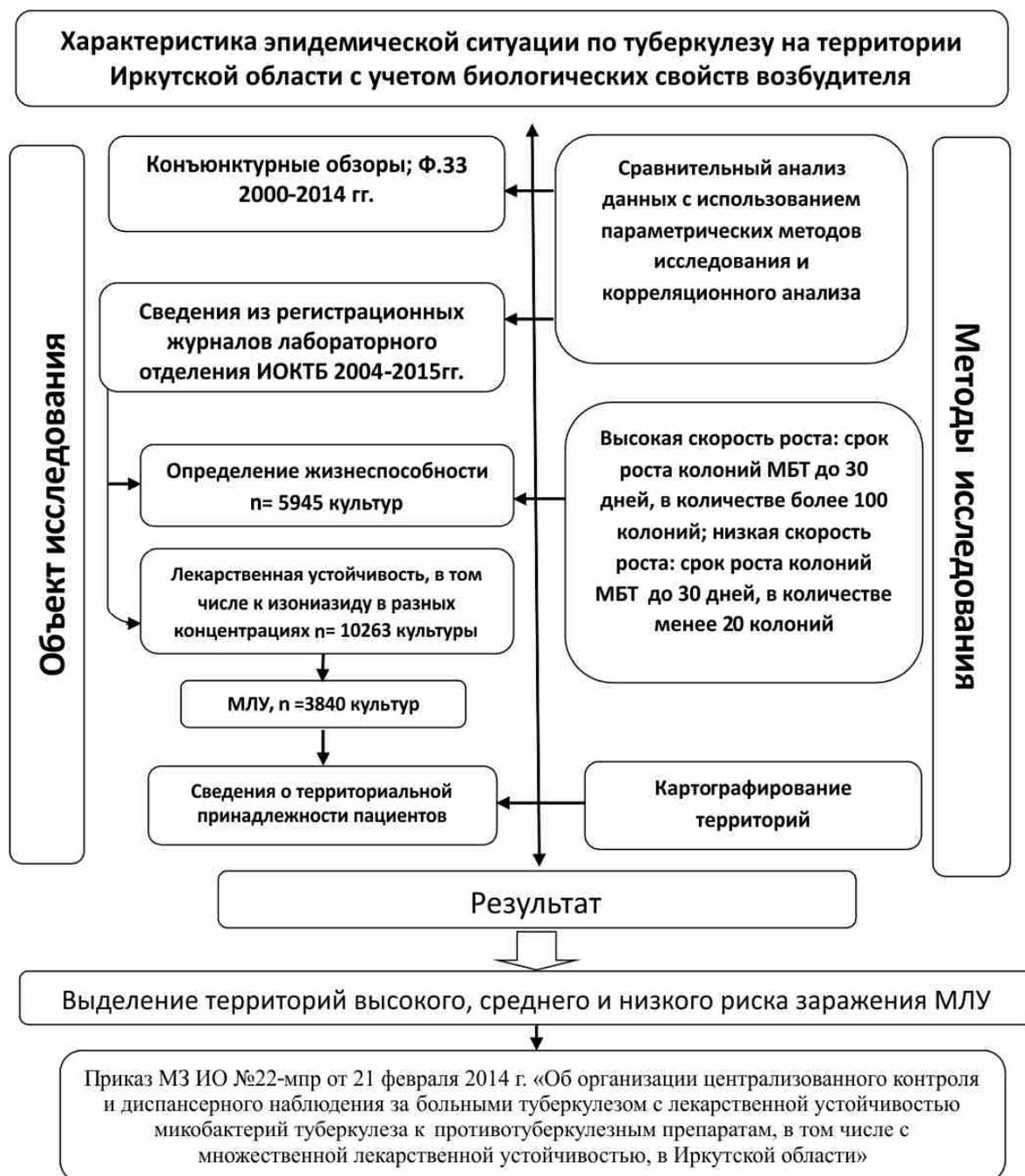


Рисунок 1 – Схема-дизайн поперечного ретроспективно-дескриптивного исследования

Объектом для изучения жизнеспособности МБТ послужили данные о 5 945 культурах МБТ, выросших на плотных питательных средах и выделенных в лаборатории ИОКТБ в период с 2004 по 2015 гг. (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика культур МБТ

Характеристика культур	Впервые выявленные пациенты n = 2193		Ранее леченные пациенты n = 3752	
	n	%	n	%
Лекарственно-чувствительные n = 1992	918	46,1	1074	53,9
Лекарственно-устойчивые n = 3952	1275	32,3	2678	67,7
В том числе МЛУ n = 1430	340	23,8	1090	76,2

Объектом для изучения ЛУ МБТ послужили данные о 10 263 культурах МБТ, в том числе 3 299 культур были выделены от впервые выявленных и 6 964 – от ранее леченных больных за период с 2004 по 2015 гг. в лаборатории ИОКТБ (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика культур МБТ

Характеристика культур	Впервые выявленные пациенты n = 3299		Ранее леченные пациенты n = 6964	
	n	%	n	%
Лекарственно-чувствительные n = 2797	1205	43,1	1592	56,9
Лекарственно-устойчивые n = 7466	2094	28,0	5372	72,0
В том числе МЛУ n = 3840	1043	27,2	2797	72,8

Иркутская область представляет собой территорию, состоящую из

42 муниципальных образований, общей площадью 767,9 тысяч км². Для удобства изучения лекарственной устойчивости и разработки организационных и практических мероприятий муниципальные образования Иркутской области были сгруппированы в 7 основных объединенных территорий по следующим признакам: плотность населения, доступность медицинской помощи, интенсивность миграции, удаленность от районных центров и путей сообщения, возможностей противотуберкулезных учреждений и их лабораторной базы (рисунок 2).

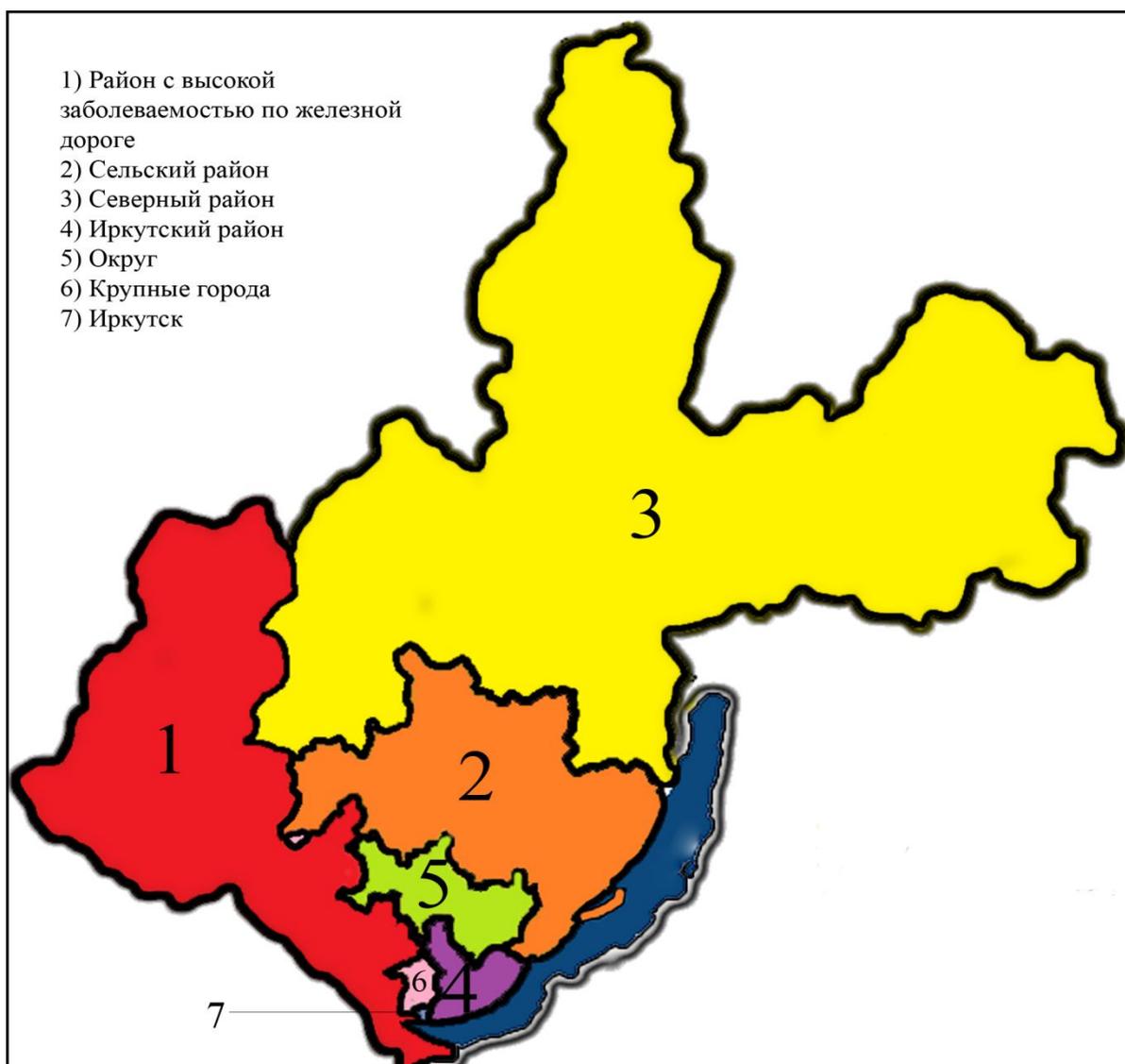


Рисунок 2 – Карта 7 объединенных территорий Иркутской области

На каждой из семи объединенных территорий было изучено распространение

МЛУ, что позволило выделить территории «низкого», «среднего» и «высокого» риска МЛУ.

Для решения четвертой задачи по разработке методики отбора больных с потенциально низкой приверженностью лечению среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на ранних сроках лечения для предотвращения формирования у них неблагоприятных исходов и МЛУ было проведено ретроспективное когортное исследование.

Объект исследования: амбулаторные карты больных туберкулезом легких, состоящих под наблюдением в противотуберкулезном диспансере г. Иркутска в 2014 году во II и III группах диспансерного учета (ДУ). На рисунках 3 и 4 представлена схема, отражающая этапы сбора и обработки данных, а также полученные результаты проводимого нами ретроспективного когортного исследования.



Рисунок 3 – Объекты исследования и сбор данных при проведении ретроспективно-когортного исследования



Рисунок 4 – Группы и методы исследования при проведении ретроспективно-когортного исследования

Характеристика выборки пациентов, включенных в исследование, по основным демографическим показателям представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов из II и III групп ДУ по полу и возрасту

Показатель	II группа ДУ n = 171		III группа ДУ n = 199	
	n	%	n	%
Пол				
Мужской	136	79,5	133	67,0
Женский	35	20,5	66	33,0
Возраст, лет				
20–29	13	7,6	31	15,6
30–39	46	26,9	67	33,6
40–49	43	25,2	33	16,6
50–59	45	26,3	35	17,6
60 и более	24	14,0	33	16,6

Средний возраст пациентов, состоящих во II группе ДУ, составил 45 лет ($\sigma = 14,47$), в III группе – 43 года ($\sigma = 12,28$). В выборке отмечается характерное для больных туберкулезом преобладание мужчин (3,9 : 1) во II группе и (2 : 1) в III.

Разработка прогностической модели осуществлялась совместно с заведующим кафедрой информатики ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России И. М. Михалевичем. При построении прогностической модели вероятных исходов лечения больных с впервые установленным диагнозом ТОД в число изучаемых параметров вошли:

- 1) социально-демографические характеристики пациентов:
 - а) пол,
 - б) возраст,
 - в) социальное положение.
 - г) наличие зависимостей (наркотическая и алкогольная);
- 2) клинико-рентгенологические данные на момент взятия на ДУ:
 - а) форма туберкулеза легких при выявлении процесса,
 - б) распространенность процесса в легочной ткани (ограниченные изменения – до 2 сегментов, распространенные – 3 и более сегмента),

- в) поражение одного или обоих легких,
- г) наличие полостей распада,
- д) наличие интоксикационного синдрома,
- е) наличие локальных симптомов,
- ж) сопутствующие заболевания,
- и) формирование больших или малых остаточных изменений после окончания курса эффективной химиотерапии (для больных из III группы ДУ);

3) микробиологические:

- а) лекарственная устойчивость к отдельным противотуберкулезным препаратам (Стрептомицину, Канамицину, Изониазиду, Рифампицину, Этионамиду, Этамбутолу),

- б) полирезистентность,

- в) множественная лекарственная устойчивость;

4) организация курса лечения:

- а) проведение интенсивной фазы химиотерапии в стационарных или амбулаторных условиях,

- б) длительность стационарного курса лечения,

- в) наличие показаний для хирургического лечения,

- г) проведенное хирургическое лечение,

- д) прерывание курса химиотерапии;

5) эффективность лечения:

- а) закрытие полостей распада к окончанию курса химиотерапии,

- б) прекращение бактериовыделения к окончанию курса химиотерапии.

Для решения пятой и шестой задач были изучены клинические проявления заболевания, лекарственная устойчивость возбудителя и эффективность лечения впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом органов дыхания, вызванным разными генотипами МБТ. Проведен сравнительный анализ клинической структуры, течения, лекарственной устойчивости, эффективности лечения и исходов туберкулеза органов дыхания у больных с разными субтипами МБТ генотипа «Пекин». Решение вышеописанных задач было

получено в ходе проспективного когортного исследования, проведенного на базе ИОКТБ в 2012–2015 гг.

Объект исследования: впервые выявленные и ранее леченные больные туберкулезом, проходившие курс противотуберкулезной терапии в ИОКТБ в 2012–2015 гг. (рисунок 5).

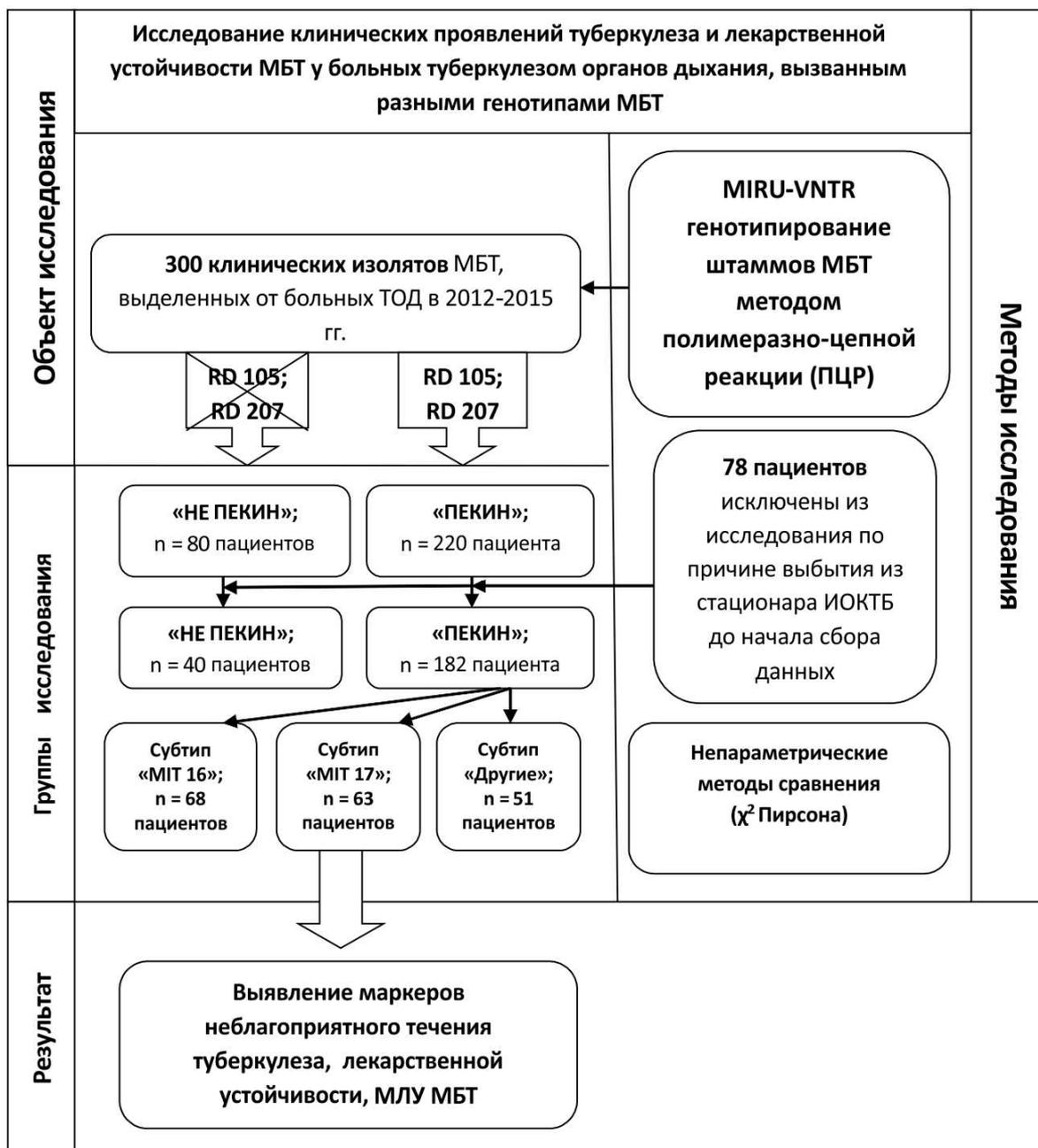


Рисунок 5 – Проспективное когортное исследование (схема)

Проведено генотипирование 300 клинических изолятов культур МБТ, выделенных от впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких. Отобранные образцы были разделены на 2 группы. Выделенные от 220 пациентов изоляты культур МБТ, содержащих аллели RD 105 и RD 207, были отнесены к группе «Пекин». Восемьдесят изолятов МБТ, не содержащие вышеуказанные аллели генов, относились к редко встречаемым генотипам (URAL, LAM, X и T) и составили группу «не Пекин». В исследование были включены 182 пациента из группы «Пекин» и 40 из «не пекинской» группы. Семьдесят восемь пациентов из обеих групп были исключены из исследования по причине выбытия из стационара ИОКТБ до начала сбора данных. Сбор данных проходил в соответствии с разработанной анкетой (приложение 1).

Характеристика выборки пациентов, включенных в исследование, по основным демографическим показателям представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов «пекинского и «не пекинского» генотипов по полу, возрасту, месту жительства*

Показатель	«Пекин», n = 182		«не Пекин», n = 40	
	n	%	n	%
Пол				
Мужской	126	69,2	31	77,5
Женский	56	30,8	9	22,5
Возраст, лет				
< 20	3	1,6	—	—
20–29	52	28,6	12	30,0
30–39	59	32,4	8	20,0
40–49	32	17,6	10	25,0
50–59	28	17,5	8	20,0
60 и более	6	3,3	2	5,0
Место жительства				
Северный район	11	64,7	6	35,3

Продолжение таблицы 4

Показатель	«Пекин», n = 182		«не Пекин», n = 40	
	n	%	n	%
Крупные города Иркутской области	85	81,7	19	18,3
Эхирит-Булагатский округ	10	100,0	0	0
Сельский район	27	84,4	5	15,6
Район с высокой заболеваемостью вдоль Железной дороги	38	82,6	8	17,4
Иркутск	11	100,0	0	0
БОМЖ	0	0	2	100,0
* Примечание: $p > 0,05$, χ^2 .				

Средний возраст пациентов генотипа «Пекин» составил 38 лет ($\sigma = 13,03$), в группе «не Пекин» – 39,8 ($\sigma = 12,52$). В выборке пациентов группы «Пекин» и «не Пекин» отмечается преобладание мужчин (2,4 : 1) и (3,5 : 1) соответственно. Группа «пекинского» генотипа является повсеместно распространенной на всех территориях. На территории Эхирит-Булагатского округа и г. Иркутска все выявленные генотипы МБТ относились исключительно к группе «Пекин».

Определение субтипов проводилось только среди пациентов группы «Пекин» (182 человека). Характеристика выборки пациентов, включенных в исследование, по основным демографическим показателям представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов с разными субтипами генотипа «Пекин» по полу, возрасту, месту жительства*

Показатель	«MIT 16», n = 68	«MIT 17», n = 63		«Другие», n = 51		
	n	%	n	%	n	%
Пол						
Мужской	46	67,6	41	75,6	39	76,5
Женский	22	32,4	22	24,4	12	23,5
Возраст, лет						
< 20	1	1,4	0	0	2	3,9
20–29	22	32,4	16	25,4	14	27,5
30–39	18	26,5	27	42,8	14	27,5
40–49	11	16,2	8	12,7	11	21,5
50–59	14	20,6	10	15,9	8	15,7
60 и более	2	2,9	2	3,2	2	3,9
Место жительства						
Северный район	15	71,4 ¹	4	19,1	2	9,5 ⁴
Крупные города Иркутской области	36	42,4 ²	21	24,7	28	32,9
Эхирит-Булагатский округ	3	33,0	2	20,0	5	50,0 ⁵
Сельский район	6	22,2 ³	14	40,8	10	37,0
Район с высокой заболеваемостью вдоль железной дороги	18	47,4	14	36,8	6	15,8
Иркутск	0	0	11	100,0	0	0
Примечание: ^{1,2} p < 0,05; ^{1,3} p < 0,01; ^{4,5} p < 0,05, χ^2 с поправкой по Йетсу.						

В выборках трех групп отмечается преобладание лиц мужского пола: 2:1 для группы «MIT 16», 1,9:1 для «MIT 17» и 3,3:1 для группы «Другие». Средний возраст пациентов «пекинского» генотипа «MIT 16» составил 37,8 лет ($\sigma = 12,8$), в группе «MIT 17», – 38,5 ($\sigma = 12,4$), для группы «Другие» – 37,8 ($\sigma = 14,4$). На «Северных территориях» Иркутской области достоверно чаще встречался субтип

«МІТ 16» генотипа «Пекин». Различия являются статистически значимыми по сравнению с территориями «Крупных городов» Иркутской области ($p = 0,032$, $\chi^2 = 4,59$) и «Сельским районом» ($p = 0,0018$, $\chi^2 = 9,7$). Следует отметить, что на территории г. Иркутска в 100 % случаев был представлен субтип «МІТ 17». Несколько выше по сравнению с другими районами Иркутской области распространенность субтипа «МІТ 17» была также на территории «Сельского района» и «Района с высокой заболеваемостью по железной дороге», что однако не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). По сравнению с «Северными территориями» «Другие» субтипы достоверно чаще регистрировались в Эхирит-Булагатском округе ($p = 0,039$, $\chi^2 = 4,2$).

В качестве источников информации использовали перечисленные ниже формы первичной медицинской документации:

- 1) отчетные формы противотуберкулезных учреждений (форма № 8, форма № 33);
- 2) отчетная форма медицинских организаций (форма № 30);
- 3) медицинская карта больного туберкулезом (форма № 081/у, 01-ТБ/у);
- 4) медицинская карта амбулаторного больного (форма № 013/у).

Персональные данные пациентов были обезличены.

2.2 Методы исследования

- 1) Анкетирование пациентов.
- 2) Анализ медицинской документации.
- 3) Общеклинические методы исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ). Проведен подсчет лейкоцитарного индекса (ЛИИ) (В. К. Островский, 1981 г.):

$$\text{ЛИИ} = \text{мц} + \text{пл.кл.} + \text{ю} + \text{п} + \text{с} / \text{лф} + \text{м} + \text{э} + \text{б},$$

где мц – миелоциты;

пл. кл. – плазматические клетки;

ю – юные;

п – палочкоядерные;

с – сегментоядерные;

лф – лимфоциты;

м – моноциты;

э – эозинофилы;

б – базофилы.

В норме колебания ЛИИ у здоровых лиц составляют от 1 до 3.

4) Микробиологические методы исследования: люминесцентная микроскопия, посев на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-2. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) определялась стандартным непрямым методом абсолютных концентраций и с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960. Культуры МБТ были выделены из респираторного материала (мокрота, промывные воды бронхов, плевральная жидкость, биопсийный материал и операционный материал). За критерий ЛУ МБТ принимали критическую концентрацию к стрептомицину – 10 мкг/мл, канамицину и этионамиду – 30 мкг/мл, изониазиду – 1 мкг/мл, рифампицину – 40 мкг/мл, этамбутолу – 2 мкг/мл.

Определение жизнеспособности штаммов МБТ при выделении их из патологического материала больных проводилось в соответствии с рекомендациями, представленными в пособии для врачей «Методы математического анализа эпидемической ситуации по туберкулезу» (Санкт-Петербург, 1998). Степень жизнеспособности оценивали как низкую, если массивность роста на плотных питательных средах была менее 20 колоний в срок более 30 дней; как высокую – если массивность роста МБТ была более 100 колоний в срок 30 и менее дней.

5) Лучевые методы диагностики (рентгенография, томография, мультиспиральная компьютерная томография). Оценка рентгенологической динамики туберкулезных изменений в легочной ткани представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка рентгенологической динамики туберкулезного процесса

Оценка	Рентгенологическая динамика
Нет динамики	Отсутствие динамики изменений на рентгенограмме
Слабоположительная	Уменьшение количества очагов, незначительное рассасывание инфильтрации и несущественное сокращение размеров сохраняющихся полостей распада
Положительная	Рассасывание значительного количества очагов и инфильтрации, уменьшение количества и размеров полостей распада или их закрытие
Отрицательная	Прогрессирование процесса, появление новых очагов, свежих инфильтративных изменений

6) Генетические методы исследования: для определения генотипов возбудителей туберкулеза, циркулирующих на территории Иркутской области, были взяты культуры МБТ, выращенные на питательной среде Левенштейна – Йенсена, полученные от больных туберкулезом легких. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) микобактерий была выделена с помощью набора ДНК-сорб (Интерлабсервис), согласно протоколу производителя. MIRU-VNTR генотипирование штаммов *M. tuberculosis* было выполнено методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) по протоколу 12-локусного генотипирования. Принадлежность к генотипу «Пекин» подтверждалась ПЦР на RD 105 и RD 207 (Reed M. B. et al., 2009). Подсчет числа MIRU-VNTR аллелей осуществлялся в соответствии с таблицей, приведенной в работе E. Mazars et al. (2001). Принадлежность исследованных MIRU-VNTR аллелей к известным семействам туберкулезных штаммов определяли по базе данных SITVIT (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE), а также при помощи программного комплекса MIRU-VNTR plus. Определение генотипов МБТ было проведено заведующим лабораторией эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБУ СО РАМН «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» доктором медицинских наук О. Б. Огарковым.

7) Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ BIOSTAT и Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали с помощью

критерия Стьюдента (t) и Фишера (F) для нормально распределенных признаков. При наличии распределения, отличного от нормального, использовали критерий Пирсона (χ^2) (непараметрический метод) для двух независимых выборок. Оценку ассоциаций признаков проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r). Отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ) для построения прогностической модели проводили с помощью многомерного дискриминантного анализа (Михалевич И. М., 2015). Для оценки многолетней тенденции динамические ряды выравнивались методом наименьших квадратов (Савилов Е. Д. с соавт., 2011). Интенсивность изменений в динамике эпидемического процесса оценивали с помощью темпов роста и прироста. Проверку правильности распределения рассматриваемых выборок проводили с помощью распределения Гаусса. При нормальном распределении использовались параметры: M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка, σ – среднее квадратичное отклонение. Нормально распределенным считался ряд ($M \pm 1\sigma$). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как относительные величины (%).

Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Для решения первой задачи была изучена динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу и биологические свойства МБТ (жизнеспособность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам основного, резервного ряда и к их сочетанию, МЛУ, ШЛУ) на территории Иркутской области.

На территории Иркутской области рост заболеваемости туберкулезом начался с 1992 г. До настоящего времени изменения показателя заболеваемости таковы, что не представляется возможным говорить о какой-либо стабилизации ситуации. В 2005 г. показатель заболеваемости постоянно проживающего населения превысил эпидемический порог – 102, 1 на 100 000 населения. С этого периода и до настоящего времени показатель заболеваемости туберкулезом превышает среднероссийский практически ежегодно в 2 раза (рисунок 6). На протяжении последнего пятилетия регион занимает предпоследнее место по заболеваемости туберкулезом в СФО и одно из последних мест в РФ (Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах, 2015).

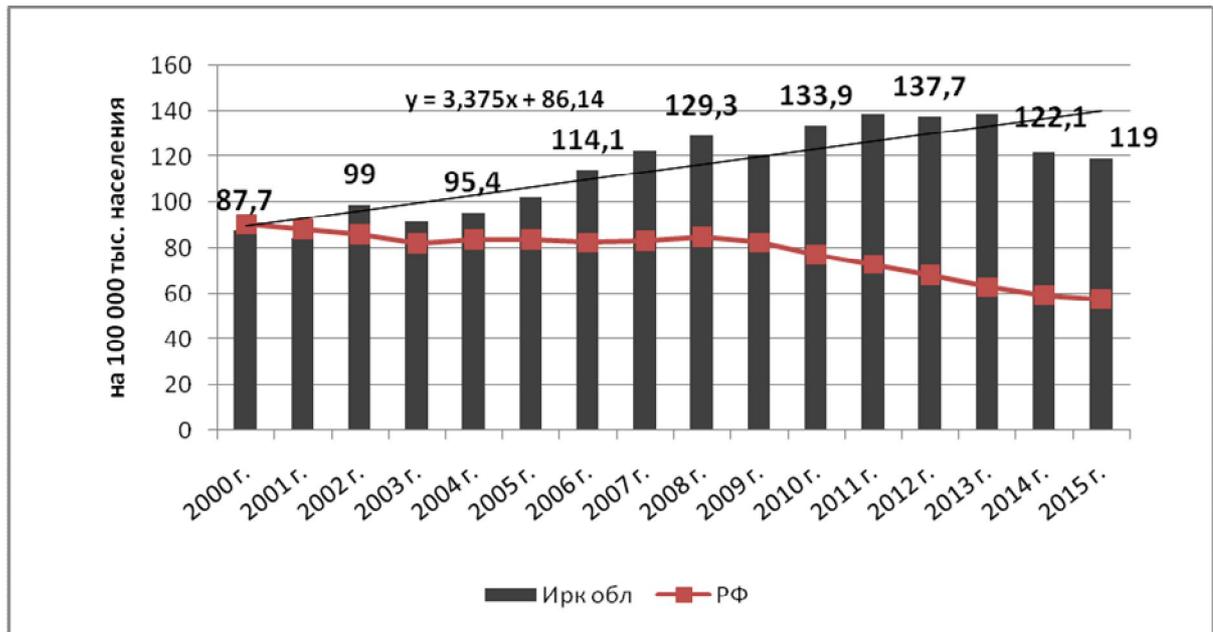


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости туберкулезом в РФ и Иркутской области (ф. 8)

Следует отметить, что в Иркутской области имеется ряд муниципальных образований, в которых на протяжении более чем десяти лет сложилась крайне неблагоприятная эпидемическая ситуация: это Тулунский, Тайшетский, Чунский, Черемховский, Усть-Кутский и Зиминский районы. Например, в 2014 г. уровень заболеваемости туберкулезом в Чунском районе достигал 179,8, в г. Тулуне – 269,3, а в Зиминском районе – 269,07 на 100 000 населения.

Наибольшую опасность с позиции распространения туберкулеза среди населения представляют больные с бактериовыделением (рисунок 7), которые ежегодно пополняют и без того обширный резервуар туберкулезной инфекции (РТИ).

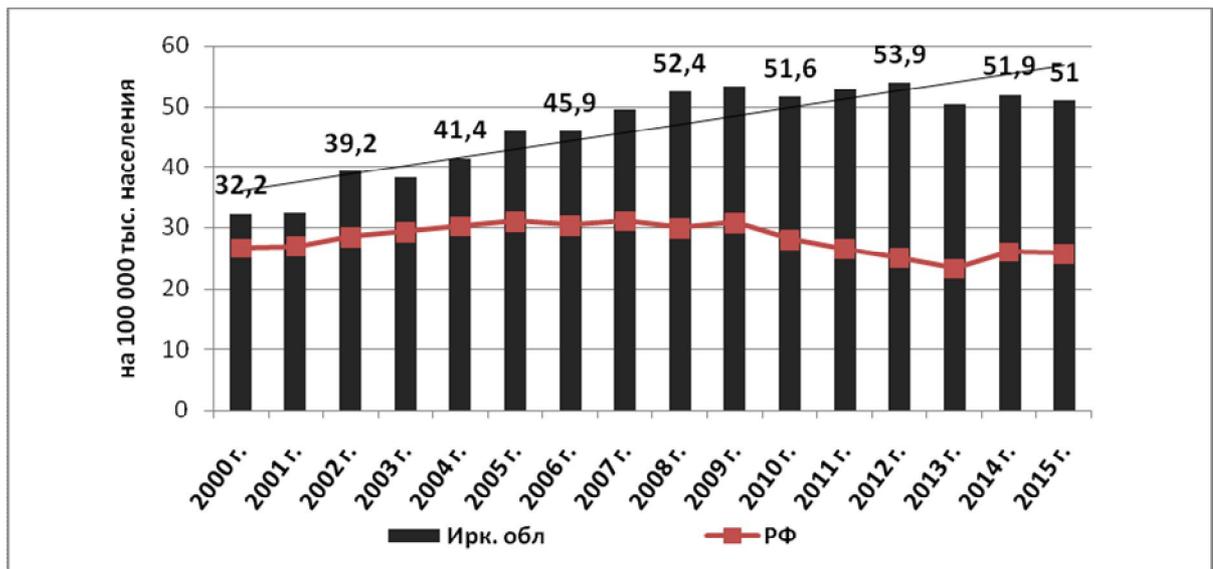


Рисунок 7 – Динамика бациллярной заболеваемости туберкулезом в РФ и Иркутской области (ф. 8)

Территориальный показатель заболеваемости населения бациллярными формами туберкулеза в Иркутской области на протяжении всего рассматриваемого периода значительно превышал таковой в РФ, особенно за последние пять лет. Так, если соотношение бациллярной заболеваемости больных на территории РФ и Иркутской области в 2006 г. составляло 1 : 1,5, то в 2010 г. оно уже было 1 : 1,8, а с 2011 по 2014 гг. 1 : 2–2,2. Общий прирост показателя бациллярной заболеваемости на территории Иркутской области с 2000 по 2014 гг. составил 34,1 %. До настоящего времени на территории Иркутской области, как представлено на рисунке 7, сохраняется тренд дальнейшего роста числа бактериовыделителей.

В 2015 г. в структуре клинических форм среди впервые выявленных больных преобладали больные туберкулезом ТОД (95,4 %), соответственно 4,6 % составили пациенты с внелегочными формами туберкулеза (в 2014 г. – 94,3 и 5,7 % соответственно).

Таблица 7 – Структура клинических форм туберкулеза у впервые выявленных больных в 2005 и 2015 гг.

Клиническая форма туберкулеза	2005 г.	2015 г.	P
	%	%	
Очаговая*	10,2	7,8	< 0,01
Инфильтративная	61,7	61,3	—
Диссеминированная*	9,4	14,9	< 0,01
Милиарная*	0,5	2,1	< 0,01
Фиброзно-кавернозная*	8,0	1,1	< 0,01
Кавернозная	0,2	0,4	—
Казеозная пневмония	1,7	1,5	—
Первичный туберкулезный комплекс*	0,3	1,2	< 0,01
Туберкулема*	2,2	3,6	< 0,01
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов*	2,3	3,0	< 0,01
Туберкулезный плеврит	3,5	3,0	—
Итого	100,0	100,0	—
Всего впервые выявленных больных (человек), n:	2511	2875	—
Примечание: * различия статистически значимы, согласно t-критерию Стьюдента.			

Для оценки многолетних изменений представлены данные двух крайних лет рассматриваемого нами периода (таблица 7). Как видно из таблицы, среди впервые выявленных больных к 2015 г. произошло статистически значимое снижение доли очаговых ($p < 0,01$, t-критерий = 3,1) и фиброзно-кавернозных форм туберкулеза ($p < 0,01$, t-критерий = 12,1). Следует отметить, что выраженная тенденция к снижению доли фиброзно-кавернозного туберкулеза в клинической структуре ТОД позволяет судить об улучшении качества проводимых мероприятий по активному выявлению туберкулеза. На протяжении рассматриваемого периода преобладающей клинической формой среди впервые выявленных больных оставался инфильтративный туберкулез легких. Рост удельного веса диссеминированных ($p < 0,01$, t-критерий = 6,25) и милиарных ($p < 0,01$, t-критерий = 5,3) форм туберкулеза (в 1,6 и 4,2 раза соответственно) является отражением негативного влияния высокой распространенности

ВИЧ-инфекции и дефектов в организации раннего выявления у этой категории больных (Кощев М. Е. с соавт., 2011). Так, при целевом индикаторе охвата ФЛГ обследованием ВИЧ-инфицированных пациентов – 90 %, в Иркутской области в 2013 г. охват ФЛГ один раз в год больных с ВИЧ-инфекцией составил 63 %, в 2014 г. – 67 %, в 2015 г. – 70 %. Два раза в год (в соответствии с приказом Минздрава Иркутской области от 24.07.2014 г. № 7 «Об организации оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях Иркутской области» обследуется не более 25–30 % пациентов. Отмеченный рост доли первичных форм туберкулеза, таких как ПТК ($p < 0,01$, t -критерий = 4,1) и ТВГЛУ ($p < 0,01$, t -критерий = 2,6), свидетельствует о формировании на территории Иркутской области значительного РТИ, который играет важную роль в инфицировании населения.

Следует отметить, что увеличение охвата населения профилактическими флюорографическими осмотрами привело к улучшению количественных показателей, характеризующих профилактическую работу общей лечебной сети по раннему выявлению туберкулеза (рисунок 8).



Рисунок 8 – Динамика основных показателей активного выявления туберкулеза в Иркутской области (ф. 33)

Как представлено на рисунке 8, на территории Иркутской области с 2005 по 2015 гг. доля больных, выявленных при профилактических осмотрах, выросла в 1,6 раза, и в 6 раз снизилась доля запущенных форм, в частности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Тем не менее, в области имеется значительное число проблемных территорий по числу запущенных случаев туберкулеза среди впервые выявленных больных: п. Балаганск, где доля больных с ФКТ легких в 2014 г. составила 28,6 % (4 из 14), Заларинский район – 15,9 % (7 из 44), Тулунский район – 8,8 % (3 из 34 впервые выявленных больных).

Одним из значимых показателей, отражающих эпидемическую обстановку по туберкулезу, является показатель распространенности, динамика которого представлена на рисунке 9.

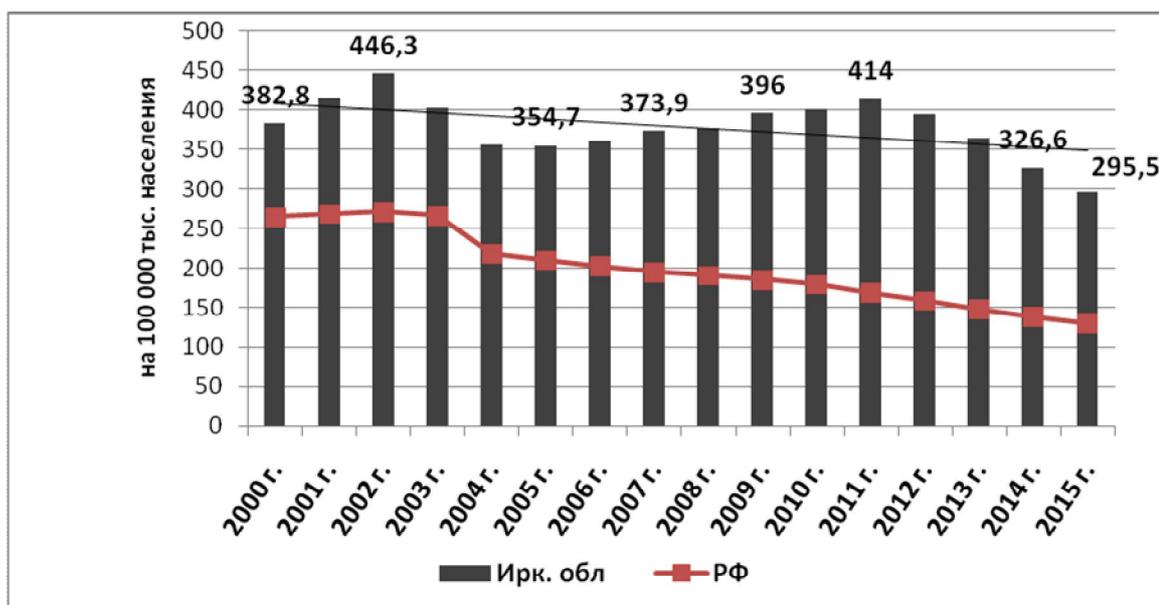


Рисунок 9 – Динамика показателя распространенности туберкулеза в РФ и Иркутской области (ф. 33)

Согласно представленным данным, самый высокий показатель распространенности был зарегистрирован в 2002 г. – 446,3, к 2014 г. он снизился до 326,6 на 100 000 населения, при этом превышая среднероссийский в 2 раза. Данный показатель характеризует как недостаточную результативность работы по раннему

выявлению туберкулеза, так и организационную работу фтизиатров. В 2012–2014 гг. фтизиатрами областного центра было проведено 32 кураторских выезда в муниципальные образования Иркутской области, что позволило провести на местах заседания врачебных комиссий и перевести часть больных в неактивную группу учета. Это существенно повлияло на показатель распространенности. С 2012 г. начался период снижения показателя распространенности, который продолжается до настоящего времени.

Важнейшей клинической и эпидемиологической проблемой туберкулеза является наличие резистентности возбудителя к противотуберкулезным препаратам, в том числе МЛУ (рисунок 10).

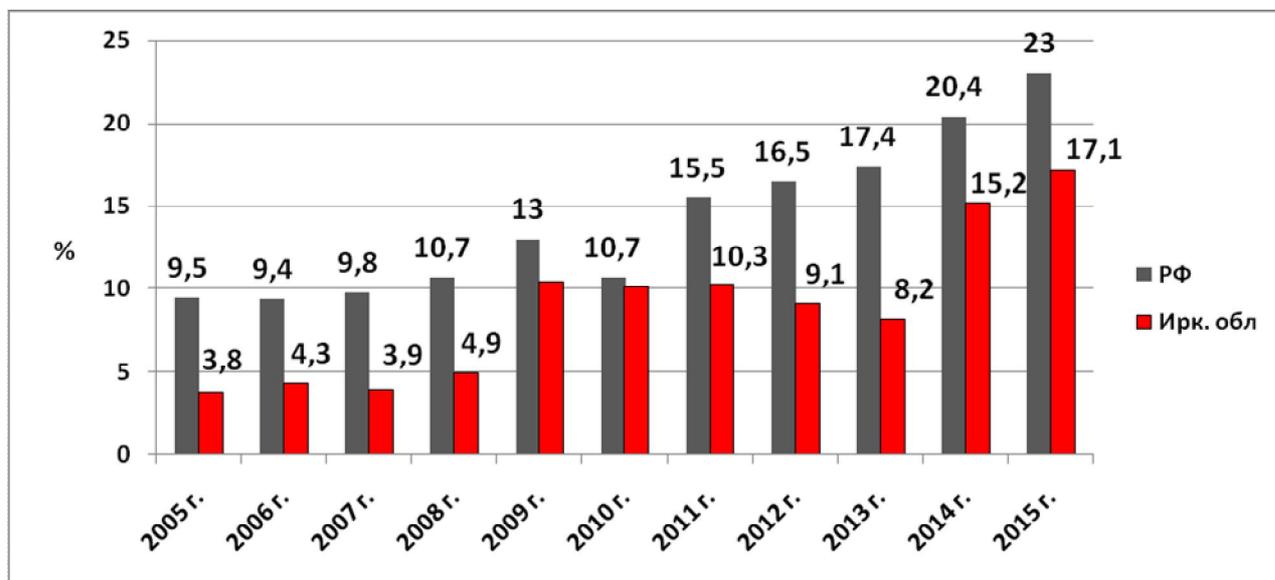


Рисунок 10 – Удельный вес МЛУ среди впервые выявленных больных бациллярными формами ТОД в РФ и Иркутской области (ф. 33)

По представленным данным, на территории Иркутской области показатель МЛУ за одиннадцатилетний период у впервые выявленных больных увеличился в 4,5 раза и коррелировал с такими основными эпидемиологическими показателями, как заболеваемость ($r = 0,73$, $p < 0,05$), бациллярная заболеваемость ($r = 0,55$, $p < 0,05$), распространенность ($r = 0,8$, $p < 0,05$) и смертность ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Несмотря на отмеченную тенденцию роста в целом на территории Иркутской области удельного веса МЛУ, его уровень в течение всего наблюдаемого периода оставался значительно ниже такового в РФ. Соотношение доли МЛУ на территории Иркутской области и РФ в 2005–2008 гг. составляло 1 : 2,2–2,5, в 2009 г. оно изменилось и стало 1 : 1,3, что совпало с периодом значимого прироста МЛУ (+53 %), по сравнению с предыдущим годом, в результате запуска в работу на базе лабораторного отделения ИОКТБ системы ВАСТЕС MGIT-960 для ускоренной детекции микобактерий туберкулезного комплекса и определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Некоторое снижение и соответственно увеличение разрыва между показателями МЛУ на территории Иркутской области и РФ до 1 : 1,8 в 2012 г. и 1 : 2,1 в 2013 г. связано с перебоями в работе автоматизированной системы ВАСТЕС.

Подобная тенденция изменения МЛУ в течение многолетнего периода прослеживается и среди контингентов (рисунок 11).

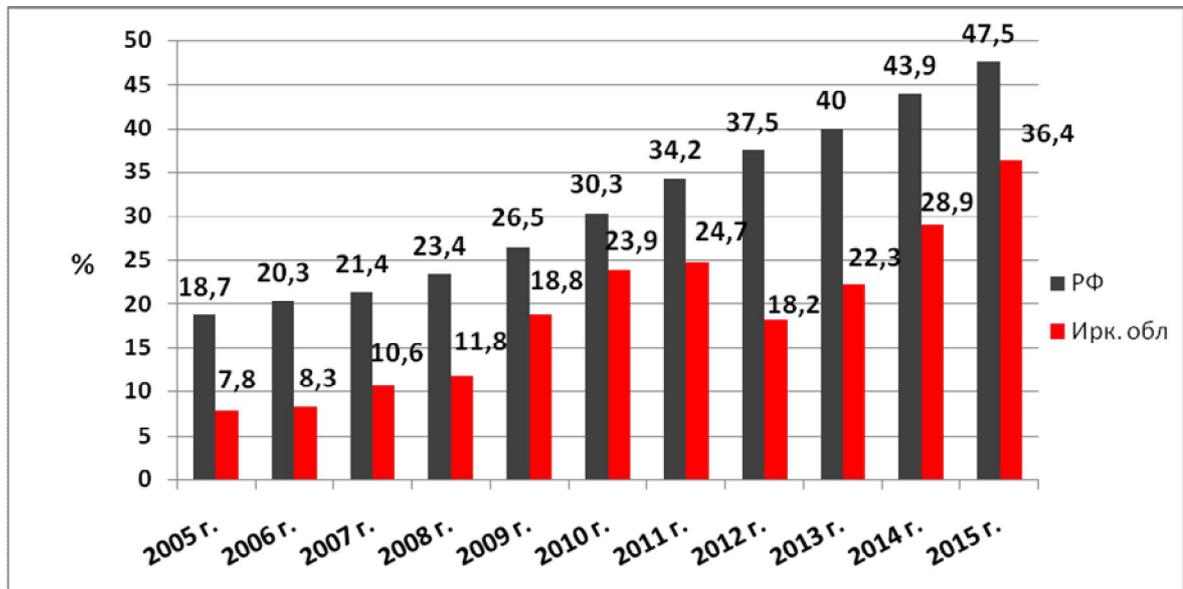


Рисунок 11 – Удельный вес МЛУ среди контингентов больных бациллярными формами туберкулеза в РФ и Иркутской области (ф. 33)

Низкий уровень удельного веса МЛУ на территории Иркутской области

среди больных туберкулезом связан в первую очередь с дефицитом бактериологических лабораторий, способных выполнять определение ЛУ возбудителя туберкулеза к ПТП.

Из 42 муниципальных образований, входящих в состав Иркутской области, только 5 имеют лаборатории, оснащенные оборудованием для определения ЛУ, в том числе одна лаборатория первого и четыре – второго уровня. Две лаборатории (первого и второго уровня) расположены в г. Иркутске (ОГБУЗ ИОКТБ и Иркутский филиал № 1), по одной – на территории «Крупных городов» Иркутской области (Ангарский филиал ОГБУЗ ИОКТБ), Усть-Ордынского Округа (входит в состав окружного противотуберкулезного диспансера в поселке Усть-Орда) и «Района с высокой заболеваемостью по железной дороге» (Черемховский филиал ОГБУЗ ИОКТБ). Расположенные на «Северной территории» (Братский, Усть-Илимский филиалы ОГБУЗ ИОКТБ) и на территории «Района с высокой заболеваемостью по железной дороге» (Тайшетский, Тулунский, Нижнеудинский противотуберкулезные диспансеры) посевные пункты являются лабораториями третьего уровня, где не проводится определение ЛУ, но имеется возможность посева патологического материала на плотные питательные среды.

Особенностью отдельных территорий Иркутской области является низкая плотность населения и отдаленность ряда населенных пунктов от районного центра, что обуславливает сложность проведения микробиологических исследований с определением чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Результатом является использование эмпирических режимов ХТ с включением резервных ПТП, что ведет к амплификации ЛУ, в том числе к МЛУ.

Понимание проблемы и предварительные данные нашего исследования о распространенности ЛУ на отдельных территориях Иркутской области легли в основу приказа Минздрава Иркутской области от 21.02.2014 г. № 22-мпр «Об организации централизованного контроля и диспансерного наблюдения за больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, в Иркутской области». Благодаря полученному

распорядительному документу все муниципальные образования, входящие в состав Иркутской области, не имеющие кадрового обеспечения и соответствующего оборудования для определения ЛУ, получили возможность доставлять патологический материал на базы областных учреждений с целью проведения тестов на лекарственную чувствительность. В результате реализации данной программы уже в 2014 г. доля МЛУ среди впервые выявленных больных увеличилась в 1,9 раз, а в 2015 г. – в 2,1 раза, по сравнению с 2013 г., среди контингентов – в 1,3 и 1,6 раза соответственно.

Показатель смертности населения от туберкулеза является одним из наиболее информативных для оценки эпидемиологической ситуации, на основании которого можно оценить качество своевременного выявления больных, диспансерного наблюдения, диагностики и лечения. Динамика указанного показателя в Иркутской области и на территории РФ приведена на рисунке 12.

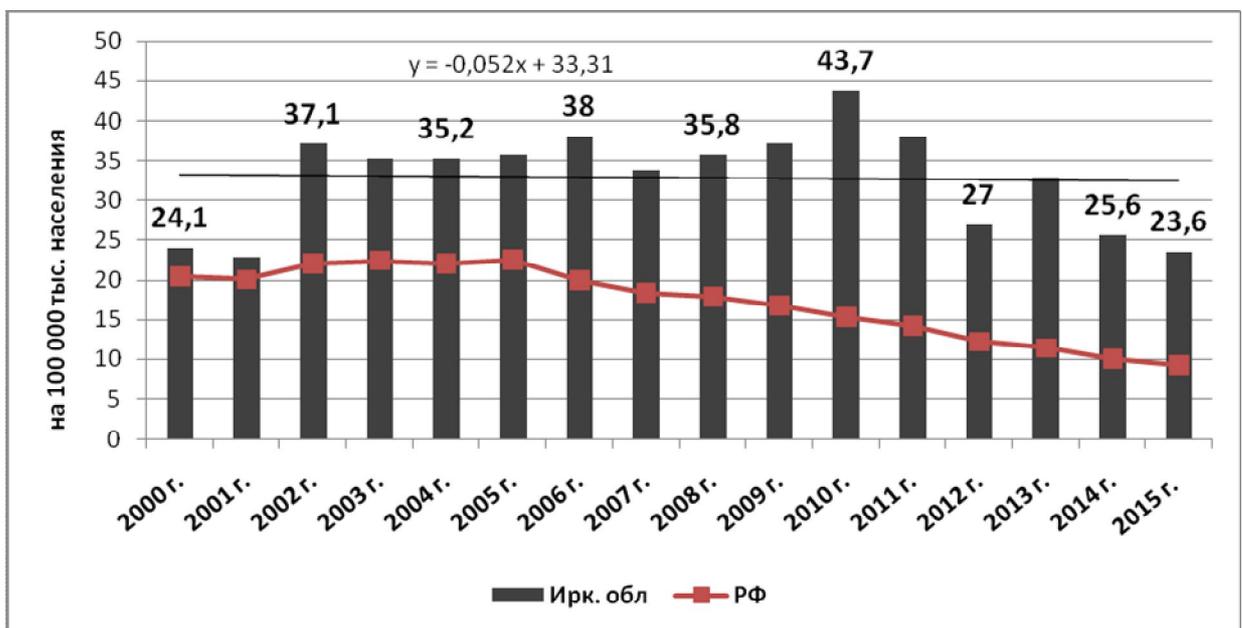


Рисунок 12 – Динамика показателя смертности от туберкулеза в РФ и Иркутской области (ф. 33)

Из представленных данных видно, что в течение всего рассматриваемого нами периода, за исключением 2000–2001 гг., показатель смертности в Иркутской

области превышал среднероссийский более чем в 1,5–2 раза. Самый высокий уровень смертности от туберкулеза на территории Иркутской области был зарегистрирован в 2010 г. – 43,7 на 100 000 населения. В этот год Иркутская область оказалась на втором месте по данному показателю среди субъектов РФ, при этом четвертая часть больных имела давность заболевания не более года. Лишь в последние 5 лет наметилась стабилизация этого показателя с тенденцией к снижению. С одной стороны, данная ситуация могла быть связана с повышением эффективности лечения больных с ВИЧ-инфекцией, с другой – период снижения показателя смертности совпал с выходом на территории Иркутской области распоряжения от 21.03.2012 г. № 305/1-мр «О мониторинге смертности». Благодаря выходу данного распоряжения произошло изменение регистрации случаев смерти больных с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (у больных туберкулезом, имеющих 4-ю или 5-ю стадии ВИЧ-инфекции, в качестве основной причины смерти регистрируется ВИЧ-инфекция).

Иркутская область занимает одно из первых мест по числу лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (Никифорова Ю. А., 2013). Ряд муниципальных образований Иркутской области на протяжении более чем десятилетнего периода характеризуется наиболее высокими показателями распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Это в основном крупные промышленные города области: Иркутск, Ангарск, Саянск, Усолье-Сибирское, Черемхово, Шелехов. Кроме того, в ряде сельских районов (Качугский, Слюдянский, Зиминский, Заларинский) также регистрируется напряженная ситуация в отношении ВИЧ-инфекции. Это создает предпосылку для развития туберкулеза у больных на фоне ВИЧ-инфекции. На примере 2014 г. установлена тесная корреляционная связь между показателями заболеваемости и смертности ($r = 0,84$), распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции ($r = 0,77$) по районам Иркутской области.

В таблице 8 отражена динамика эпидемиологических показателей при туберкулезе и в сочетании ВИЧ-инфекцией в Иркутской области в период с 2000 по 2014 гг.

Таблица 8 – Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу и сочетанной патологии (туберкулез и ВИЧ-инфекция) на территории Иркутской области

Показатель	Среднемноголетний показатель		Уравнение регрессии	Темпы прироста	Тенденция по коэффициенту корреляции	
	М	m				
Заболееваемость туберкулезом	114,6	5,1	$y = 3,9x + 82,7$	3,0	0,9	$P < 0,01$
Распространенность туберкулеза	384,4	7,7	$y = -2,4x + 403,8$	-1,0	-0,4	$P > 0,05$
Заболееваемость туберкулез + ВИЧ	15,4	3,2	$y = 2,7x - 6,2$	26,0	0,97	$P < 0,01$
Распространенность туберкулез + ВИЧ	41,1	9,9	$y = 8,2x - 24,5$	32,0	0,94	$P < 0,01$

Как свидетельствуют данные представленной таблицы, основные эпидемиологические показатели при сочетанной патологии значительно выше по сравнению с соответствующими показателями при туберкулезной инфекции.

Как показано в работе Ю. А. Никифоровой (2013), структура клинических форм впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией значительно отличается от таковой у больных без ВИЧ-инфекции. Особенностью больных с сочетанной патологией по сравнению с впервые выявленными больными без нее является больший удельный вес диссеминированных и фиброзно-кавернозных форм туберкулеза, что указывает на недостаточную эффективность мер по выявлению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией.

Сложившаяся на территории Иркутской области эпидемическая ситуация усугубляется, а отчасти является следствием недостаточной эффективности лечения.

На рисунке 13 представлены показатели прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, по изменению которых осуществляется контроль лечения больных туберкулезом на разных этапах наблюдения.

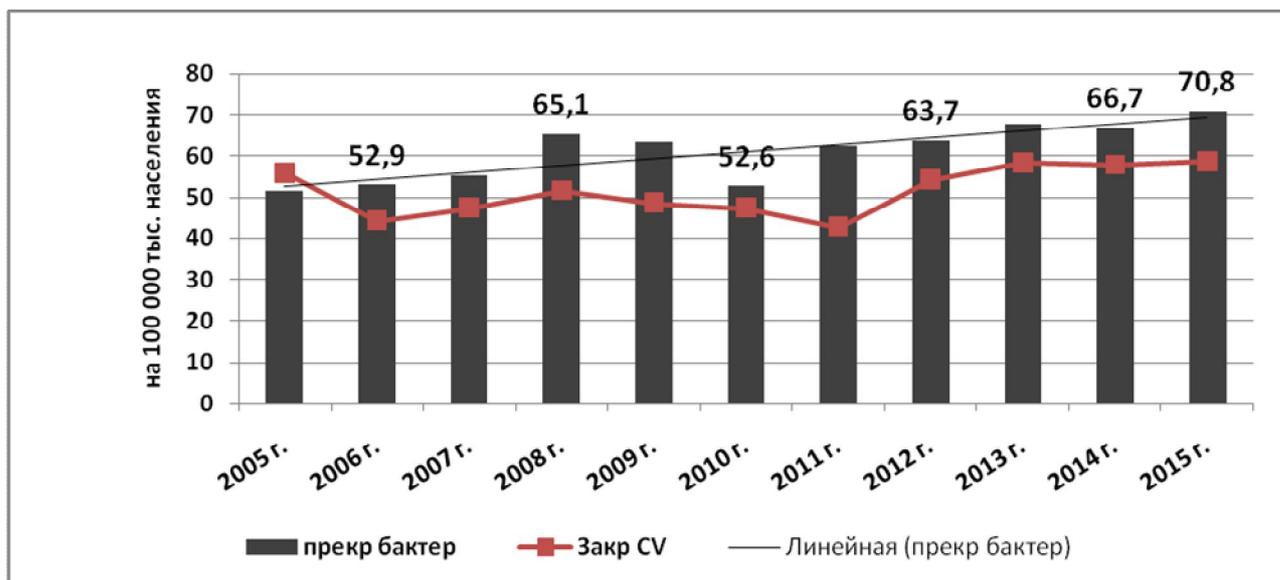


Рисунок 13 – Динамика прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в Иркутской области (ф. 33)

Из представленных данных видно, что отмеченный на территории Иркутской области до 2008 г. рост показателей эффективности лечения впервые выявленных больных, определяемый по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, сменился в 2009–2010 гг. снижением этих индикаторов и последующим их незначительным ростом к 2015 г. Наблюдаемый в 2009–2010 гг. провал был связан с изменением после 2008 г. методики расчета вышеуказанных показателей, в результате чего с этого периода рассчитываемые индикаторы стали обеспечивать реальный когортный анализ эффективности лечения в рамках диспансерного наблюдения пациентов. С 2009 по 2014 гг. прирост показателей эффективности лечения в Иркутской области был несколько выше, чем в целом на территории РФ, и составил по критериям прекращения бактериовыделения +5,3 % и +1,6 %, закрытия полостей распада +15,7 % и 5,3 % соответственно. Однако следует отметить, что данные индикаторы на территории Иркутской области были ниже среднероссийских, которые за вышеуказанный период по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада составили: 2009 – 66,1 % и 55,8 %; 2010 – 66,4 % и 58,8 %; 2011 – 66,6 % и 58,5 %;

2012 – 67,2 % и 59,2 %; 2013 – 66,9 % и 59,4 %; 2014 – 67,2 % и 59,3 % соответственно.

Несколько выше оказался за одиннадцатилетний период прирост показателей абациллирования и клинического излечения больных туберкулезом (48,7 % и 41,6 % соответственно) (рисунки 14 и 15).

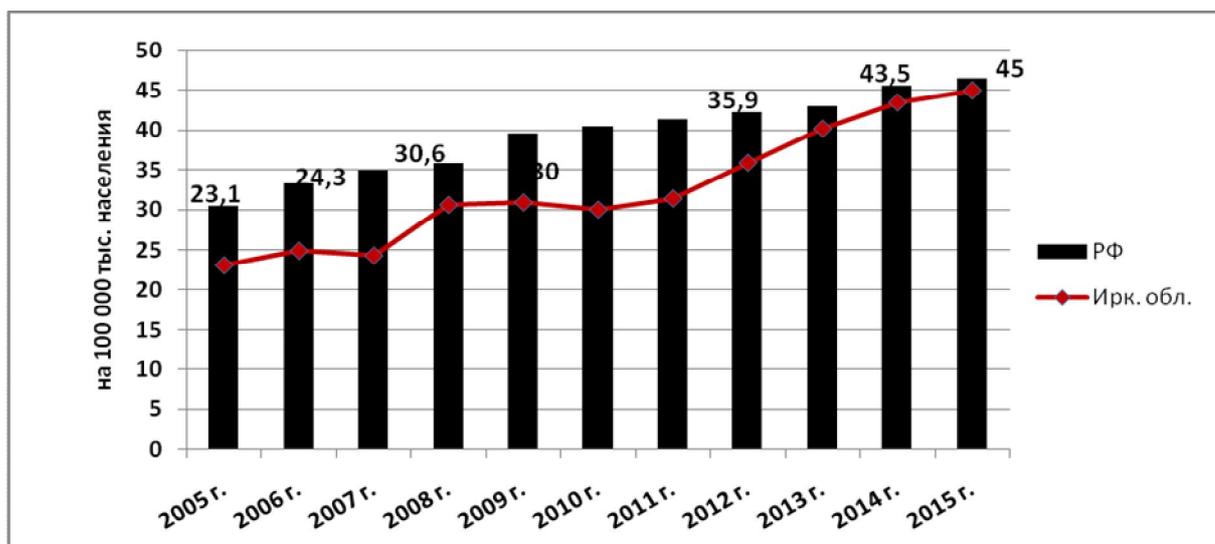


Рисунок 14 – Динамика показателя абациллирования в РФ и Иркутской области (ф. 33)

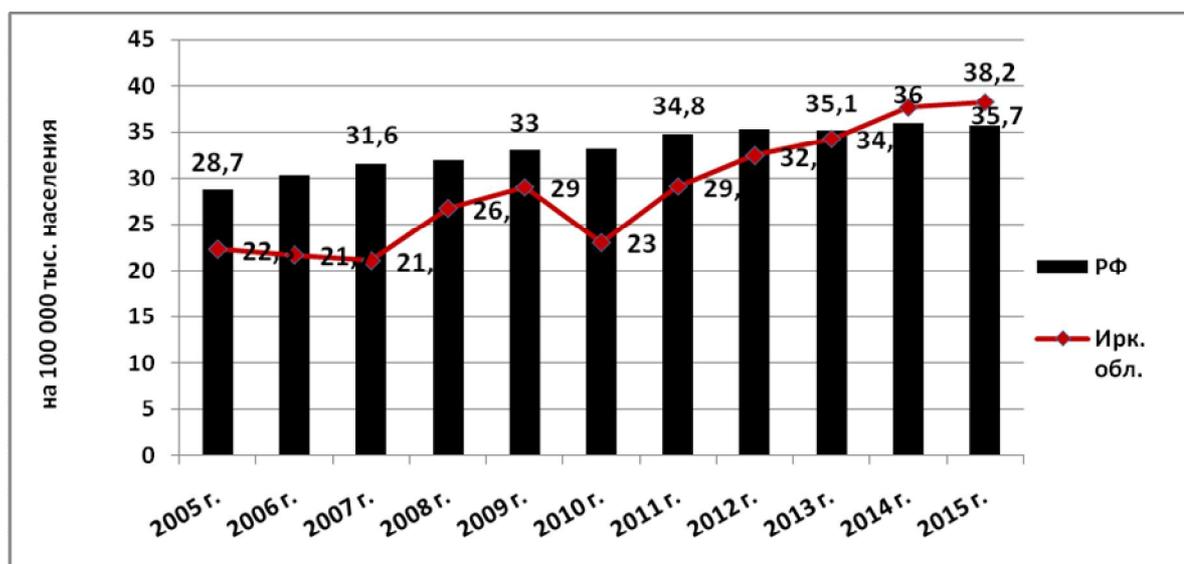


Рисунок 15 – Динамика показателя клинического излечения больных ТОД в РФ и Иркутской области (ф. 33)

Из представленных данных видно, что уровень этих индикаторов стал приближаться к аналогичным показателям по РФ.

Таким образом, эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Иркутской области можно охарактеризовать как крайне напряженную, что выражается высокими показателями заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, в два раза превышающими среднероссийские. В структуре клинических форм у впервые выявленных больных высок удельный вес диссеминированных (14,9 %) и фиброзно-кавернозных (1,1 %), низкий – очаговых (7,8 %) форм туберкулеза. Динамика МЛУ находится в тесной прямой корреляционной связи с заболеваемостью ($r = 0,73$), бациллярной заболеваемостью ($r = 0,55$), распространенностью туберкулеза ($r = 0,8$) и смертностью ($r = 0,8$) от туберкулеза. Эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения (70,8 %) и закрытия полостей распада (58,7 %) недостаточна и осложняется отсутствием на большинстве территорий Иркутской области бактериологических лабораторий, что также создает дополнительные сложности при оценке феномена распространения ЛУ МБТ, в том числе МЛУ. Важным направлением дальнейшей работы на «проблемных» территориях Иркутской области является изучение ЛУ, в том числе МЛУ, что позволит совершенствовать систему эпидемиологического надзора по каждой отдельной территории и, в конечном итоге, повлиять на ситуацию в регионе в целом.

ГЛАВА 4 БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Изучены биологические свойства МБТ, циркулирующих на территории Иркутской области: состояние жизнеспособности и лекарственная устойчивость. Сведения о жизнеспособности и лекарственной устойчивости возбудителя были получены из регистрационных журналов лабораторного отделения ИОКТБ за период с 2003 по 2015 гг.

Жизнеспособность возбудителя была изучена на основании данных о скорости и массивности роста 5 945 культур МБТ, выросших на плотных питательных средах и выделенных из мокроты 2 193 вновь выявленных и 3 752 ранее леченных больных с туберкулезом легких и внелегочных локализаций, жителей Иркутской области. Лекарственная устойчивость возбудителя была изучена у 10 263 больных туберкулезом, в том числе от 3 299 впервые выявленных и 6 964 ранее леченных больных. Определение лекарственной устойчивости культур *M. tuberculosis* в лабораторном отделении ИОКТБ до 2011 г. проводилось только к четырем основным (Стрептомицину, Изониазиду, Рифампицину, Этамбутолу) и двум препаратам резервного ряда (Канамицину и Этионамиду). С 2012 г. ЛУ уже дополнительно определялась к циклосерину и капреомицину, а в 2014–2015 гг. появились первые сведения об устойчивости на территории возбудителя к пиразинамиду и офлоксацину.

4.1 Анализ жизнеспособности микобактерий туберкулеза на плотных питательных средах у больных туберкулезом в Иркутской области

Из регистрационных журналов лабораторного отделения ИОКТБ проведена сплошная целенаправленная выборка данных о скорости и массивности роста лекарственно-чувствительных и устойчивых культур МБТ. Выделенные культуры были получены из мокроты впервые выявленных и получавших более одного курса

противотуберкулезной терапии больных туберкулезом (далее – ранее леченные больные).

Доля пациентов, у которых была определена жизнеспособность выделенных культур МБТ в возрасте до 19 лет, составила 3,2 % (189 человек), 20–29 лет – 23,6 % (1 403 человека), 30–39 лет – 27,6 % (1 643 человека), 40–49 лет – 23,7 % (1 410 человек), 50–59 лет – 16,4 % (975 человек), 60 и более – 5,5 % (325 человек).

Из 5 945 выделенных культур 2 171 (36,5 %) росли на плотных питательных средах в течение 30 суток в количестве более 100 колоний, что говорило об их высокой степени жизнеспособности. Рост 3 021 культуры (50,8 %) наблюдался в период свыше 30 суток и количестве менее 20 колоний, свидетельствовал о низкой степени жизнеспособности возбудителя. Средняя степень жизнеспособности была определена у 753 культур (12,7 %), рост которых был отмечен в течение 30 суток в количестве более 20, но менее 100 колоний (рисунок 16).

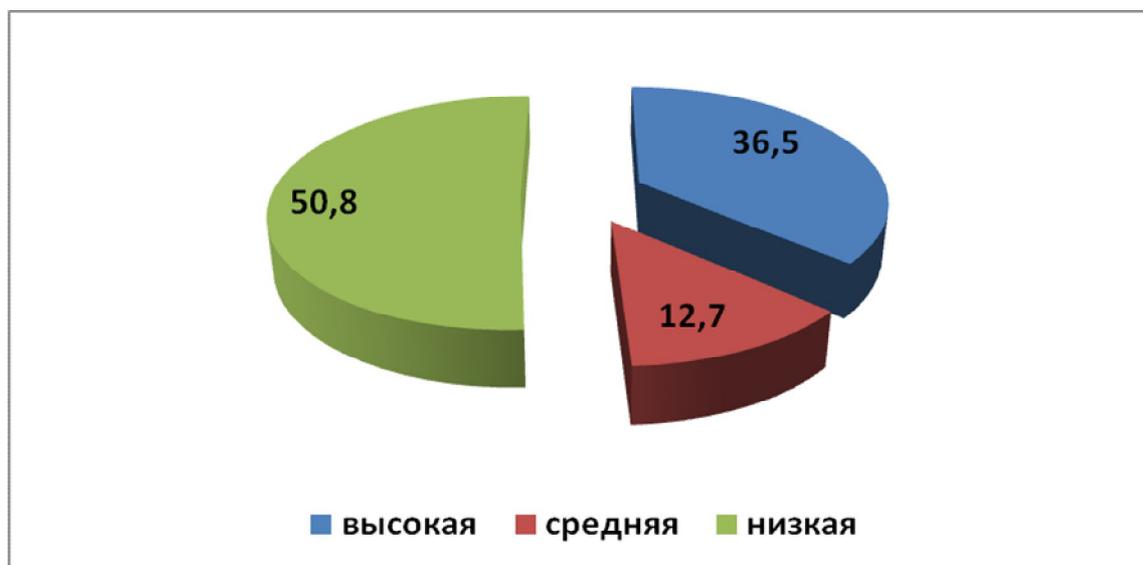


Рисунок 16 – Характеристика жизнеспособности МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области (%)

Как представлено на рисунке 16, на территории Иркутской области преобладает популяция МБТ со сниженной степенью жизнеспособности.

Однако при анализе частоты высокой, средней и низкой степени

жизнеспособности у лекарственно-устойчивых и лекарственно-чувствительных (ЛЧ) МБТ (таблица 9) оказалось, что лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя ($p < 0,05$, t -критерий = 2,1), в том числе с МЛУ ($p < 0,01$, t -критерий = 2,9), достоверно чаще ассоциируются с высокой степенью жизнеспособности, чем лекарственно-чувствительные.

Таблица 9 – Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области

Характеристика МБТ	Жизнеспособность МБТ					
	Высокая		Средняя		Низкая	
	п	%	п	%	п	%
Чувствительные, n = 1 992	688	34,5*	265	13,3	1 039	52,2
Устойчивые, n = 3 953	1 483	37,5*	488	12,4	1 982	50,1
МЛУ, n = 1 430	550	38,5**	165	11,5	715	50,0
Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, согласно t -критерию Стьюдента.						

Все 5 945 культур МБТ были разделены на штаммы, выделенные от впервые выявленных (2 193) и ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии (ПТТ) больных (3 752).

Среди 2 193 культур МБТ, выделенных от впервые выявленных больных, у 816 (37,2 %) возбудитель имел высокую, у 261 (11,9 %) – среднюю и у 1 116 (50,9 %) – низкую степень жизнеспособность при росте на плотных питательных средах (рисунок 17).

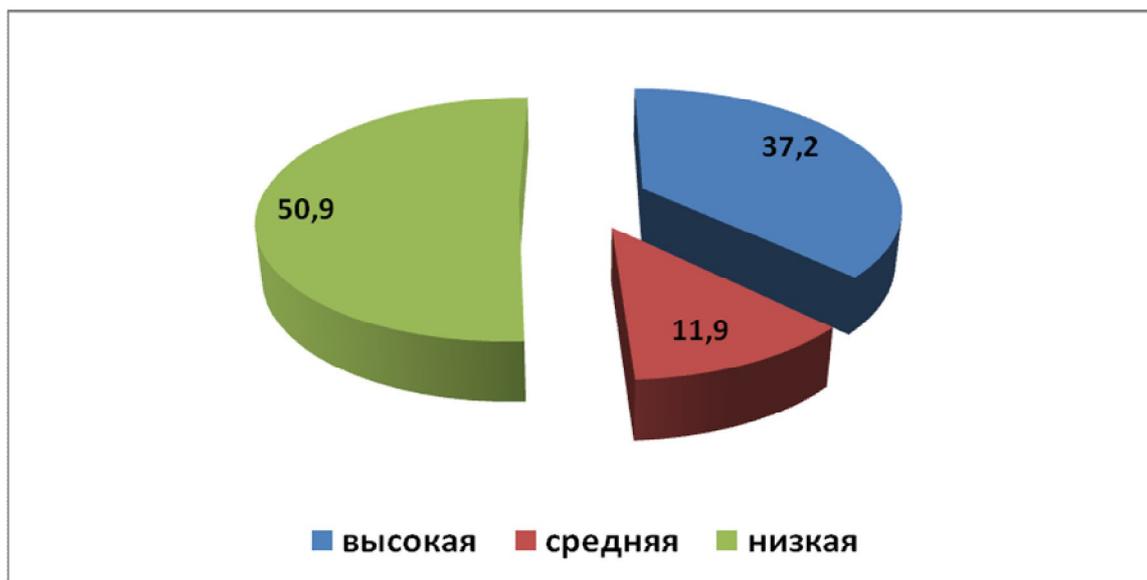


Рисунок 17 – Характеристика жизнеспособности МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области (%)

Доля штаммов с высокой, средней и низкой степенью жизнеспособности среди сохранивших чувствительность и устойчивых к противотуберкулезным препаратам культур МБТ у впервые выявленных больных представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области

Характеристика МБТ	Жизнеспособность МБТ					
	высокая		средняя		низкая	
	n	%	n	%	n	%
Чувствительные, n = 918	330	35,9	111	12,1	477	52,0
Устойчивые, n = 1275	486	38,2	150	11,8	639	50,1
МЛУ, n = 340	134	39,4	40	11,8	166	48,8
Примечание: *p > 0,05, согласно t-критерию Стьюдента						

Как представлено в таблице, доля культур, обладающих высокой степенью жизнеспособности, оказалась несколько выше среди ЛУ, в том числе МЛУ культур МБТ, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями.

При рассмотрении возможной степени влияния жизнеспособности возбудителя на распространенность процесса в легочной ткани все выделенные от впервые выявленных больных культуры МБТ были разделены на группы в зависимости от той клинической формы, какую эти штаммы вызвали в организме пациента.

Таблица 11 – Жизнеспособность МБТ, выделенных от впервые выявленных больных при разных клинических формах туберкулеза

Клиническая форма	Жизнеспособность МБТ					
	высокая		средняя		низкая	
	n	%	n	%	n	%
Очаговая, n = 81	19	22,2*	12	14,8	50	63,0
Инфильтративная, n = 1 446	530	36,6*	172	11,9	744	51,5
Фиброзно-кавернозная, n = 253	116	45,8*	28	11,1	109	43,1
Казеозная пневмония, n = 15	5	33,3	2	13,3	8	53,4
Диссеминированная, n = 381	136	35,7**	38	10,0	207	54,3
ТВГЛУ, n = 17	9	53,0**	4	23,5	4	23,5
Примечание: *p < 0,01; **p < 0,05, согласно t-критерию Стьюдента.						

Как видно из таблицы 11, достоверно чаще МБТ с высокой жизнеспособностью высевались у пациентов с ТВГЛУ. Все пациенты из этой группы имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию (4Б и 4В стадии), но при этом не получали антиретровирусную терапию. У 15 из 17 пациентов манифестация туберкулеза протекала остро под маской пневмоний, по поводу которой они получали антибактериальную терапию в стационарах общей лечебной сети (ОЛС). Можно предположить, что штаммы МБТ с высокой степенью жизнеспособности являются наиболее агрессивными для группы иммунокомпрометированных пациентов. При сравнении жизнеспособности МБТ при различных клинических

формах туберкулеза оказалось, что высокая степень жизнеспособности возбудителя достоверно чаще встречается при инфильтративном ($p < 0,01$, t -критерий = 3,0), фиброзно-кавернозном ($p < 0,01$, t -критерий = 4,2), диссеминированном ($p < 0,05$, t -критерий = 2,6) и ТВГЛУ ($p < 0,05$, t -критерий = 2,4), чем при очаговом туберкулезе легких. При сравнении инфильтративного туберкулеза с другими клиническими формами были получены статистически значимые различия между инфильтративной и фиброзно-кавернозной формой ($p < 0,05$, t -критерий = 2,7), при которой степень жизнеспособности возбудителя оказалась одной из самых высоких. Таким образом, можно предположить, что низкая степень жизнеспособности возбудителя при первичном развитии заболевания в организме пациента повышает вероятность протекания инфекционного процесса по продуктивному типу, в то время как высокая может способствовать формированию хронических форм туберкулеза.

Среди 3 752 культур МБТ, выделенных от ранее леченных больных, у 1 355 (36,1 %) возбудитель имел высокую, у 492 (13,1 %) – среднюю и у 1 905 (50,8 %) – низкую степень жизнеспособности при росте на плотных питательных средах (рисунок 18).

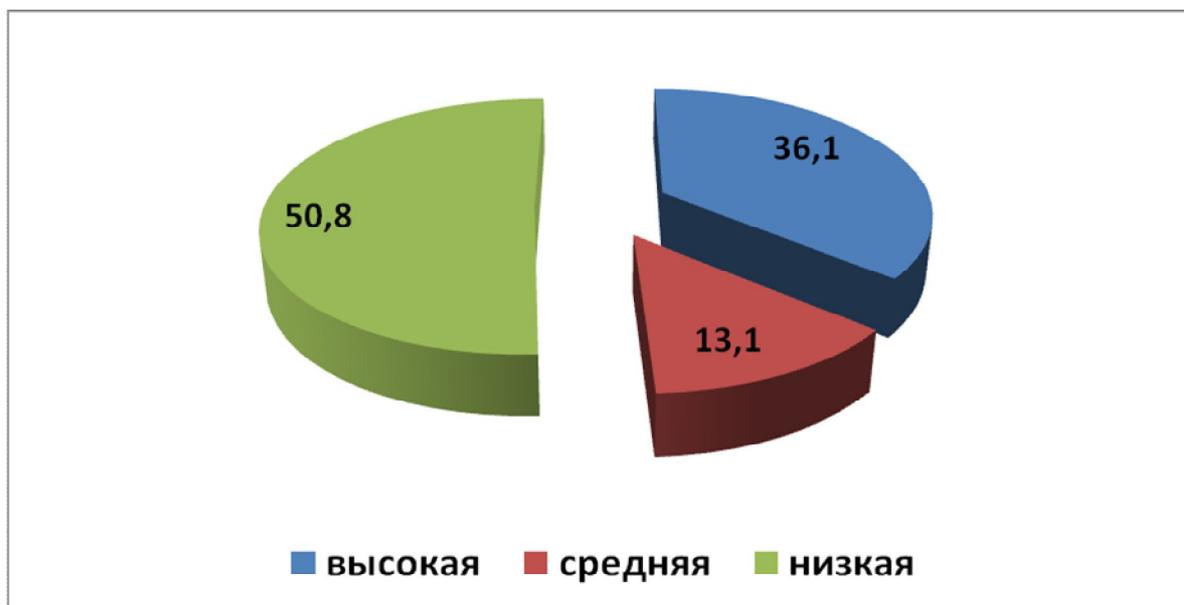


Рисунок 18 – Характеристика жизнеспособности МБТ, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области (%)

Доля штаммов с высокой, средней и низкой степенью жизнеспособности среди сохранивших чувствительность и устойчивых к противотуберкулезным препаратам культур МБТ у ранее леченных больных представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области

Характеристика МБТ	Жизнеспособность МБТ					
	высокая		средняя		низкая	
	n	%	n	%	n	%
Чувствительные, n = 1 074	358	33,3*	154	14,3	562	52,4
Устойчивые, n = 2 678	997	37,2*	338	12,6	1343	50,2
МЛУ, n = 1 090	416	38,1*	125	11,5	549	50,4
Примечание: *p < 0,05, согласно t-критерию Стьюдента.						

Как представлено в таблице 12, выделенные от ранее леченных больных лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя ($p < 0,05$, t-критерий = 2,3), в том числе МЛУ ($p < 0,05$, t-критерий = 2,3), достоверно чаще имели высокую степень жизнеспособности, чем ЛЧ культуры. Данный факт является свидетельством взаимосвязи ЛУ МБТ с высокой степенью жизнеспособности возбудителя.

Степень жизнеспособности МБТ при разных клинических формах туберкулеза у ранее леченных больных представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Жизнеспособность МБТ, выделенных от ранее леченных больных, при разных клинических формах туберкулеза

Клиническая форма	Жизнеспособность МБТ					
	высокая		средняя		низкая	
	n	%	n	%	n	%
Очаговая, n = 89	18	20,2*	8	9,0	63	70,8
Инфильтративная, n = 1 858	621	33,4*	242	13,0	995	53,6
Фиброзно-кавернозная, n = 1 285	542	42,2*	158	12,3	585	45,5

Продолжение таблицы 13

Клиническая форма	Жизнеспособность МБТ					
	высокая		средняя		низкая	
	п	%	п	%	п	%
Казеозная пневмония, n = 24	9	37,5	2	8,3	13	54,2
Диссеминированная, n = 475	163	34,3*	80	16,9	232	48,8
ТВГЛУ, n = 21	2	9,5*	5	23,8	14	66,7
Примечание: *p < 0,01, согласно t-критерию Стьюдента.						

Как показано в таблице 13, среди ранее леченных пациентов наиболее часто МБТ с высокой жизнеспособностью выделялись от больных с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза и казеозной пневмонией. В отличие от впервые выявленных больных, при ТВГЛУ доля высоко-жизнеспособных МБТ оказалась самой низкой. У ранее леченных больных достоверно чаще высокая степень жизнеспособности возбудителя встречалась при инфильтративном ($p < 0,01$, t-критерий = 3,0), диссеминированном ($p < 0,01$, t-критерий = 2,9), и особенно – при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, чем при очаговых формах. Статистические различия были также получены при сравнении инфильтративной формы туберкулеза с фиброзно-кавернозной ($p < 0,01$, t-критерий = 4,9) и ТВГЛУ ($p < 0,01$, t-критерий = 3,7). В первом случае достоверно чаще высокая степень жизнеспособности возбудителя ассоциировалась с ФКТ легких, во втором, напротив, с инфильтративным процессом. Несмотря на то, что степень жизнеспособности МБТ при казеозной пневмонии по сравнению с другими формами была тоже достаточно высокой, но статистически значимых отличий получено не было, что, вероятно, было связано с ограниченным числом наблюдений.

Проведение сравнительного анализа жизнеспособности возбудителя при разных клинических формах у впервые выявленных и ранее леченных больных показало, что чаще высокожизнеспособные культуры возбудителя выделяли при инфильтративном туберкулезе ($p < 0,05$, t-критерий = 2,0) и ТВГЛУ ($p < 0,01$, t-критерий = 3,2) у впервые выявленных, чем у ранее получавших курсы

противотуберкулезной терапии больных, что, вероятно, могло быть связано с неоднократными курсами химиотерапии в группе ранее леченных пациентов.

Таким образом, имеется тесная взаимосвязь таких биологических свойств возбудителя, как жизнеспособность и ЛУ, что особенно хорошо прослеживается у больных, ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии. Высокая степень жизнеспособности возбудителя снижает вероятность протекания туберкулезного воспаления по продуктивному типу и увеличивает риск формирования хронической формы туберкулеза легких.

4.2 Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом в Иркутской области

Аналогично изучению жизнеспособности МБТ, на территории Иркутской области была изучена лекарственная устойчивость возбудителя у 3 299 впервые выявленных больных за период с 2004 по 2015 гг.

На рисунке 19 представлен спектр ЛУ у всех впервые выявленных больных за двенадцатилетний период.

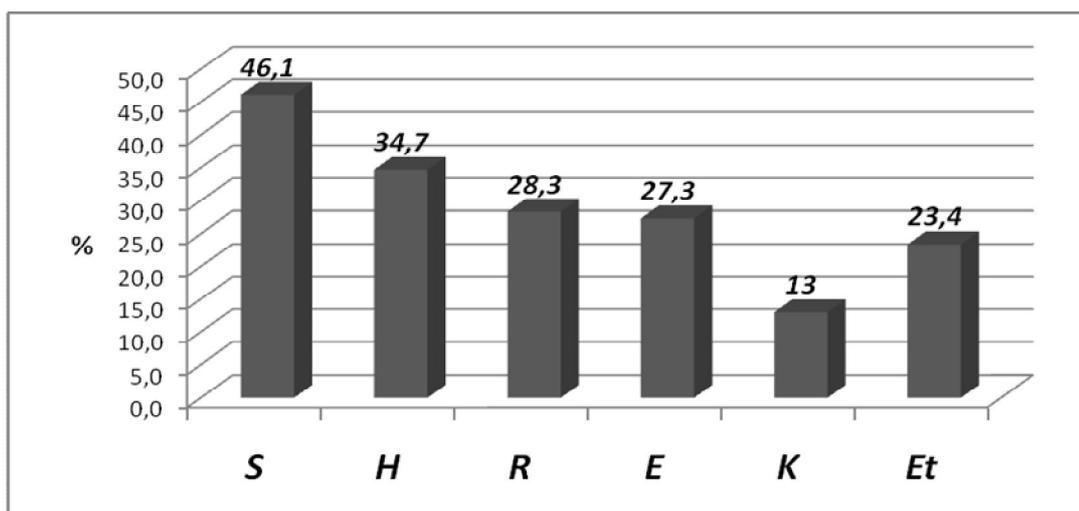


Рисунок 19 – Лекарственная устойчивость МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных пациентов, жителей Иркутской области (2004–2015 гг. в целом)

Как показано на рисунке 19, максимально высокий уровень ЛУ суммарно за все годы наблюдения среди впервые выявленных больных регистрировался к стрептомицину (S). На втором месте по частоте встречалась устойчивость к изониазиду (H). Практически одинаково часто встречалась ЛУ к рифампицину (R) и этамбутолу (E). Менее чем у четверти впервые выявленных больных возбудитель был устойчив к этионамиду (Et). Самый минимальный уровень лекарственной устойчивости отмечался к канамицину (K).

С 2004 по 2015 гг. прослежены изменения ЛУ к противотуберкулезным препаратам основного (стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу) и резервного ряда (этионамиду и канамицину). Динамика изменений представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Динамика ЛУ МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом жителей Иркутской области в 2004–2015 гг.

Год	Число обследованных, n	S**		H**		R**		E		Et		K	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2004	339	146	43,1	35	10,3	80	23,6	162	47,8	94	27,7	60	17,7
2005	256	105	41,0	50	19,5	41	16,0	30	11,7	56	21,9	41	16,0
2006	249	100	41,2	35	14,0	33	13,3	33	13,3	42	16,9	24	9,6
2007	297	109	36,7	75	25,3	72	24,2	85	28,6	59	19,9	54	18,2
2008	241	87	36,1	58	24,1	40	16,6	69	28,6	4	1,7	12	5,0
2009	236	104	44,1	73	30,9	55	23,3	55	23,3	6	2,5	13	5,5
2010	335	168	50,2	141	42,1	92	27,5	121	36,1	16	4,8	44	13,1
2011	240	127	52,9	99	41,3	81	33,8	61	25,4	29	12,1	40	16,7
2012	280	143	51,1	146	52,0	105	37,5	67	23,9	132	47,1	40	21,5*
2013	321	162	50,5	149	46,4	117	36,4	61	19,0	123	38,3	20	7,7*
2014	327	168	51,4	171	52,3	135	41,3	96	29,4	114	34,9	46	22,4*
2015	178	101	56,7	111	62,4	83	46,6	61	34,4	97	54,5	35	27,8*
Итого	3 299	1 520	—	1 143	—	934	—	901	—	772	—	429	—

Примечания:

1. * В 2012–2015 гг. число исследований ЛУ к канамицину было ниже общего количества обследованных больных и составило в 2012 г. – 186; в 2013 г. – 264; в 2014 г. – 205; в 2015 гг. – 126.

2. **Степень достоверности и рассчитанные корреляционные связи по Spearman приведены ниже в тексте.

Как показано в таблице 14, в течение двенадцатилетнего периода выявлены умеренные тенденции роста на территории Иркутской области доли штаммов МБТ, устойчивых к стрептомицину ($T_{пр\ факт} = 2,2$; $T_{пр\ теор} = 3,6$) и рифампицину ($T_{пр\ факт} = 5,9$; $T_{пр\ теор} = 12,5$). Высокий темп роста ЛУ был отмечен к изониазиду ($T_{пр\ факт} = 22,4$; $T_{пр\ теор} = 20,8$). Однако уровень корреляционных связей, характеризующих непосредственно саму тенденцию роста, был высоким для стрептомицина ($r = 0,81$; $p = 0,0001$), рифампицина ($r = 0,88$; $p = 0,0001$) и изониазида ($r = 0,97$; $p = 0,0001$). Коэффициент корреляции показал низкую связь роста удельного веса ЛУ с течением времени к таким препаратам, как Этамбутол ($r = 0,16$; $p = 0,6$), Этионамид ($r = 0,39$; $p = 0,2$) и Канамицин ($r = 0,38$; $p = 0,22$).

С 2012 г. в лаборатории ИОКТБ начались исследования ЛУ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда – Циклосерину (Cs) и Капреомицину (Cap), динамика изменений представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, у впервые выявленных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2012–2015 гг.*

Год	CS			CAP		
	всего исследований	лекарственная устойчивость		всего исследований	лекарственная устойчивость	
		п	п		%	п
2012	214	11	5,1	209	18	8,6
2013	258	36	14,0	60	3	5,0
2014	260	43	16,5	303	34	11,2
2015	126	42	33,3	177	48	27,1
Итого	858	132	—	749	103	—

Примечание: * Степень достоверности и рассчитанные корреляционные связи по Spearman приведены ниже в тексте.

На основании данных, представленных в таблице, удалось установить

высокую степень корреляционной зависимости, характеризующую выраженную тенденцию роста резистентности с течением времени к циклосерину ($r = 0,95$; $p = 0,0001$) и капреомицину ($r = 0,82$; $p = 0,0001$).

В течение двух последних лет (2014 и 2015 гг.) проводятся исследования ЛУ года – к пипразинамиду и офлоксацину. В 2014 г. было выделено 27 из 102 культур МБТ (26,5 %), резистентных к пипразинамиду, и 6 из 29 (20,7 %), – к офлоксацину. В 2015 г. доля ЛУ к пипразинамиду и офлоксацину составила 41,8 % (18 культур из 43) и 18,6 % (33 культуры из 177) соответственно.

С 2005 по 2013 гг. в лаборатории ИОКТБ определение ЛУ к изониазиду проводилось к двум критическим концентрациям этого препарата: 1 мкг/мл и 10 мкг/мл. Заслуживает внимание следующий факт: несмотря на общую тенденцию роста с течением времени ЛУ к изониазиду на протяжении всего наблюдаемого периода, большая часть культур, устойчивых к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, сохранили чувствительность к его более высоким концентрациям – 10 мкг/мл.

Всего за девятилетний период от впервые выявленных больных было выделено 826 культур МБТ, устойчивых к изониазиду. Из общего количества культур доля штаммов, резистентных к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл, составила всего 11,6 % (96 культур) (рисунок 20).

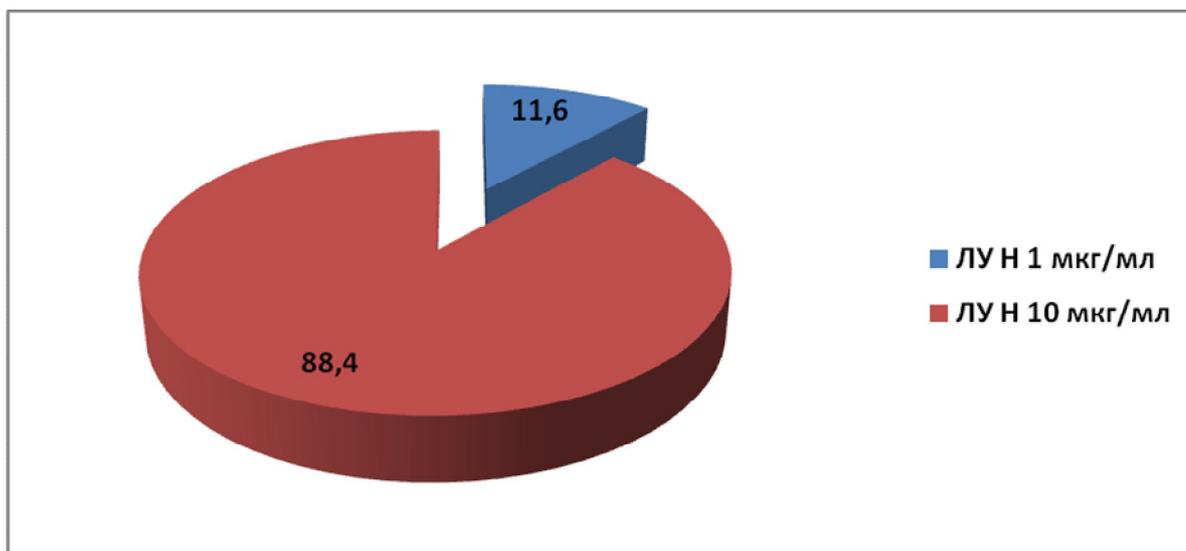


Рисунок 20 – ЛУ к изониазиду в разных критических концентрациях у впервые выявленных больных туберкулезом, жителей Иркутской области (2005–2013 гг. в целом) (%)

Для оценки изменения во времени ЛУ МБТ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл полученные фактические показатели устойчивости были выровнены методом наименьших квадратов. Динамические ряды полученных данных представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Устойчивость к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл у впервые выявленных больных на территории Иркутской области за 9 лет

Годы	ЛУ к изониазиду (общая), n	ЛУ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл		
		n	Фактические значения* %	Выровненные значения* %
2005	50	13	26,0	10,4
2006	35	2	5,7	10,5
2007	75	4	5,3	10,6
2008	58	2	3,5	10,7
2009	73	3	4,1	10,9
2010	141	11	7,8	11,0

Продолжение таблицы 16

Годы	ЛУ к изониазиду (общая), n	ЛУ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл		
		n	Фактические значения* %	Выровненные значения* %
2011	99	12	12,1	11,1
2012	146	33	22,6	11,2
2013	149	16	10,7	11,4
Итого	826	96	—	—

Примечание: * $r = 0,2$; $p = 0,6$, согласно С. Spearman.

Как представлено в таблице 16, на протяжении всего рассматриваемого периода доля культур, устойчивых к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл, была различной. Самое большое количество культур МБТ, устойчивых к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл, было выделено в 2005 и 2012 гг., что составило более 20 % от общего количества тестов на лекарственную чувствительность среди впервые выявленных больных. В 2011 и 2013 гг. доля штаммов, устойчивых к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл, была немногим более 10 %, в остальные годы – не превышала 3,5–7,8 %. Разброс фактических значений ЛУ внутри динамического ряда затруднял анализ, поэтому рассчитанные значения были выровнены методом наименьших квадратов. Низкий уровень корреляционной связи между рассматриваемыми рядами данных, а также рассчитанные дополнительно показатели фактического и теоретического темпа прироста ($T_{пр\ факт} = -10,5$; $T_{пр\ теор} = 1,14$), подтвердили отсутствие роста ЛУ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл на протяжении девятилетнего периода.

Структура ЛУ у впервые выявленных больных туберкулезом в течение двенадцатилетнего периода претерпела значительные изменения. Рассчитанные фактические и выровненные методом наименьших квадратов значения представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Структура ЛУ у впервые выявленных больных на территории Иркутской области за 12 лет

Годы	ЛУ, n	Монорезистентность			Полирезистентность		
		n	Фактические значения %	Выровненные значения %	n	Фактические значения* %	Выровненные значения* %
2004	243	75	30,9	38,2	165	69,1	61,8
2005	135	49	36,3	35,8	86	63,7	64,2
2006	117	49	41,9	33,4	68	58,1	66,6
2007	158	38	24,1	31,0	120	75,9	69,0
2008	116	32	27,6	28,6	84	72,4	71,4
2009	132	47	35,6	26,2	85	64,4	73,8
2010	223	68	30,5	23,8	155	69,5	76,2
2011	151	30	19,9	21,4	121	80,1	78,6
2012	209	40	14,3	19,0	169	85,7	81,0
2013	224	45	14,0	16,6	179	86,0	83,4
2014	230	38	11,6	14,2	192	88,4	85,8
2015	156	21	13,5	11,8	135	86,5	88,2
Итого	2 094	532	—	—	1 559	—	—

Примечание: * $r = 0,92$; $p = 0,000028$, согласно С. Spearman.

Как видно из таблицы 17, в структуре ЛУ у впервые выявленных больных с 2004 по 2015 гг. произошло снижение доли культур МБТ, устойчивых к одному противотуберкулезному препарату ($r = 0,87$; $p = 0,00026$). Одновременно, к 2015 году, отмечен статистически значимый прирост полирезистентных форм возбудителя в 1,3 раза, что подтверждает высокий уровень корреляционной связи между динамическими рядами данных, а также рассчитанные дополнительно показатели фактического и теоретического темпа прироста ($T_{\text{пр факт}} = 2,72$; $T_{\text{пр теор.}} = 3,43$).

Последующий анализ связан с качественными изменениями структуры ЛУ туберкулеза, к которым следует отнести рост доли МЛУ, что значительно снижает эффективность лечения впервые выявленных больных. На рисунке 21

представлены изменения, характеризующие картину роста МЛУ среди впервые выявленных больных.

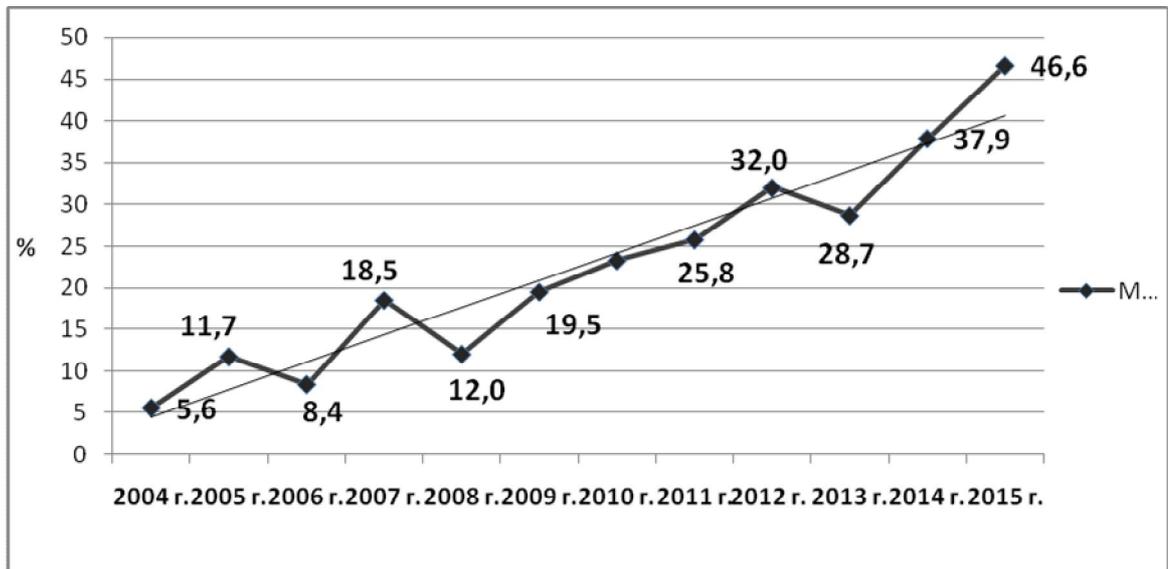


Рисунок 21 – Динамика МЛУ у впервые выявленных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2004–2015 гг.

Рисунок 21 наглядно отображает изменения МЛУ в течение двенадцатилетнего периода у впервые выявленных больных.

В таблице 18 представлены абсолютные, а также рассчитанные фактические и выровненные методом абсолютных квадратов значения МЛУ у впервые выявленных больных (в динамике за двенадцать лет). Расчет доли МЛУ был произведен от общего количества тестов на ЛЧ среди впервые выявленных больных.

Таблица 18 – Множественная лекарственная устойчивость (HR и HRSE) у впервые выявленных больных туберкулезом

Год	Впервые выявленные, n	Устойчивость к сочетанию HR			Устойчивость к сочетанию HRSE		
		n	Фактические значения* %	Выровненные значения* %	n	Фактические значения** %	Выровненные значения** %
2004	339	35	5,6	4,4	15	4,4	3,4
2005	256	50	11,7	7,7	13	5,1	4,8
2006	249	35	8,4	11	14	5,6	6,2
2007	297	75	18,5	14,3	31	10,4	7,6
2008	241	58	12	17,6	17	7,1	9
2009	236	73	19,5	20,9	25	10,6	10,4
2010	335	141	23,3	24,1	37	11,1	11,8
2011	240	99	25,8	27,4	28	11,7	13,3
2012	280	146	32	30,7	42	15,0	14,7
2013	321	149	28,7	34	29	9,0	16,1
2014	327	171	37,9	37,3	73	22,3	17,5
2015	178	111	46,6	40,6	38	21,4	18,9
Итого	3 299	1 043	—	—	362	—	—

Примечание: *r = 0,98; p = 0,0001; ** r = 0,87; p = 0,0002, согласно С. Spearman.

К 2015 г. среди впервые выявленных больных наблюдался статистически значимый рост МЛУ. С 2004 по 2015 гг. доля культур МБТ с МЛУ, выделенных от впервые выявленных больных, увеличилась в 8,3 раза, что особенно наглядно отражают рассчитанные показатели темпов роста (Тпр факт = 24,3; Тпр теор = 27,5). Наблюдаемый одновременно в 4,9 раза рост ЛУ к сочетанию стрептомицина, изониазида, рифампицина и этамбутола также оказался статистически значимым, хотя темп прироста и был чуть ниже темпа прироста МЛУ (Тпр факт = 16,6; Тпр теор = 20,1).

В последние два года, в связи с расширением возможностей лабораторной службы и определением ЛУ к офлоксацину, были получены данные о ШЛУ. В 2014 г. она была выявлена у 3 из 29, а в 2015 г. – у 11 из 177 обследованных

пациентов, что составило 6,7 и 6,2 % соответственно.

4.3 Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом в Иркутской области

За период с 2004 по 2015 гг. была изучена лекарственная устойчивость возбудителя у 6 964 ранее леченных больных.

На рисунке 22 представлен спектр ЛУ у ранее леченных больных за двенадцатилетний период.

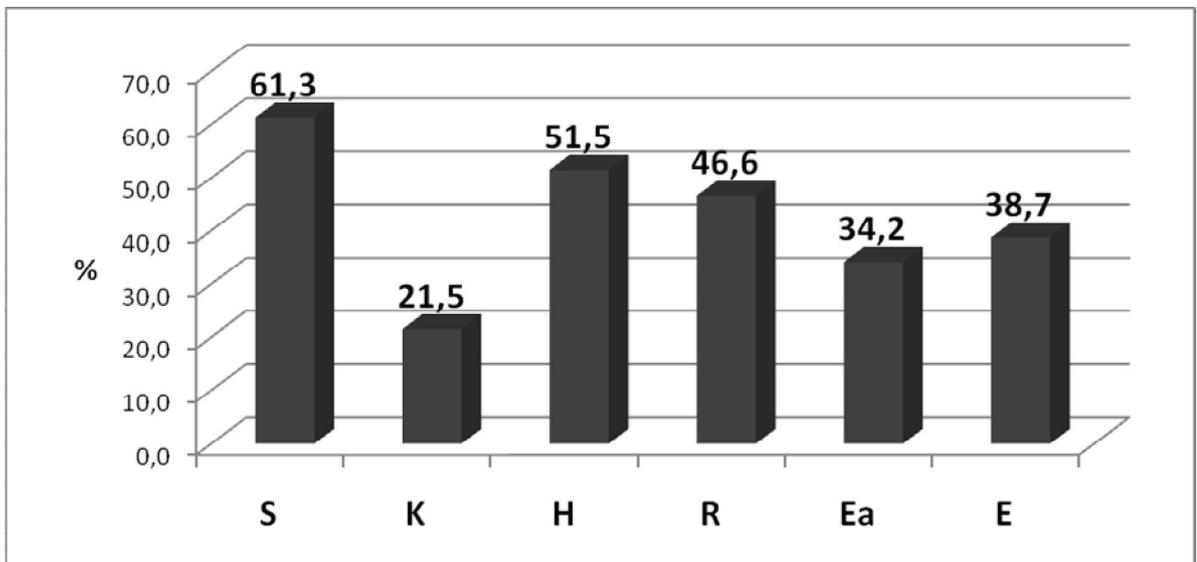


Рисунок 22 – Лекарственная устойчивость МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у ранее леченных больных, жителей Иркутской области (2004–2015 гг. в целом)

Как показано на рисунке 22, среди ранее леченных больных самый высокий уровень ЛУ суммарно за все годы наблюдения регистрировался к стрептомицину. На втором и третьем месте встречалась устойчивость к H и R, несколько реже выявленный возбудитель был устойчив к этамбутолу. Более трети пациентов имели ЛУ к этионамиду. Самый минимальный уровень лекарственной устойчивости отмечался к канамицину.

С 2004 по 2015 гг. прослежены изменения ЛУ у ранее леченных больных к противотуберкулезным препаратам основного (стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу) и резервного ряда (этионамиду и канамицину). Динамика изменений представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика ЛУ МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2004–2015 гг.

Год	Число обследованных, n	S**		H**		R**		E		Et		K	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2004	414	212	51,2	60	14,5	141	34,1	153	37,0	131	31,6	94	22,7
2005	525	303	57,7	167	31,8	211	40,2	144	27,4	168	32,0	108	20,6
2006	442	263	59,5	157	35,5	161	36,4	112	25,3	126	28,5	106	24,0
2007	511	271	53,0	185	36,2	200	39,1	197	38,6	129	25,2	120	23,5
2008	404	199	49,3	153	37,9	143	35,4	142	35,1	37	9,2	33	8,2
2009	355	205	57,7	166	46,8	147	41,4	147	41,4	23	6,5	45	12,7
2010	669	449	67,1	399	59,6	315	47,1	325	48,6	33	4,9	142	21,2
2011	423	266	62,9	186	44,0	207	48,9	175	41,4	93	22,0	88	20,8
2012	536	354	66,0	341	63,6	273	50,9	195	36,4	309	57,7	69	12,9
2013	527	357	67,7	335	63,6	229	43,5	197	37,4	268	50,9	76	16,7*
2014	1 180	759	64,3	760	64,6	664	56,3	485	41,1	532	47,0	242	29,8*
2015	978	630	64,4	674	68,9	553	56,5	423	43,4	508	53,2	198	33,4*
Итого	6 964	4 268	—	3 583	—	3 244	—	2 695	—	2 357	—	1 321	—

Примечания:

1. * В 2012–2015 гг. число исследований ЛУ к канамицину было ниже общего количества обследованных больных и составило в 2013 г. – 456; в 2014 г. – 811; в 2015 гг. – 593.

2. ** Степень достоверности и рассчитанные корреляционные связи по Spearman приведены ниже в тексте.

По представленным в таблице 19 данным в течение двенадцатилетнего периода выявлены умеренные тенденции роста на территории Иркутской области доли штаммов МБТ, устойчивых к стрептомицину (Тпр факт = 3,2; Тпр теор = 2,3) и рифампицину (Тпр факт = 5,1 Тпр теор = 4,8). Высокий темп роста ЛУ был отмечен к изониазиду (Тпр факт = 20,3; Тпр теор = 12,3). Уровень корреляционных связей, характеризующих тенденцию роста, был высоким для всех трех препаратов: стрептомицина ($r = 0,74$; $p = 0,006$), рифампицина ($r = 0,89$; $p = 0,00008$) и изониазида ($r = 0,98$; $p = 0,0001$). Коэффициент корреляции показал низкую связь роста удельного веса ЛУ с течением времени к таким препаратам, как Этамбутол ($r = 0,16$; $p = 0,6$), Этионамид ($r = 0,39$; $p = 0,2$) и Канамицин ($r = 0,38$; $p = 0,22$).

С 2012 г. в лаборатории ИОКТБ начались исследования ЛУ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда Циклосерину и Капреомицину, динамика изменений представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Динамика ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2012–2015 гг.*

Год	CS			CAP		
	всего исследований	лекарственная устойчивость		всего исследований	лекарственная устойчивость	
	п	п	%	п	п	%
2012	455	54	12,1	439	58	13,2
2013	468	85	18,5	111	4	3,6
2014	969	285	29,4	1 125	232	20,6
2015	596	197	33,1	941	212	22,5
Итого	2 488	620	—	2 616	506	—
Примечание: * Степень достоверности и рассчитанные корреляционные связи по Spearman приведены ниже в тексте.						

На основании данных, представленных в таблице 20, получена высокая

степень корреляционной зависимости, характеризующая выраженную тенденцию роста резистентности с течением времени к циклосерину ($r = 0,98$; $p = 0,00001$) и капреомицину ($r = 0,68$; $p = 0,005$).

В течение двух последних лет (2014 и 2015 гг.) проводятся исследования ЛУ к пиразинамиду и офлоксацину. В 2014 году было выделено 125 из 294 культур МБТ (42,5 %), резистентных к пиразинамиду, и 49 из 191 (25,7 %) – к офлоксацину. В 2015 г. доля ЛУ к пиразинамиду и офлоксацину составила 48,1 % (125 культур из 316) и 24,4 % (233 культуры из 953) соответственно.

Определение ЛУ к изониазиду с 2005 по 2013 гг. проводилось к двум критическим концентрациям препарата – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл. Как и у впервые выявленных больных, большая часть культур, устойчивых к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, сохранили чувствительность к его более высоким концентрациям – 10 мкг/мл.

Всего за указанный период от ранее леченных больных было выделено 2 089 культур МБТ, устойчивых к изониазиду. Из общего количества доля штаммов, резистентных к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл, составила 19,3 % (404 культуры) (рисунок 23).

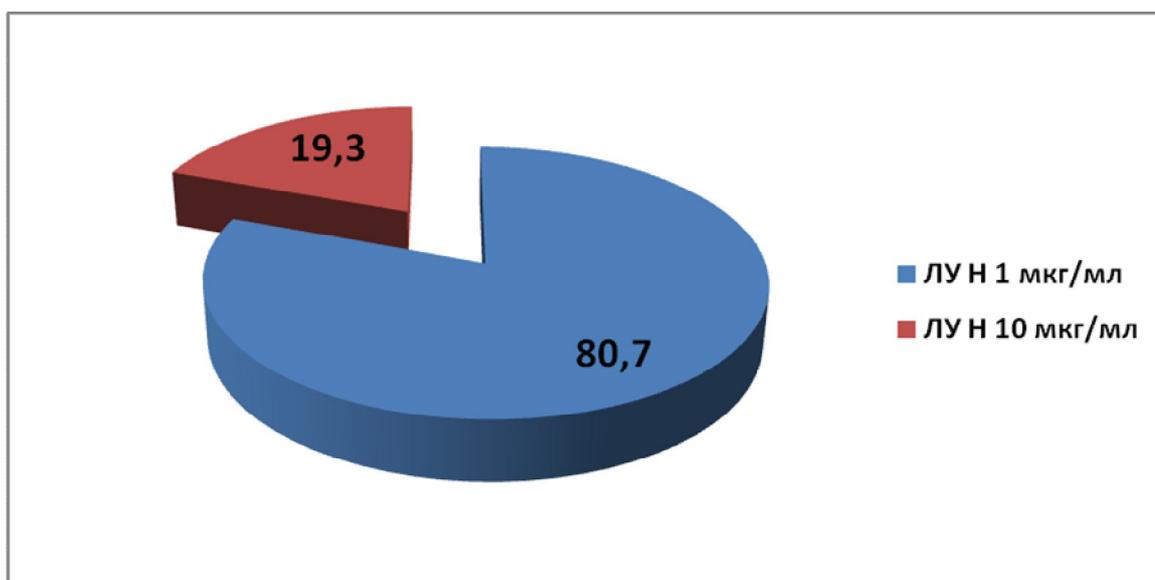


Рисунок 23 – ЛУ к изониазиду в разных критических концентрациях у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области (2005–2013 гг. в целом) (%)

Изменения ЛУ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл по годам у ранее леченных больных представлены в таблице 21 фактическими и выровненными методом наименьших квадратов рядами данных.

Таблица 21 – Устойчивость к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл у ранее леченных больных на территории Иркутской области за 9 лет

Год	ЛУ к изониазиду (общая), n	ЛУ к низким и средним концентрациям изониазида		
		n	фактические значения* %	выровненные значения* %
2005	167	46	27,5	18,7
2006	157	33	21,0	18,8
2007	185	26	14,1	19,0
2008	153	18	11,8	19,1
2009	166	34	20,5	19,2
2010	399	55	13,8	19,4
2011	186	31	16,7	19,5

Продолжение таблицы 21

Год	ЛУ к изониазиду (общая), n	ЛУ к низким и средним концентрациям изониазида		
		n	фактические значения* %	выровненные значения* %
2012	341	57	16,7	19,6
2013	335	104	31,0	19,8
Итого	2 089	404	—	—

Примечание: * $r = 0,01$; $p = 0,98$, согласно С. Spearman.

Как видно из таблицы 21, доля культур МБТ, выделенных от ранее леченных больных и устойчивых к изониазиду в критической концентрации 10 мкг/мл, в течение рассматриваемого нами периода, изменялась волнообразно. Самые высокие значения были получены в 2013 г., самые низкие – в 2008 г. Низкий уровень связи с течением времени динамических рядов фактических и выровненных значений и рассчитанные темпы роста ($T_{пр\ факт} = 1,5$; $T_{пр\ теор} = 0,72$), как и у впервые выявленных больных, говорили об отсутствии тенденции нарастания ЛУ к изониазиду в критической концентрации 10 мкг/мл.

Структура ЛУ у ранее леченных больных туберкулезом с 2004 по 2015 гг. претерпела значительные изменения. Рассчитанные фактические и выровненные методом наименьших квадратов значения представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Структура ЛУ у ранее леченных больных туберкулезом на территории Иркутской области за 12 лет

Год	ЛУ, n	Монорезистентность			Полирезистентность		
		n	фактические значения, %	выровненные значения, %	n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	291	72	24,7	24,4	219	75,3	75,6
2005	374	87	23,3	23,1	287	76,7	76,9
2006	307	69	22,4	21,8	238	77,6	78,2

Продолжение таблицы 22

Год	ЛУ, n	Монорезистентность			Полирезистентность		
		n	фактические значения, %	выровненные значения, %	n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2007	330	47	14,2	20,4	283	85,8	79,6
2008	258	54	20,9	19,1	204	79,1	80,9
2009	249	52	20,9	17,8	197	79,1	82,2
2010	534	99	18,5	16,4	435	81,5	83,6
2011	335	53	15,8	15,1	282	84,2	84,9
2012	462	70	15,1	13,8	392	84,9	86,2
2013	444	49	9,3	9,8	395	90,7	87,6
2014	950	98	8,3	11,1	852	91,7	88,9
2015	838	99	11,8	10,8	739	88,2	90,2
Итого	5 372	849	—	—	4 523	—	—

Примечание: * $r = 0,92$; $p = 0,000028$, согласно С. Spearman.

Как показано в таблице 22, на протяжении рассматриваемого нами периода произошло снижение доли культур МБТ, выделенных от ранее леченных больных, устойчивых к одному противотуберкулезному препарату ($r = 0,89$; $p = 0,0001$). Одновременно, к 2015 г. отмечен статистически значимый прирост полирезистентных форм возбудителя в 1,2 раза, что подтверждает высокий уровень корреляционной связи между динамическими рядами данных, а также рассчитанные дополнительно показатели фактического и теоретического темпа прироста ($T_{\text{факт}} = 1,5$; $T_{\text{теор}} = 1,7$).

Произошедшие к 2015 г. в структуре ЛУ туберкулеза качественные изменения, выражались в росте доли МЛУ и её сочетаний среди культур МБТ, выделенных от ранее леченных больных. На рисунке 24 представлены изменения, отражающие рост МЛУ среди ранее леченных больных.

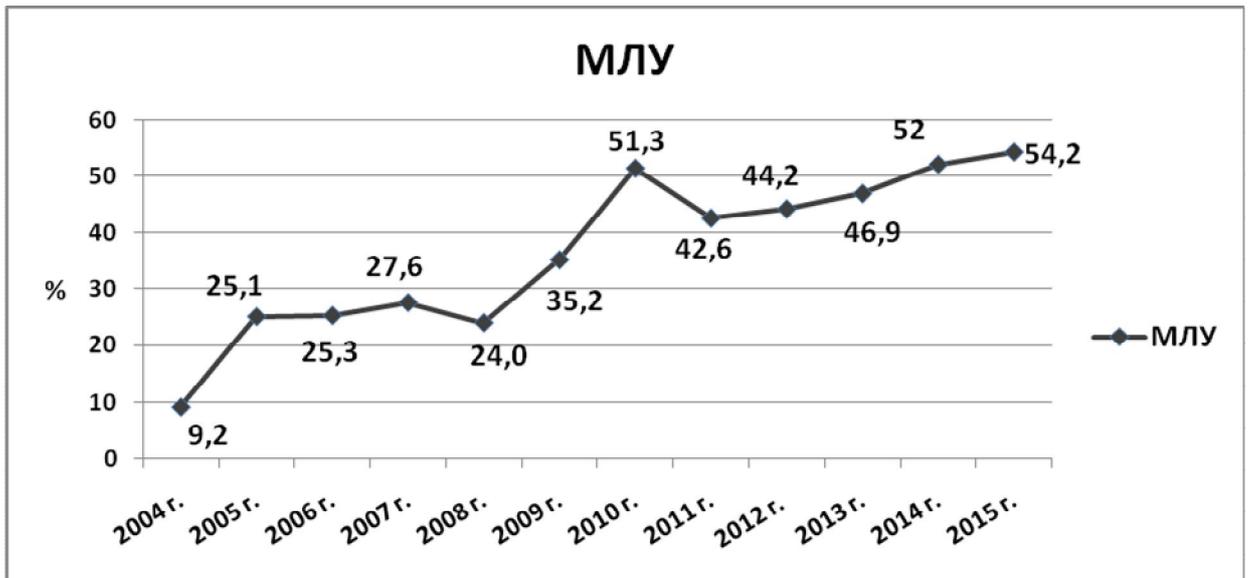


Рисунок 24 – Динамика МЛУ у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2004–2015 гг.

Представленный на рисунке 24 график наглядно демонстрирует изменения МЛУ с течением времени у ранее леченных больных.

В таблице 23 представлены динамические ряды данных МЛУ за двенадцатилетний период. Как и у впервые выявленных больных, расчет доли МЛУ был произведен от общего количества тестов на ЛЧ среди ранее леченных больных.

Таблица 23 – Множественная лекарственная устойчивость (HR и HRSE) у ранее леченных больных туберкулезом

Год	Ранее леченные, n	Устойчивость к сочетанию HR			Устойчивость к сочетанию HRSE		
		n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	фактические значения**, %	выровненные значения**, %
2004	414	38	9,2	16,4	32	7,7	10,3
2005	525	132	25,1	20,1	66	12,6	12,4
2006	442	114	25,3	23,7	68	15,4	14,4
2007	511	141	27,6	27,3	92	18	16,5

Продолжение таблицы 23

Год	Ранее леченные, п	Устойчивость к сочетанию HR			Устойчивость к сочетанию HRSE		
		п	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	п	фактические значения**, %	выровненные значения**, %
2008	404	97	24,0	31,0	61	15,1	18,6
2009	355	125	35,2	34,6	81	22,8	20,6
2010	669	343	51,3	38,3	192	28,7	22,7
2011	423	180	42,6	41,9	108	25,5	24,8
2012	536	237	44,2	45,6	127	23,7	26,9
2013	527	247	46,9	49,2	131	24,9	28,9
2014	1180	613	52,0	52,9	387	32,9	31,0
2015	978	530	54,2	56,5	322	32,9	33,1
итого	6 964	2 797	—	—	1 667	—	—

Примечание: * $r = 0,98$; $p = 0,0001$; ** $r = 0,87$; $p = 0,0002$, согласно С.Spearman.

К 2015 г. среди ранее леченных больных наблюдался статистически значимый рост МЛУ. С 2004 по 2015 гг. доля культур МБТ с МЛУ, выделенных от ранее леченных больных, увеличилась в 5,9 раза, что особенно наглядно отражают рассчитанные показатели темпов роста ($T_{\text{пр факт}} = 21,6$; $T_{\text{пр теор}} = 13,6$). Наблюдаемый одновременно в 4,3 раза рост ЛУ к сочетанию стрептомицина, изониазида, рифампицина и этамбутола также оказался статистически значимым, хотя темп прироста и оказался чуть ниже темпа прироста МЛУ ($T_{\text{пр факт}} = 15,1$; $T_{\text{пр теор}} = 12,7$).

В последние два года, в связи с определением ЛУ к офлоксацину, были получены данные о ШЛУ. В 2014 г. она была выявлена у 13 из 191, а в 2015 г. – у 84 из 953 обследованных пациентов, что составило 6,8 и 8,8 % соответственно.

Таким образом, на территории Иркутской области с 2004 по 2015 гг. произошло изменение биологических свойств возбудителя туберкулеза, как среди впервые выявленных, так и среди ранее леченных больных.

Среди впервые выявленных больных отмечен достоверный рост ЛУ к

отдельным ПТП: к Стрептомицину – в 1,3 раза, Рифампицину – в 2 раза, Изониазиду – в 6,1 раза. С 2012 по 2015 гг. статистически значимо выросла устойчивость к препаратам группы резерва: циклосерину и капреомицину в 6,5 и 3,2 раза соответственно. Однако при значительном росте доли резистентных к изониазиду штаммов МБТ не произошло достоверно значимого прироста устойчивости к этому препарату в критической концентрации 10 мкг/мл. Изменения структуры ЛУ, что выражались в статистически значимом росте доли полирезистентных форм МБТ в 1,5 раза. Качественные изменения структуры полирезистентного туберкулеза связаны со значимым ростом МЛУ и её сочетания в виде изониазида, рифампицина, стрептомицина и этамбутола в 8,3 и 4,9 раза соответственно.

Среди ранее леченных больных с 2004 по 2015 гг. также отмечен рост ЛУ к отдельным ПТП, который происходил более медленными темпами, чем у впервые выявленных больных: к стрептомицину произошел в 1,3 раза, к рифампицину – в 1,7 раза, к изониазиду – в 4,8 раза. С 2012 по 2015 гг. произошло нарастание резистентности к циклосерину и капреомицину в 2,7 и 1,7 раза соответственно. Не произошло достоверного прироста устойчивости к изониазиду в критической концентрации 10 мкг/мл. Структура ЛУ менялась в сторону снижения доли монорезистентных и одновременного роста в 1,2 раза полирезистентных форм туберкулеза. Качественные изменения выражались в достоверном росте МЛУ и её сочетании в виде изониазида, рифампицина, стрептомицина и этамбутола в 5,9 и 4,3 раза соответственно.

Сложившаяся в целом на территории Иркутской области крайне неблагоприятная ситуация, связанная с выраженным многолетним ростом резистентности к ряду отдельных ПТП, и особенно МЛУ, требует изучения этого феномена на отдельных ее территориях с целью выявления причин роста и разработки мероприятий по ограничению резервуара МЛУ туберкулеза.

Определение устойчивости к изониазиду в разных критических концентрациях (1 и 10 мкг/мл) позволяет использовать парентеральные пути введения этого препарата в режимах лечения пациентов с МЛУ, при условии

резистентности возбудителя к его малым концентрациям (1 мкг/мл).

4.4 Лекарственная устойчивость у больных туберкулезом на отдельных территориях Иркутской области

Изучение биологических свойств возбудителя туберкулеза выявило значимый рост и широкое распространение МЛУ штаммов МБТ в целом на территории Иркутской области. Как фактор, ограничивающий эффективность лечения впервые выявленных и ранее леченных больных, МЛУ создает большую эпидемиологическую напряженность, что требует интенсификации противотуберкулезных мероприятий и безотлагательного комплекса мер по ограничению резервуара МЛУ туберкулеза.

Для решения второй задачи был изучен удельный вес МЛУ и его динамика с 2004 по 2015 гг. на территориях Иркутской области с разными географическими характеристиками и доступностью фтизиатрической медицинской помощи среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, а также проведено картографирование «зон высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ.

Иркутская область представляет собой огромную территорию, состоящую из 42 муниципальных образований, общей площадью 767,9 тыс. км². Для удобства изучения лекарственной устойчивости и разработки организационных и практических мероприятий муниципальные образования Иркутской области нами были сгруппированы в 7 основных объединенных территорий по следующим признакам: плотность населения, доступность медицинской помощи, интенсивность миграции, удаленность от районных центров и путей сообщения, возможностей противотуберкулезных учреждений и их лабораторной базы (рисунок 25).

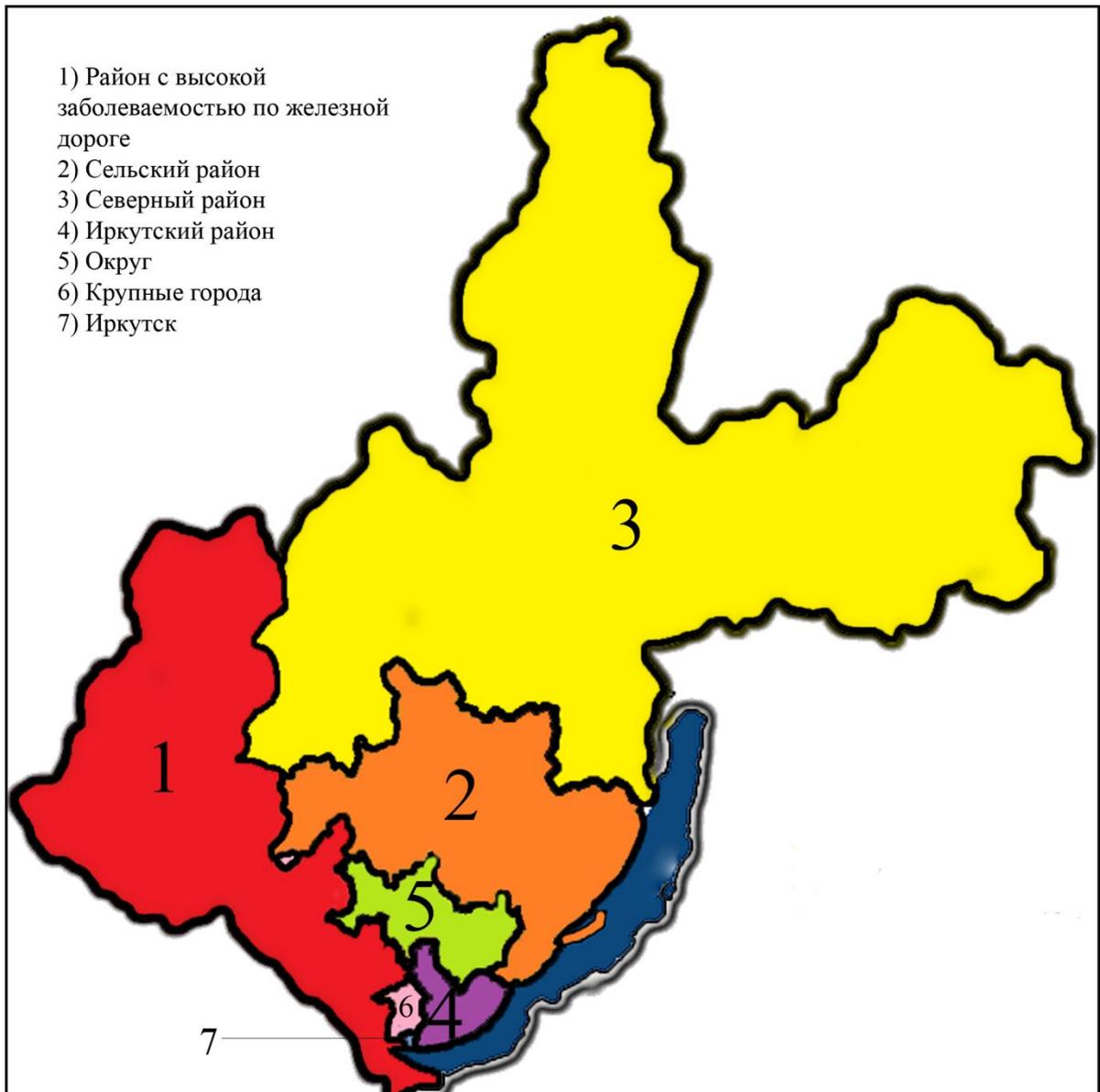


Рисунок 25 – Карта объединенных территорий Иркутской области

Проведенное территориальное разделение позволило, выделив «зоны высокого риска» распространения МЛУ, провести анализ вероятных причин и сформировать перечень мероприятий по ограничению резервуара туберкулезной инфекции с МЛУ.

1) «Район с высокой заболеваемостью по железной дороге»

Объединенные территории: Заларинский, Зиминский, Нижнеудинский, Слюдянский, Тайшетский, Тулунский, Усольский, Черемховский, Чунский районы. Общая площадь района составляет около 154 тысяч км².

Характеристика объединенной территории: в соответствии с данными конъюнктурных обзоров из года в год высокие показатели заболеваемости (выше средне областных), высокая плотность проживания населения на территории, наличие путей железнодорожного сообщения, относительный прирост населения на территории обеспечивается внутренними миграционными потоками (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

Все транспортные сети, а особенно железная дорога, играют роль распределительной системы, определяющей возможности территориального расселения населения. На территории района проходит Транссибирская железнодорожная магистраль, которая является основной полосой расселения восточной территории страны, а следствием этого – миграционный прирост общей численности населения, который, например, с 1990 до 2007 гг. на этой территории составил +4,1 % (Григоричев К. В., 2011). Для сравнения следует отметить, что на других объединенных территориях (исключение составляет Иркутский район) за одноименный период была отмечена естественная убыль населения.

Противотуберкулезная служба представлена противотуберкулезными диспансерами (ПТД) (Нижнеудинск, Тайшет, Тулун) и филиалами ОГБУЗ ИОКТБ (Усольский, Черемховский р-ны). Определение ЛУ к противотуберкулезным препаратам первого ряда возможно только в лаборатории второго уровня на базе Черемховского филиала ИОКТБ. Лаборатории остальных диспансеров являются посевными пунктами, где ЛУ не определяется, но имеется возможность посева патологического материала на плотные питательные среды. Исследование патологического материала от больных, проживающих на территориях Зиминского, Заларинского и Слюдянского районов, где имеются туберкулезные кабинеты, в период 2003–2013 гг. частично проводилось на договорной основе в бактериологической лаборатории ИОКТБ. В Чунском районе больные не обследовались на лекарственную устойчивость возбудителя.

В таблице 24 представлены данные о МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных, госпитализированных в ИОКТБ, проживающих на территории района с высокими показателями заболеваемости по ЖД.

Таблица 24 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Района с высокими показателями заболеваемости по железной дороге» с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	83	100	3	3,6	5,6	86	100	5	5,8	15,4
2005	60	100	12	20	8,5	112	100	34	30,4	18,6
2006	55	100	5	9,1	11,4	98	100	25	25,5	21,8
2007	54	100	5	9,3	14,3	109	100	30	27,5	25,0
2008	43	100	8	18,6	17,2	103	100	21	20,4	28,2
2009	38	100	5	13,2	20,1	64	100	19	29,7	31,4
2010	46	100	9	19,6	23	130	100	49	37,7	34,6
2011	29	100	7	24,1	26	87	100	27	31	37,8
2012	36	100	15	41,7	28,9	115	100	51	44,3	41,0
2013	34	100	7	20,6	31,8	72	100	30	41,7	44,2
2014	60	100	25	41,7	34,7	312	100	162	51,9	47,4
2015	32	100	12	37,5	37,6	283	100	141	49,8	50,6
Всего	570	100	113	—	—	1 571	—	594	—	—

Примечания: * $r = 0,83$, $p = 0,0007$; ** $r = 0,88$, $p = 0,0001$, согласно C.Spearman.

Как представлено в таблице 24, на территории района за двенадцатилетний период произошел статистически значимый рост МЛУ в 10,4 раза среди впервые выявленных и в 8,6 раз среди ранее леченных больных туберкулезом. Значительное влияние на появление новых случаев МЛУ туберкулеза среди инфицированного населения на территории района оказывает уже сформированный резервуар туберкулезной инфекции (РТИ), что подтверждают положительные корреляционные связи между уровнем МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом ($r = 0,91$; $p = 0,00001$).

2) «Сельский район»

Объединенные территории: Балаганский, Жигаловский, Качугский, Куйтунский, Ольхонский, Усть-Удинский районы. Общая площадь района составляет около 108 тысяч км².

Характеристика объединенной территории: незначительная миграция населения, доступность медицинской помощи осложняется значительной удаленностью от районного центра. Столь обширная территория является малозаселенной, так, например, на территории Балаганского района плотность населения составляет 1,6 человек на 1 км², Качугского района – 1,4, Усть-Удинского – 0,8, а на территории Ольхонского района – всего 0,57 (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

На территории имеются только туберкулезные кабинеты, отсутствуют бактериологические лаборатории. Обследование пациентов на ЛУ и назначение адекватной химиотерапии возможно только при госпитализации в ИОКТБ или Усть-Ордынский областной противотуберкулезный диспансер.

В таблице 25 представлены сведения о распространении МЛУ на территории – на основании данных о тех больных, патологический материал от которых был исследован на базе бактериологической лаборатории ИОКТБ.

Таблица 25 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории Сельского района с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	59	100	3	5,1	4,3	55	100	6	10,9	19,7
2005	24	100	2	8,3	6,8	75	100	13	17,3	22,9
2006	28	100	4	14,3	9,3	59	100	17	28,8	25,6
2007	33	100	4	12,1	11,8	49	100	17	34,7	28,6
2008	25	100	3	12	14,3	36	100	7	19,4	31,5
2009	25	100	3	12	16,8	28	100	15	53,6	34,5
2010	36	100	5	13,9	19,3	50	100	24	48	37,4
2011	21	100	4	19	21,8	38	100	16	42,1	40,4
2012	42	100	12	28,6	24,3	40	100	18	45,0	43,4
2013	36	100	10	27,8	26,8	68	100	24	35,3	46,3
2014	16	100	4	25,0	29,3	94	100	47	50,0	49,3
2015	13	100	5	38,5	31,9	71	100	33	46,5	52,2
Всего	358	—	59	—	—	663	—	237	—	—

Примечания: * $r = 0,89$, $p = 0,0001$; ** $r = 0,72$, $p = 0,007$, согласно C.Spearman.

Как показано в таблице 25, с 2004 по 2015 гг. на территории Сельского района произошло статистически значимое (в 7,5 раз) увеличение доли впервые выявленных больных, выделяющих МЛУ-штаммы МБТ. Среди ранее леченных больных, рост был так же достоверным, но менее интенсивным – в 4,2 раза.

3) «Северный район»

Объединенные территории: Бодайбинский, Казачинско-Ленский, Катангский, Киренский, Мамско-Чуйский, Нижнеилимский, Усть-Илимский, Усть-Кутский районы. Самый большой район Иркутской области, площадь которого составляет 475,3 тысяч км² (61,9 % общей площади региона).

Характеристика объединенной территории: на столь обширной территории сосредоточено чуть более четверти областного населения, а невысокий уровень миграционных потоков связан больше с оттоком населения из этого района. Дополнительными характеристиками являются: отдаленность от экономических центров страны, неразвитость производственной, рыночной и социальной инфраструктуры (в том числе отсутствие в части территорий железнодорожных сообщений), затрудненный доступ медицинской помощи (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

На данной территории расположен Усть-Кутский противотуберкулезный диспансер. В Братске и Усть-Илимске расположены филиалы ИОКТБ, имеющие собственные посевные пункты, где ЛУ не определяется. Усть-Кутский противотуберкулезный диспансер бактериологической лаборатории не имеет. Остальные территории обслуживаются туберкулезными кабинетами, где культуральные исследования не проводятся.

На базу бактериологической лаборатории ИОКТБ с территории «Северного района» с 2004 по 2014 гг. частично происходила доставка патологического материала от больных, выявленных и зарегистрированных на данной территории. Сведения о распространении МЛУ на территории района по результатам обследования в ИОПТБ больных представлены в таблице 26.

Таблица 26 – МЛЮ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Северного района» с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛЮ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛЮ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	30	100	2	6,7	9,4	53	100	10	18,9	23,2
2005	30	100	3	10	12,1	51	100	20	39,2	27
2006	24	100	3	12,5	14,7	55	100	18	32,7	30,9
2007	20	100	6	30	17,3	48	100	13	27,1	34,7
2008	16	100	3	18,8	20,0	31	100	9	29	38,5
2009	21	100	4	19	22,6	26	100	10	38,5	42,3
2010	24	100	5	20,8	25,2	43	100	25	58,1	46,2
2011	14	100	4	28,6	27,8	24	100	14	58,3	50,0
2012	13	100	5	38,5	30,5	21	100	10	47,6	53,8
2013	9	100	3	33,3	33,1	37	100	17	45,9	57,6
2014	14	100	4	28,6	35,7	37	100	26	70,3	61,5
2015	5	100	2	40,0	38,4	52	100	34	65,4	65,3
Всего	220	—	44	—	—	478	—	206	—	—

Примечания: * $r = 0,84$, $p = 0,0005$; ** $r = 0,84$, $p = 0,0006$, согласно C.Spearman.

На территории «Северного района» за двенадцатилетний период статистически значимый рост МЛУ среди впервые выявленных больных произошел в 6 раз, среди ранее леченных – в 3,5 раза.

4) «Иркутский район»

Объединенные территории: 21 муниципальное образование, в том числе: 3 муниципальных образования со статусом городского поселения (Марковское, Листвянское, Большереченское) и 18 муниципальных образований со статусом сельского поселения (Голоустненское, Гороховское, Дзержинское, Карлукское, Максимовское, Мамонское, Молодежное, Никольское, Оекское, Ревякинское, Смоленское, Сосново-борское, Уриковское, Усть-Балейское, Усть-Кудинское, Ушаковское, Хомутовское, Ширяевское).

Общая площадь территории, находящейся в ведении муниципального образования, составляет 11,7 тысяч км², или 1,5 % от территории Иркутской области.

Характеристика объединенной территории: небольшие населенные пункты (до 1 500 человек) с высокой плотностью населения, достаточная приближенность к областному центру и связанные с ним интенсивные миграционные потоки (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

На фоне сокращения численности населения по области в целом и по большинству ее муниципальных образований число жителей Иркутского района на протяжении последних 10–15 лет стабильно растет. Важнейшей компонентой роста численности населения Иркутского района стал миграционный приток. В результате в районе сформировался устойчивый миграционный прирост (более 10 %), что дает ежегодное увеличение численности населения района на 1–1,5 %. Основной миграционный прирост населения приходится на муниципальные образования, примыкающие непосредственно к городу либо расположенные в 15–30 минутах транспортной доступности от города. Анализ структуры миграционного притока в район с территориями других муниципальных

образований Иркутской области показывает, что основным донором для района является г. Иркутск (около 57 % всего прироста). В международной миграции район имеет положительное сальдо за счет притока мигрантов – временных рабочих из-за рубежа (Григоричев К. В., 2011).

Оказание противотуберкулезной помощи осуществляется в г. Иркутске, на базе ИОКТБ. Сведения о распространении МЛУ на территории района по результатам обследования в ИОПТБ больных представлены в таблице 27.

Таблица 27 – МЛЮ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Иркутского района» с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛЮ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛЮ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	61	100	2	3,3	1,6	53	100	2	3,8	12,9
2005	42	100	1	2,4	4,7	70	100	19	27,1	17,5
2006	36	100	4	11,1	7,9	60	100	15	25	22,1
2007	36	100	5	13,9	11,1	72	100	17	23,6	26,7
2008	30	100	2	6,7	14,2	56	100	15	26,8	31,3
2009	34	100	6	17,6	17,3	57	100	22	38,6	36,0
2010	51	100	12	23,5	20,5	118	100	51	43,2	40,6
2011	26	100	5	19,2	23,6	72	100	33	45,8	45,2
2012	29	100	8	27,6	26,8	88	100	45	51,1	49,8
2013	48	100	15	31,1	30,0	77	100	43	55,8	54,4
2014	38	100	13	34,2	33,1	94	100	53	56,4	59,0
2015	33	100	12	36,4	36,3	105	100	65	61,9	63,6
Всего	464	—	85	—	—	922	—	380	—	—

Примечания: * $r = 0,96$, $p = 0,0001$; ** $r = 0,95$, $p = 0,0002$, согласно C.Spearman.

На территории «Иркутского района» рост МЛУ, статистически значимый среди впервые выявленных больных, произошел в 11 раз, среди ранее леченных больных – в 16,3 раза. На территории района прослеживается выраженная тенденция прямого влияния сформированного РТИ на появление новых случаев туберкулеза среди населения. За годы наблюдения увеличение численности контингентов с МЛУ происходило параллельно с ростом доли впервые выявленных больных, выделяющих МЛУ штаммы МБТ, что подтверждают положительные корреляционные связи между уровнем МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом ($r = 0,89$; $p = 0,00008$).

5) «Округ»

Объединенные территории: В состав округа входят территории 13 сельских поселений Эхирит-Булагатского района: Алужинское, Ахинское, Гаханское, Захальское, Капсальское, Корсукское, Кулункуйское, Ново-Николаевское, Олойское, Тугутуйское, Усть-Ордынское, Харазаргайское, Харатайское, а также Нукутский и Осинский районы. Общая площадь территории «Округа» составляет около 11 тысяч км².

Характеристика объединенной территории: по данным конъюнктурных обзоров, из года в год высокие уровни заболеваемости, отсутствие связи с железнодорожными путями сообщений, хорошо организованная помощь в окружном центре (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

Оказание противотуберкулезной помощи происходит в Эхирит-Булагатском районе, где расположен крупный противотуберкулезный диспансер, оснащенный бактериологической лабораторией, выполняющей исследования и определение ЛУ к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда. В диспансере оказывается стационарная помощь всем больным округа, а также пациентам Качугского, Жигаловского и Ольхонского районов. Каждый из районов имеет свой туберкулезный кабинет, где происходят контролируемое лечение и наблюдение больных на фазе долечивания.

В таблице 28 представлены сведения, полученные в лаборатории ИОКТБ о распространении МЛУ на территории «Округа» с учетом проводимого бактериологического исследования культур, выделенных от больных, проживающих на территории района.

Таблица 28 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Округа» с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	22	100	3	13,6	14,4	16	100	4	25	15,7
2005	20	100	4	20	16,4	32	100	7	21,9	18,5
2006	13	100	1	7,7	18,4	21	100	4	19	21,2
2007	9	100	2	22,2	20,4	22	100	5	22,7	24,0
2008	4	100	2	50	22,4	5	100	1	20	26,7
2009	7	100	2	28,6	24,4	11	100	3	27,3	29,5
2010	17	100	2	11,8	26,4	35	100	9	25,7	32,3
2011	9	100	1	11,1	28,4	16	100	8	50	35,0
2012	5	100	2	40	30,4	11	100	2	18,2	37,8
2013	6	100	1	16,7	32,4	24	100	10	41,7	40,6
2014	12	100	2	16,7	34,4	44	100	16	36,4	43,3
2015	3	100	2	66,7	36,4	33	100	24	72,7	46,1
Всего	127	—	24	—	—	270	—	93	—	—

Примечания: * $r = 0,29$, $p = 0,35$; ** $r = 0,59$, $p = 0,04$, согласно C.Spearman.

В соответствии с представленными в таблице 5 данными, с 2003 по 2015 гг. лишь незначительная часть «окружных» больных поступала на обследование и лечение в ИОПТД, в связи с чем, вероятно, наблюдаемое на протяжении изучаемого периода увеличение доли (в 4,9 раза) впервые выявленных больных, выделяющих МЛУ штаммы МБТ, не было подтверждено статистически. Среди ранее леченных больных наблюдаемый рост МЛУ был менее выраженный (в 2,9 раза), но статистически значимый.

б) «Крупные города Иркутской области»

Объединенные территории: города Ангарск, Саянск, Шелехов. Площадь г. Ангарска составляет – 294 км², Саянска – 82,4 км², Шелехова – 31 км².

Характеристика объединенной территории: незначительные миграционные потоки, высокая плотность населения, доступная и хорошо организованная медицинская помощь (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

На территории г. Ангарска и Шелехова расположены филиалы ИОКТБ, с хорошо оборудованными лабораторными отделениями, где проводится бактериологическое исследование патологического материала с определением ЛУ к противотуберкулезным препаратам первого ряда. В расположенном в г. Саянске филиале ИОКТБ проводится только бактериоскопическое исследование патологического материала, все посева и определение ЛУ к противотуберкулезным препаратам осуществляются на базе ИОКТБ.

По данным лабораторного отделения ИОКТБ представлены результаты выборки о распространении МЛУ на территории «Крупных городов Иркутской области» (таблица 29).

Таблица 29 – МЛЮ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Крупных городов Иркутской области» с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛЮ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛЮ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	16	100	2	12,5	18,2	56	100	4	7,1	11,5
2005	5	100	1	20	19,6	93	100	14	15,1	15,3
2006	3	100	1	33,3	21,0	60	100	14	23,3	19,1
2007	12	100	4	33,3	22,3	105	100	22	21	22,9
2008	5	100	1	20	23,7	81	100	20	24,7	26,7
2009	27	100	4	14,8	25,0	88	100	34	38,6	30,6
2010	9	100	2	22,2	26,4	172	100	70	40,7	34,4
2011	7	100	1	14,3	27,7	69	100	25	36,2	38,2
2012	3	100	1	33,3	29,1	111	100	38	34,2	42
2013	15	100	3	20	30,4	113	100	48	42,5	45,8
2014	26	100	16	61,5	31,8	297	100	150	50,5	49,6
2015	13	100	3	23,1	33,1	237	100	132	55,7	53,4
Всего	141	—	39	—	—	1 482	—	571	—	—
Примечания: * $r = 0,35$, $p = 0,25$; ** $r = 0,93$, $p = 0,0001$, согласно C.Spearman.										

Как представлено в таблице 29, с 2003 по 2015 гг. на территории «Крупных городов Иркутской области» произошел незначительный (в 1,8 раза), но статистически значимый рост доли больных, выделяющих МЛУ штаммы МБТ. Среди ранее леченных больных прирост произошел в 7,9 раз и был также статистически достоверным.

7) Город Иркутск

Иркутск является самостоятельным муниципальным образованием, входящим в состав Иркутской области.

Общая площадь г. Иркутска составляет 432 км², при этом городская застройка занимает только 1/3, остальные площади заполняют водные пространства, леса и луга. Иркутск является самым крупным по численности населения центром Иркутской области (более 24 % жителей Иркутской области проживают в городе Иркутске). Плотность населения – более 21 тысячи человек на 1 км². Город является транспортным узлом на Транссибирской железнодорожной магистрали и федеральной автодороге «Байкал», что обуславливает значительный уровень миграции населения по сравнению с другими территориями, входящими в состав Иркутской области (Иркутская область [Электронный ресурс], 2016; Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году», 2016).

Город Иркутск является важнейшей точкой притяжения мигрантов в Иркутской области и одновременно крупным центром выхода мигрантов за пределы Иркутской области. Основной миграционный прирост приходится на возраст 15–30 лет. На фоне снижения общей численности населения в Иркутской области численность населения города Иркутска, начиная с 2008 г., неуклонно растет, что в первую очередь связано с внутриобластной миграцией и высоким притоком в город относительно низкоквалифицированных трудовых ресурсов, в том числе из стран ближнего зарубежья. Так, например, в 2010 г. число жителей города увеличилось на 23,8 % за счет естественного прироста и на 76,2 % – за счет миграционного прироста. В 2011 г. из 2 766 человек, прибывших в Иркутск из-за пределов Иркутской области, 34 % составили лица из республик

Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан.

На территории города имеется хорошо организованная система раннего выявления, микробиологической диагностики и лечения туберкулеза. Противотуберкулезная помощь оказывается на базе ИОКТБ.

В таблице 30 представлены сведения о распространении МЛУ на территории г. Иркутска (по данным лабораторного отделения ИОКТБ).

Таблица 30 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории г. Иркутска с 2004 по 2015 гг.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс., n	%	абс. n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %	n	%	абс., n	фактические значения*, %	выровненные значения*, %
2004	68	100	4	5,9	5,1	95	100	7	7,4	16,8
2005	75	100	7	9,3	8,1	92	100	25	27,2	20,1
2006	90	100	5	5,6	11,1	89	100	21	23,6	23,4
2007	133	100	29	21,8	14,1	106	100	37	34,9	26,6
2008	118	100	12	10,2	17,2	92	100	24	26,1	29,9
2009	84	100	22	26,2	20,2	81	100	22	27,2	33,2
2010	152	100	43	28,3	23,2	121	100	55	45,5	36,4
2011	134	100	41	30,6	26,2	117	100	57	48,7	39,7
2012	152	100	13	8,6	29,2	150	100	27	18	43,0
2013	173	100	53	30,6	32,2	136	100	75	55,1	46,2
2014	161	100	60	37,3	35,2	302	100	159	52,6	49,5
2015	79	100	36	45,6	38,2	197	100	101	51,3	52,8
Всего	1 419	—	325	—	—	1 578	—	610	—	—

Примечания: * $r = 0,81$, $p = 0,001$; ** $r = 0,71$, $p = 0,009$, согласно C.Spearman.

Как представлено в таблице 30, с 2004 по 2015 гг. на территории г. Иркутска произошел статистически значимый (в 7,7 раз) рост доли впервые выявленных больных, выделяющих МЛУ штаммы МБТ. Среди ранее леченных больных рост был чуть менее интенсивный (в 6,9 раз), но также статистически достоверный. Полученный высокий уровень корреляционных связей между рядами данных МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом на территории г. Иркутска ($r = 0,91$; $p = 0,00002$) является свидетельством значительного влияния сформированного РТИ на возникновение новых случаев МЛУ туберкулеза среди инфицированного населения.

Для каждой территории за все годы наблюдения были рассчитаны средние показатели МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных, а также ее среднегодовые темпы прироста, результаты расчета представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Средние показатели МЛУ и их темпы прироста у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом за 12 лет

Район	Впервые выявленные					Ранее леченные больные				
	всего впервые выявленные		МЛУ			всего		МЛУ		
	n	%	n	%	средне- годовой темп прироста	n	%	n	%	средне- годовой темп прироста
Высокая заболеваемость по Железной дороге	570	100	113	19,8	35,8	1571	100	594	37,8	28,9
Сельский	358	100	59	16,5	24,1	663	100	237	35,7	19,4
Северный	220	100	44	20,0	24,4	478	100	206	43,1	12,2
Иркутский	464	100	85	18,3	30,4	922	100	380	41,2	38,4
Округ	127	100	24	19,0	14,4	270	100	93	34,4	3,9

Продолжение таблицы 31

Район	Впервые выявленные					Ранее леченные больные				
	всего впервые выявленные		МЛУ			всего		МЛУ		
	n	%	n	%	средне- годовой темп прироста	n	%	n	%	средне- годовой темп прироста
Крупные города области	141	100	39	27,7	13,0	1 482	100	571	38,5	21,7
г. Иркутск	1 419	100	325	22,9	4,8	1 578	100	610	38,7	11,8
Итого	3 299	—	689	—	—	6 964	—	2 691	—	—

Как представлено в таблице 31, за двенадцатилетний период на объединенных территориях Иркутской области имелся значительный разброс не только средних показателей МЛУ, но и ее среднегодовых темпов прироста.

На основании полученных данных выделены три благополучные относительно риска распространения МЛУ территории, такие как «Округ», «Крупные города» Иркутской области, г. Иркутск. К неблагополучным территориям отнесены «Район с высокой заболеваемостью по железной дороге», «Сельский», «Северный» и «Иркутский» районы.

Как было сказано выше, территория «Округа» имеет хорошо организованную работу противотуберкулезной службы. Оказание противотуберкулезной помощи происходит в Эхирит-Булагатском противотуберкулезном диспансере, с хорошо оснащенной бактериологической лабораторией, выполняющей исследования и определение ЛУ к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда. Стационарная помощь оказывается всем больным округа, а также пациентам других районов, и лишь незначительная доля пациентов поступает для обследования и лечения в ИОКТБ. Территория каждого из района имеет свой туберкулезный кабинет, где

происходит дальнейшее контролируемое лечение и наблюдение больных на фазе долечивания. Вероятнее всего, что в связи с незначительной долей больных, проходивших обследование и лечение на базе ИОКТБ, полученные нами сведения о распространении МЛУ на территории «Округа» не являются истинными. Однако незначительный среднегодовой темп прироста МЛУ является свидетельством хорошо организованной на территории района противотуберкулезной работы.

Высокие показатели МЛУ у впервые выявленных больных на территории «Крупных городов» Иркутской области и г. Иркутска, их незначительный среднегодовой темп прироста являются результатом хорошо организованной микробиологической диагностики, высокое качество которой на протяжении всего изучаемого периода обеспечивалось хорошо оснащенной референс-лабораторией на базе ИОКТБ. Высокая доля МЛУ среди контингентов при умеренном ее среднегодовом темпе прироста – результат контролируемого лечения больных на этапе продолжения.

Районы, требующие более пристального внимания со стороны фтизиатров:

1) «Район с высокой заболеваемостью по железной дороге» (приложение К). На территории района за двенадцатилетний период был отмечен самый высокий среднегодовой темп прироста МЛУ среди впервые выявленных больных. Данный показатель косвенным образом свидетельствует о значительном влиянии уже сформированного за годы наблюдения на данной территории РТИ МЛУ туберкулеза, что также дополнительно подтверждается и высоким уровнем положительных корреляционных связей между показателями МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных. Огромной проблемой для объединенной территории является отсутствие в ряде районов полноценной микробиологической диагностики, что, вероятно, с одной стороны, приводит к недовыявлению МЛУ среди контингентов, с другой – к накоплению неэффективно леченных больных на данной территории. Кроме того, отсутствие хорошо организованной противотуберкулезной работы в ряде территорий и высокие из года в год показатели заболеваемости могут быть следствием

накопления на территории скрытого РТИ, за счет расселения вдоль путей железнодорожного сообщения с других территорий лиц, болеющих туберкулезом. Сложившаяся на территории ситуация требует дальнейшего углубленного анализа и пристального внимания со стороны участковых и районных фтизиатров.

2) «Сельский район» (приложение Л). Низкая плотность населения и значительная отдаленность территории от районного центра, отсутствие возможности проведения бактериологических исследований, а также самые низкие среди 7 объединенных районов показатели МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных, скорее всего, являются результатом недовыявления МЛУ. Сложившаяся на территории ситуация требует мер по совершенствованию микробиологической диагностики, в том числе организации систематической доставки патологического материала в референс-лабораторию г. Иркутска.

3) Северный район (приложение М). На территории района за двенадцатилетний период отмечены самые высокие показатели МЛУ среди контингентов. Накопление в контингентах больных с МЛУ может быть связано, с одной стороны, с недостатками первичной микробиологической диагностики МЛУ и назначением лечения без учета чувствительности возбудителя, что объяснимо с позиции отсутствия на столь обширной территории (475,3 тыс. км²) противотуберкулезных учреждений, имеющих возможность проводить микробиологические исследования. С другой стороны, сочетание высокого уровня МЛУ на территории при его низком среднегодовом приросте в течение 12 лет могло быть связано с отрывами в лечении больных, получавших курсы противотуберкулезной терапии, и, как следствие, длительной задержкой контингентов в активных группах. Необходимо принять меры по совершенствованию микробиологической диагностики, организовать лечение впервые выявленных больных с учетом чувствительности МБТ, а также усилить контроль на всех этапах основного курса химиотерапии.

4) «Иркутский район» (приложение Н). Отличительной особенностью данной территории за двенадцатилетний период являлись самые высокие темпы прироста МЛУ среди контингентов, а выявление положительных корреляционных

связей между уровнем МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных свидетельствовали о влиянии сформированного резервуара на возникновение новых случаев заболевания МЛУ туберкулезом в популяции. Поскольку на территории района имеется хорошо организованная противотуберкулезная служба, а оказание помощи больным района происходит на базе ИОКТБ, где имеется референс-лаборатория, одной из наиболее вероятных причин сложившейся ситуации является внутренний миграционный приток населения на территорию Иркутского района. Как было сказано выше, на фоне сокращения численности населения по области в целом и по большинству ее муниципальных образований число жителей Иркутского района на протяжении последних 10–15 лет стабильно растет ($T_{пр} = 2,7–2,8 \%$), что в большей степени связано с интенсивными миграционными процессами, протекающими на территории. В 2015 г. на базе ИОКТБ было обследовано 65 ранее леченных и состоящих на ДУ больных, проживающих на территории Иркутского района. Из них 40 человек, что составило 61,5 %, проживали в дачных поселениях пригородного района города. На момент обследования вели асоциальный образ жизни, не имели семьи и являлись переселенцами из города. Другой вероятной причиной интенсивного прироста МЛУ на территории Иркутского района является отсутствие приверженности к лечению таких больных. Пятьдесят девять пациентов (90 %) из 65 были обследованы в ИОКТБ при самостоятельном обращении в период обострения туберкулезного процесса, и лишь 10 % – в соответствии с намеченными сроками ФЛГ-обследования. Соответственно, для предотвращения дальнейшего прироста МЛУ на территории района необходимо разрабатывать мероприятия, повышающие приверженность пациентов лечению, и организовывать наблюдаемое лечение таких больных на фельдшерско-акушерских пунктах (ФАПах).

Поскольку большая часть проблем на территории этих районов была связана с отсутствием полноценной микробиологической диагностики, в конце 2014 г. нами был предложен метод «кольцевого» завоза, подготовлены соответствующие нормативные документы, в результате чего территории

«высокого риска МЛУ» получили возможность доставки патологического материала для его исследования в референс-лабораторию ИОПТД.

ГЛАВА 5 ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Для разработки методики отбора пациентов с потенциально низкой приверженностью к лечению среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания – с целью предотвращения у них неблагоприятных исходов и формирования МЛУ была проанализирована частота встречаемости гипотетических неблагоприятных факторов у больных излеченных и с хроническими или прогрессирующими формами туберкулеза легких.

В выборку были включены 370 амбулаторных карт пациентов с ТОД, состоящих под наблюдением в противотуберкулезном диспансере г. Иркутска в 2014 г., из них 171 пациент состоял во II группе ДУ, 199 – в III. Основным критерием отбора для каждого больного служило наличие бактериовыделения при взятии на ДУ, подтвержденное методом посева на плотных и/или жидких питательных средах. Критерии исключения: длительность наблюдения пациентов менее двух лет; отрывы от лечения – 1 месяц и более, наличие токсических и аллергических реакций на противотуберкулезные препараты в первые шесть месяцев; отсутствие по какой-либо причине сведений о ЛУ возбудителя. Лечение и наблюдение больных с момента их выявления осуществлялось в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

5.1 Социальная и клиническая характеристика больных туберкулезом легких, состоящих во II группе диспансерного учета, и факторы, способствующие хронизации процесса

В выборку пациентов, наблюдавшихся во II группе ДУ (171 человек), входили две подгруппы больных, ПА и ПБ, имеющие разный прогноз по излечению заболевания.

Большая часть пациентов (136 человек) – 79,5 % – наблюдалась во ПА группе диспансерного учета. Доля пациентов, наблюдавшихся во ПБ группе составила 20,5 % (35 человек).

Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 136, женщин – 35, что составило 79,5 и 20,5 % соответственно. Возрастная структура больных на момент их первичного обращения в противотуберкулезное учреждение представлена на рисунке 26.

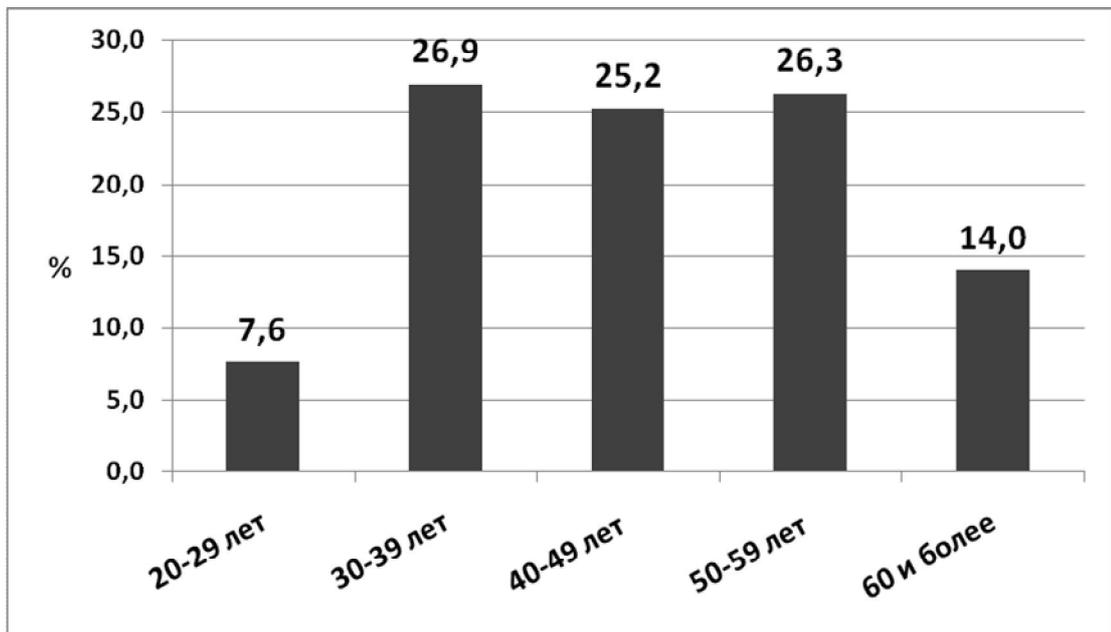


Рисунок 26 – Возрастная структура больных туберкулезом из II группы ДУ на момент выявления ТОД

Как показано на рисунке 26, самой малочисленной во II группе ДУ была доля больных в возрасте 20–29 лет. Категории больных в возрасте 30–39, 40–49 и 50–59 лет встречались примерно с одинаковой частотой. В целом на долю пациентов трудоспособного возраста пришлось 86 %. Склонность к хроническому течению туберкулеза легких у лиц в возрасте от 60 и старше наблюдалась в 1,8 раза чаще по сравнению с группой молодого возраста (20–29 лет).

В таблице 32 представлена социальная структура больных из II группы ДУ на момент взятия их на ДУ с впервые выявленным туберкулезом легких.

Таблица 32 – Социальная структура больных из II группы ДУ на момент выявления ТОД

Социальный статус	n	%
Не работающие трудоспособного возраста	125	73,0
Работающие трудоспособного возраста	17	9,9
Работающие нетрудоспособного возраста	6	3,5
Инвалиды по общесоматическому заболеванию трудоспособного возраста	3	1,8
Инвалиды по общесоматическому заболеванию нетрудоспособного возраста	16	9,4
Пенсионеры	2	1,2
Студенты	2	1,2
Итого	171	100,0

Как видно из таблицы 32, наибольшая доля пациентов трудоспособного возраста на момент выявления заболевания не имели постоянного места работы. Доля работающих пациентов и инвалидов по общесоматическим заболеваниям трудоспособного возраста была примерно одинаковой. Группа работающих пациентов составляла 13,4 %, большая часть из которых была трудоспособного возраста. На долю инвалидов приходилось 11,2 %, в структуре преобладали лица нетрудоспособного возраста. Самыми малочисленными оказались группы инвалидов по общесоматическим заболеваниям трудоспособного возраста, пенсионеров и студентов.

При выявлении туберкулеза распространенные процессы (более двух сегментов) в ткани легкого встречались у 83 пациентов из 171 (48,5 %), в том числе у одного больного была выявлена казеозная пневмония, у 16 – диссеминированный туберкулезом легких, у 66 – ФКТ. Ограниченные формы (инфильтративная и очаговая) были выявлены у 88 человек, что составило 51,5 %. У 155 больных (90,6 %) рентгенологически определялись полости распада.

Как показано на рисунке 27, у 106 человек из 171 (62,0 %) на момент выявления ТОД чувствительность МБТ к ПТП была сохранена. Устойчивость к одному и более ПТП определялась у 65 пациентов (38,0 %), в том числе у 35 больных (20,5 %) от общего количества тестов на ЛЧ была выявлена МЛУ.

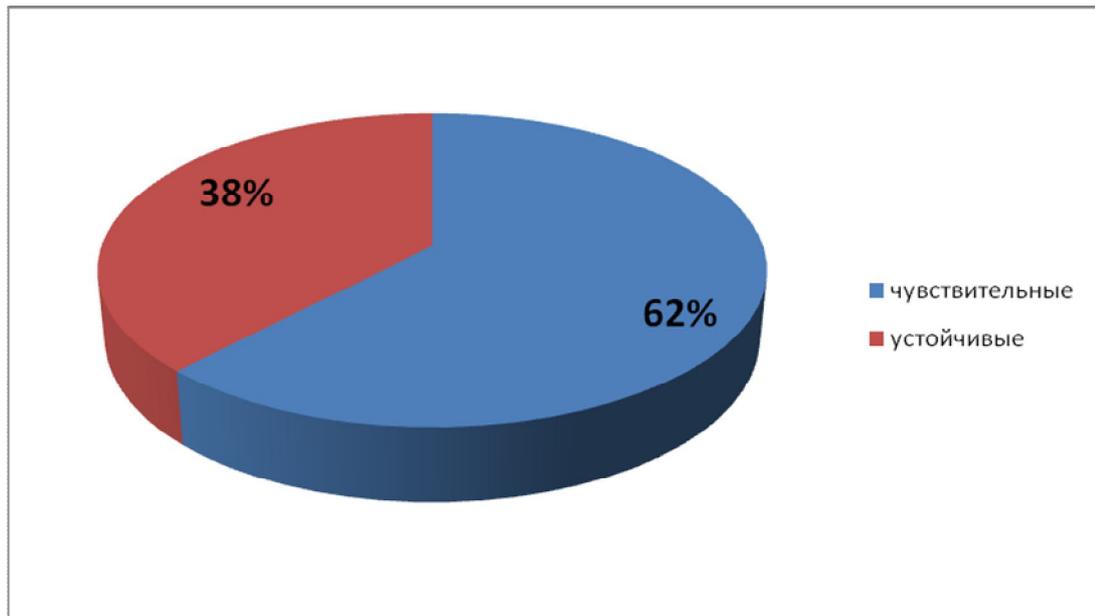


Рисунок 27 – Характеристика штаммов МБТ у больных ТОД из II группы ДУ на момент выявления заболевания

На момент выявления ТОД спектр резистентности у больных, выделяющих ЛУ-штаммы МБТ, был представлен ЛУ к стрептомицину у 55 человек; к канамицину – у 21; к изониазиду – у 50; к рифампицину – у 42 и к этамбутолу – у 34 пациентов. Расчет удельного веса ЛУ к отдельным противотуберкулезным препаратам проводился от общего числа бактериовыделителей из II группы ДУ, прошедших тесты на ЛЧ (рисунок 28).

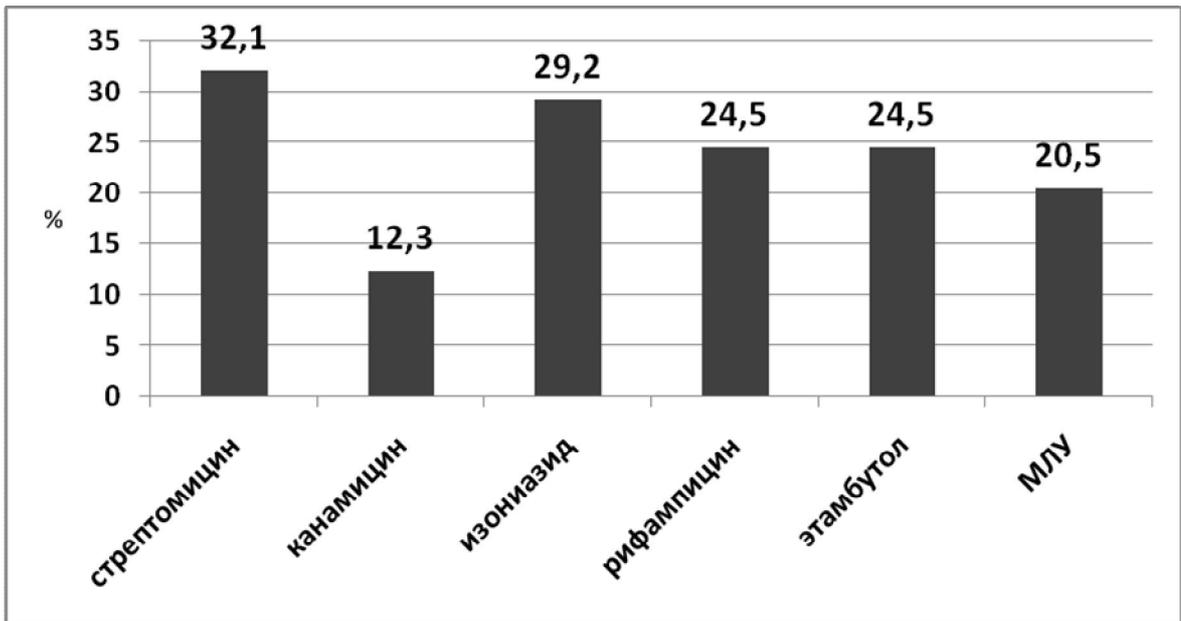


Рисунок 28 – Первичная лекарственная устойчивость к ПТП у больных ТОД из II группы ДУ при первичном обращении в ПТД (от общего количества тестов на лекарственную чувствительность)

Как представлено на рисунке 28, примерно у трети больных из II группы ДУ на момент первичного выявления туберкулеза легких встречалась ЛУ к стрептомицину и изониазиду. Была одинаковой и частота встречаемости ЛУ к таким препаратам, как Рифампицин и Этамбутол. Доля больных с ЛУ к канамицину в структуре резистентности была самой малочисленной.

У 168 пациентов из 171, что составило 98,2 %, с различными формами туберкулеза легких при первичном обращении в диспансер были локальные симптомы: кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье. Синдром интоксикации (субфебрильная или фебрильная температура, ночная потливость, слабость, раздражительность, повышенная утомляемость) отмечался у 117 человек (68,0 %).

Сопутствующие заболевания были выявлены у 74 человек, что составило 43,3 %, в том числе у 18,9 % (14 человек), имело место сочетание двух нозологий (Рисунок 29).

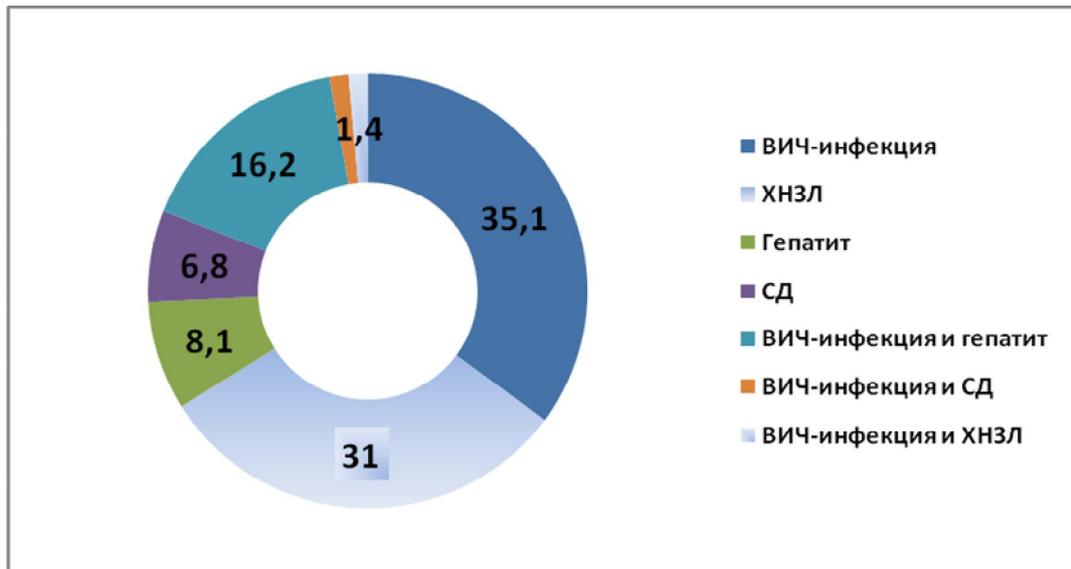


Рисунок 29 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов из II группы ДУ

Как представлено на рисунке 29, из наиболее часто встречаемых сопутствующих заболеваний у пациентов из II группы ДУ при выявлении у них ТОД регистрировались такие заболевания, как ВИЧ-инфекция и ХНЗЛ. В качестве сочетания двух нозологий наиболее часто встречалась ВИЧ-инфекция и гепатит.

113 (66,0 %) больных туберкулезом легких были табако-, алкоголь- и наркозависимые.

Из 171 пациента II группы ДУ 128 (74,9 %) в период первичного выявления у них ТОД получали интенсивную фазу лечения в условиях стационара по режимам химиотерапии в соответствии с лекарственной чувствительностью возбудителя (чувствительность сохранена, полирезистентность, МЛУ). Средняя продолжительность непрерывного курса лечения каждого пациента в стационаре составляла 5,5 месяца.

Показания для проведения оперативного лечения имели 32 человека, что составило 18,7 %, 6 из которых (3,5 %) после проведенного основного курса противотуберкулезной терапии были прооперированы.

В целом, эффективность основного курса химиотерапии этой группы больных оказалась низкой. Прекращение бактериовыделения наблюдалось в

33,3 % случаев, закрытие полостей распада – в 14,8 %. У части пациентов (136 человек) еще оставалась перспектива излечения, в результате чего они были переведены во ПА группу ДУ. У 35 больных туберкулез неуклонно прогрессировал и сформировавшиеся изменения носили необратимый характер, что послужило причиной их перевода во ПБ группу. В результате дальнейшего анализа этих двух групп была проанализирована частота и взаимосвязь гипотетически неблагоприятных факторов с конечными результатами лечения этих пациентов.

Частота встречаемости факторов и их взаимосвязь с результатами лечения пациентов с хронически протекающим туберкулезом легких (ПА и ПБ группы ДУ) представлена в таблице 33.

Таблица 33 – Частота встречаемости различных факторов в зависимости от результатов лечения у пациентов во ПА и ПБ группах ДУ

Фактор	ПА группа учета, n = 136		ПБ группа учета, n = 35	
	n	%	n	%
Распространенность процесса более двух сегментов	72	52,9*	29	82,9*
Двусторонний процесс	66	48,5	22	62,8
Полости распада > 0,5 см	121	89,0**	34	97,1**
Очаговый туберкулез	7	5,1	—	—
Инфильтративный туберкулез	75	55,2*	7	20,0*
Диссеминированный туберкулез	14	10,3	2	5,7
ФКТ	40	29,4*	26	74,3*
Синдром интоксикации	88	64,7**	29	82,9**
Локальные симптомы	133	97,8	35	100,0
Табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость	88	64,7	24	68,6
Сопутствующие заболевания	61	44,9	13	37,0
ВИЧ-инфекция	24	17,6**	2	5,7**
ХНЗЛ	14	10,3**	9	25,7**

Продолжение таблицы 33

Фактор	IIА группа учета, n = 136		IIБ группа учета, n = 35	
	n	%	n	%
Гепатит	6	4,4	—	—
Сахарный диабет (СД)	5	3,7	—	—
ВИЧ-инфекция и гепатит	11	8,1	1	2,9
ВИЧ-инфекция и СД	—	—	1	2,9
ВИЧ-инфекция и ХНЗЛ	1	1,7	—	—
Лекарственная устойчивость	50	36,8	15	42,9
Стрептомицин	40	29,4	15	42,9
Канамицин	17	12,7	4	11,4
Изониазид	35	25,7	15	42,9
Рифампицин	31	22,8	11	31,4
Этионамид	—	—	—	—
Этамбутол	25	18,4	9	25,7
Полирезистентность	22	16,2	6	17,1
МЛУ	24	17,6	9	25,7
Проведение интенсивной фазы химиотерапии в условиях стационара	99	72,8	29	82,9
Длительность стационарного лечения (мес.)	4,75 ± 0,14		5,76 ± 0,3	
Наличие показаний для проведения оперативного лечения	27	19,8	5	14,3
Оперативное лечение проведено	6	4,4	—	—
Прерывание курса химиотерапии	45	33,1	14	40,0
Примечания: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$, согласно t-критерию Стьюдента.				

Как показано в таблице 33, у больных с хроническим течением туберкулеза неблагоприятный результат лечения чаще был ассоциирован с группой таких факторов, как распространенный характер изменений в легких более двух сегментов ($p < 0,01$, t-критерий = 3,8), деструкция легочной ткани $> 0,5$ см ($p < 0,05$, t-критерий = 2,1), диагностированная при первичном обращении фиброзно-кавернозная форма туберкулеза ($p < 0,01$, t-критерий = 5), ХНЗЛ

($p < 0,05$, t -критерий = 2,0), наличие симптомов интоксикации ($p < 0,05$, t -критерий = 2,4).

Таким образом, наиболее неблагоприятный прогноз у больных с хроническим течением туберкулеза легких наблюдался среди группы пациентов с впервые выявленным двухсторонним деструктивным и распространенным процессом, в том числе с ФКТ, относящихся к группе риска (имеющих в качестве коморбидной патологии такие заболевания, как ХНЗЛ и ВИЧ-инфекцию). При сочетании этих факторов влияние бактериологических характеристик возбудителя не оказало существенного влияния на прогноз заболевания.

5.2 Социальная и клиническая характеристика больных туберкулезом легких, состоящих в III группе диспансерного учета, и факторы, влияющие на распространенность остаточных изменений

В выборку пациентов, наблюдавшихся в III группе ДУ, вошло 199 пациентов, из них у 94 в результате проводимой химиотерапии сформировались малые остаточные изменения в ткани легкого, у 105 – большие. Все пациенты, состоявшие на момент проводимого анализа в III группе ДУ, были переведены в нее из I группы.

Распределение по полу было следующим: мужчин – 133, женщин – 66, что составило 67,0 и 33,0 % соответственно.

Возрастная структура больных представлена на рисунке 30.

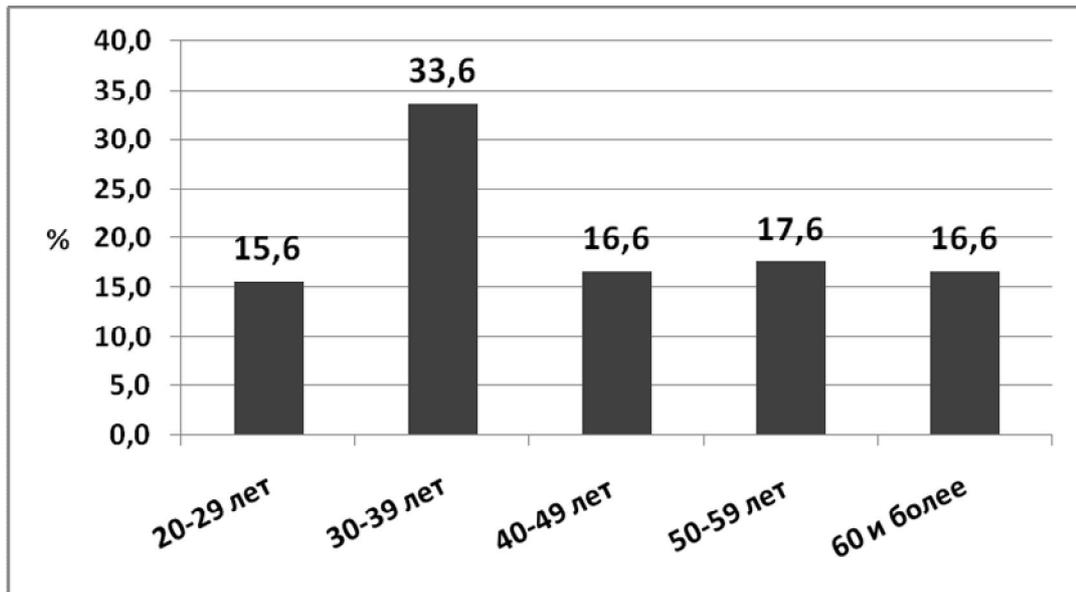


Рисунок 30 – Возрастная структура больных туберкулезом из III группы ДУ на момент выявления ТОД

Как показано на рисунке 30, более трети больных, состоявших в III группе ДУ, на момент выявления туберкулеза имели возраст 30–39 лет. Соотношение больных в возрастных категориях 20–29, 40–49, 50–59, 60 и более лет было примерно одинаковым. В целом доля пациентов трудоспособного возраста составила 83,4 %.

В таблице 34 представлена социальная структура больных из III группы ДУ на момент взятия их на ДУ с впервые выявленным туберкулезом легких.

Таблица 34 – Социальная структура больных из III группы ДУ на момент выявления ТОД

Социальный статус	n	%
Неработающие трудоспособного возраста	78	39,2
Работающие трудоспособного возраста	73	36,7
Работающие нетрудоспособного возраста	20	10,1
Инвалиды по общесоматическому заболеванию трудоспособного возраста	3	1,5
Инвалиды по общесоматическому заболеванию нетрудоспособного возраста	5	2,5

Продолжение таблицы 34

Социальный статус	n	%
Пенсионеры	8	4,0
Студенты	12	6,0
Итого	199	100

Как видно из таблицы 34, на момент выявления доля работающих и неработающих пациентов трудоспособного возраста была примерно одинаковой. 1/10 в структуре составляли работающие пациенты нетрудоспособного возраста. Доля инвалидов и пенсионеров была одинаковой. В структуре инвалидов соотношение лиц трудоспособного возраста к лицам пенсионного возраста составило 1 : 1,7.

На момент выявления ТОД распространенные процессы в легких были выявлены у 51 пациента из 199, что составило 25,6 %. Сто двадцать пять пациентов (74,4 %) имели ограниченные формы. Полости распада определялись у 150 человек (75,4 %).

Как показано на рисунке 31, выделенные при выявлении МБТ у 159 человек (80,0 %) сохраняли чувствительность, у 40 (20,0 %) – имели устойчивость к одному и более ПТП.

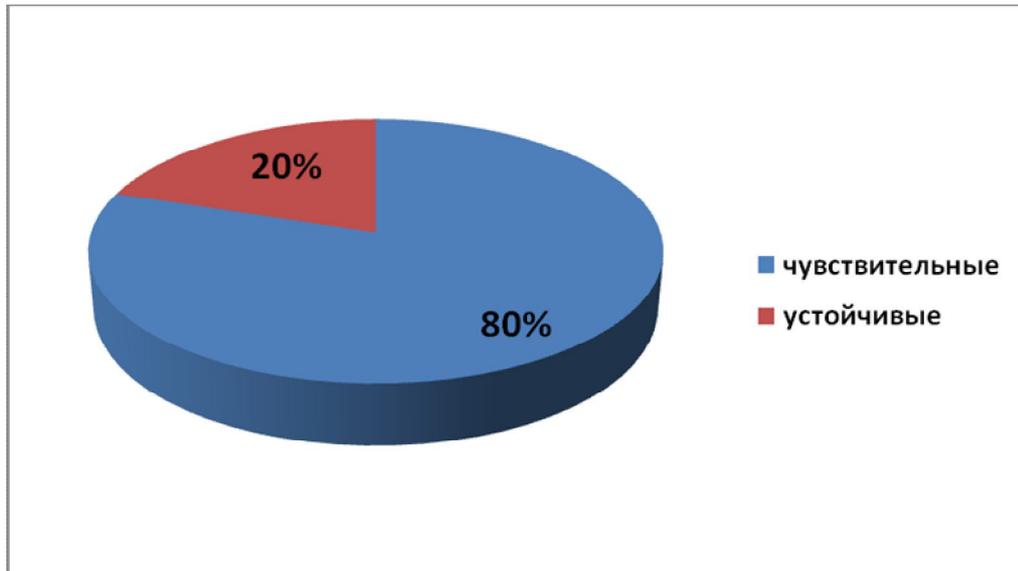


Рисунок 31 – Характеристика штаммов МБТ у больных ТОД из III группы ДУ, выделенных в период первичного обращения в ПТД

На момент выявления ТОД из 159 больных, выделяющих ЛУ штаммы, ЛУ к стрептомицину была у 24 пациентов; к канамицину – у 13; к изониазиду – у 20; к рифампицину – у 14; к этионамиду – у 2 и к этамбутолу – у 21 пациента. МЛУ была выявлена у десяти человек (рисунок 32).

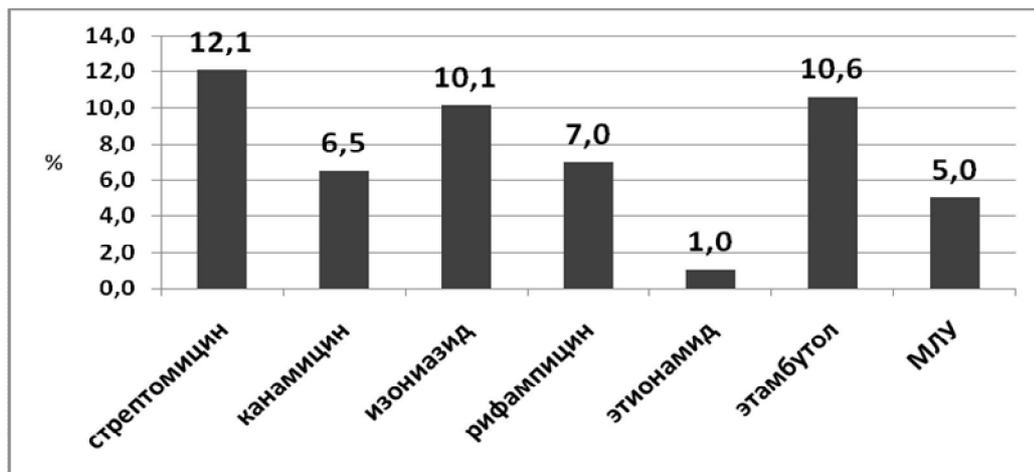


Рисунок 32 – Лекарственная устойчивость к ПТП у больных ТОД из III группы ДУ при первичном обращении в ПТД (от общего количества тестов на лекарственную чувствительность)

Как представлено на рисунке 32, только к трем противотуберкулезным препаратам (Стрептомицину, Изониазиду и Этамбутолу) доля ЛУ чуть превышала 10 %. Самой незначительной оказалась доля больных, выделяющих штаммы возбудителя, устойчивого к этионамиду.

У 151 пациента (75,9 %) из 199 при выявлении туберкулезного процесса имелись локальные симптомы, синдром интоксикации был выражен у 97 человек (48,0 %). Сопутствующие заболевания были выявлены у 57 больных, что составило 28,6 %, в том числе у 5 (8,7 %) имелось сочетание двух нозологий (рисунок 33).

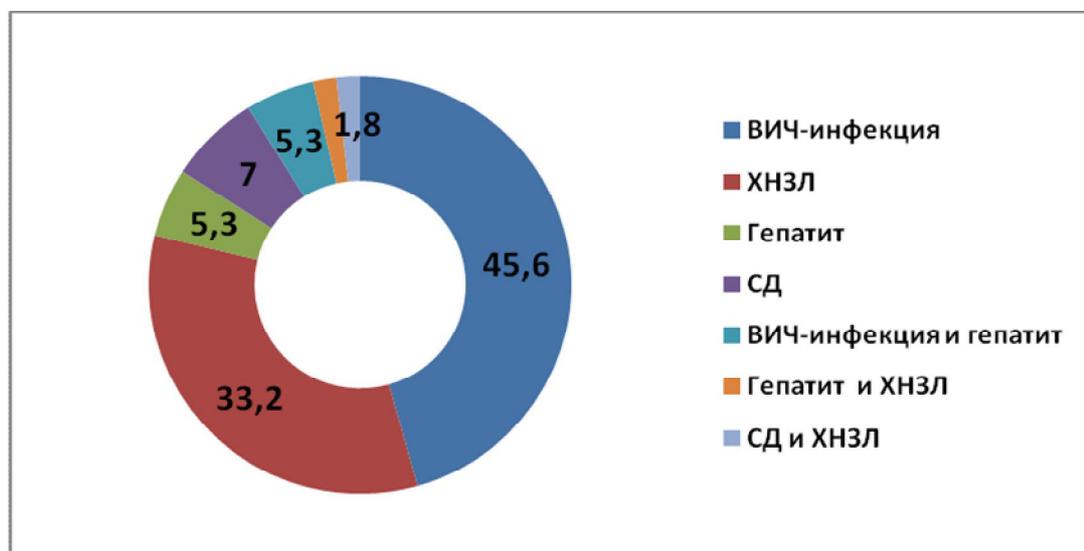


Рисунок 33 – Структура сопутствующих заболеваний у больных из III группы ДУ (%)

Как показано на рисунке 33, в периоде первичного выявления ТОД наиболее часто в качестве сопутствующего заболевания у пациентов, наблюдавшихся в III группе ДУ, выявлялась ВИЧ-инфекция (26 человек). У 21 пациента встречались ХНЗЛ, у 3 – гепатит, у 4 – сахарный диабет. Сочетание заболеваний встречалось относительно редко.

Табакокурение, наркотическая и алкогольная зависимости были отмечены у 45 человек, что составило 23,0 %.

Сорок восемь больных (24,0 %) имели показания для проведения

оперативного лечения, из них 27 (56,3 %) после проведенной интенсивной фазы ХТ были прооперированы.

В результате проведенного курса противотуберкулезного лечения у 94 человек (47 %), в легочной ткани сформировались большие остаточные изменения, у 105 (53 %) – малые. Дальнейший сравнительный анализ групп пациентов с большими и малыми изменениями в легочной ткани позволил определить частоту встречаемости и взаимосвязь гипотетических неблагоприятных факторов с конечными результатами лечения этих пациентов.

Частота встречаемости факторов, их взаимосвязь с результатами лечения пациентов в III группе ДУ представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Частота встречаемости различных факторов в зависимости от величины остаточных изменений в легочной ткани у пациентов в III группе ДУ

Факторы	ШБ группа, n = 94		II М группа, n = 105	
	n	%	n	%
Распространенность процесса более 2 сегментов	38	40,4*	14	13,3*
Двусторонний процесс	45	47,9*	20	19*
Полости распада > 0,5 см	80	85,1*	70	66,7*
Очаговый туберкулез	8	8,5	13	12,4
Инфильтративный туберкулез	67	71,3	85	80,9
Диссеминированный туберкулез	12	12,8	4	3,8
ФКТ	7	7,4	3	2,9
Синдром интоксикации	63	67,0*	34	32,4*
Локальные симптомы	78	82,9**	73	69,5**
Табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость	30	31,9*	15	14,3*
Сопутствующие заболевания	27	28,7	30	28,6
ВИЧ-инфекция	8	8,5	18	17,1
ХНЗЛ	14	14,9**	5	4,8**
Гепатит	1	1,1	2	1,9

Продолжение таблицы 35

Факторы	ШБ группа, n = 94		II M группа, n = 105	
	n	%	n	%
СД	2	2,1	2	1,9
ВИЧ-инфекция и гепатит	—	—	3	2,9
ХНЗЛ и гепатит	1	1,1	—	—
ХНЗЛ и СД	1	1,1	—	—
Лекарственная устойчивость	23	24,5	17	16,2
Стрептомицин	14	13,8	11	10,5
Канамицин	8	8,5	5	4,8
Изониазид	12	12,8	8	7,6
Рифампицин	10	10,6	4	3,8
Этионамид	2	2,1	—	—
Этамбутол	14	14,9	7	6,7
Полирезистентность	15	15,9	8	7,6
МЛУ	6	6,3	4	3,8
Проведение интенсивной фазы химиотерапии в условиях стационара	72	76,6*	49	46,7*
Длительность стационарного лечения (месяцев)	4,64 ± 0,28		4,20 ± 0,17	
Наличие показаний для оперативного лечения	27	28,7	21	
Оперативное лечение проведено	17	18,1	10	
Прерывание курса химиотерапии	13	13,8	12	
Прекращение бактериовыделения к концу основного курса химиотерапии	94/90	95,7	105/105	
Закрытие полостей распада к концу основного курса химиотерапии	80/65	69,0*	70/68	
Примечания: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$, согласно t-критерию Стьюдента.				

Как видно из таблицы 35, большие остаточные изменения в легочной ткани после курса химиотерапии чаще формировались у больных ТОД с впервые выявленным распространенным ($p < 0,01$, t-критерий = 4,5), двухсторонним туберкулезом легких ($p < 0,01$, t-критерий = 4,5), с наличием распада ткани

легкого ($p < 0,01$, t -критерий = 3,1). В результате чего в этой группе больных, безусловно, чаще встречались явления интоксикации ($p < 0,01$, t -критерий = 5,2) и локальные симптомы ($p < 0,05$, t -критерий = 2,3), а также выше была частота госпитализаций в стационар для прохождения интенсивной фазы химиотерапии ($p < 0,01$, t -критерий = 4,6). С большими остаточными изменениями в легочной ткани также чаще ассоциировались такие факторы, как табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость пациентов ($p < 0,01$, t -критерий = 3) и ХНЗЛ ($p < 0,05$, t -критерий = 2,4).

Эффективность лечения к концу основного курса химиотерапии в обеих группах была высокой. Закрытие полостей распада достоверно быстрее наблюдалось в группе больных, у которых в процессе лечения формировались малые остаточные изменения в легочной ткани ($p < 0,01$, t -критерий = 5,5).

Таким образом, на формирование больших остаточных изменений в легочной ткани оказывают влияние изначальная распространенность и характер изменений в легочной ткани пациента, наличие зависимостей и сопутствующих заболеваний, а также фактор приверженности таких больных к лечению (прохождение интенсивной фазы химиотерапии в условиях стационара). Следует также отметить, что бактериологические характеристики возбудителя не оказывали существенного влияния на формирование больших остаточных изменений в легочной ткани.

5.3 Выявление клинических факторов, способствующих неблагоприятному течению туберкулеза, после двух лет наблюдения пациентов

Предварительные результаты лечения 370 пациентов, наблюдавшихся на момент анализа во II и III группе ДУ, были оценены через год от момента первичного выявления туберкулеза легких по основным критериям – прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Результаты сравнения представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Эффективность лечения больных туберкулезом во II и III группах ДУ

Фактор	II группа учета		III группа учета	
	n	%	n	%
Прекращение бактериовыделения к концу основного курса лечения (без МЛУ)	171/57	33,3*	185/189	98,0*
Закрытие полости распада к концу основного курса лечения (без МЛУ)	155/27	17,4*	140/143	97,9*
Примечание: * - $p < 0,01$, согласно t-критерию Стьюдента.				

Как видно из таблицы 36, при прочих равных условиях, уже к концу основного курса противотуберкулезной химиотерапии у больных из III группы частота прекращения бактериовыделения ($p < 0,01$, t-критерий = 18,3) и закрытия полостей распада ($p < 0,01$, t-критерий = 18,6) в легких была выше по сравнению с больными из II группы. Полученные данные позволяют сделать вывод, что при прочих равных условиях (непрерывность курса химиотерапии в течение первых шести месяцев от момента выявления заболевания, хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов) на результаты лечения, безусловно, влияют и другие, не связанные с лечебным процессом, факторы.

В таблице 37 представлена частота встречаемости различных факторов (в соответствии с приведенной анкетой) и их ассоциация с результатом лечения у излеченных и больных с хронически протекающим туберкулезом легких.

Таблица 37 – Частота встречаемости различных факторов и их взаимосвязь с результатом лечения у излеченных и больных с хронически протекающим туберкулезом легких

Факторы	II группа учета, n = 171		III группа учета, n = 199	
	n	%	n	%
Распространенность процесса	101	59,1*	51	25,6*
Двусторонний процесс	88	51,5*	65	32,7*

Продолжение таблицы 37

Факторы	II группа учета, n = 171		III группа учета, n = 199	
	n	%	n	%
Полости распада > 0,5 см	155	90,6*	150	75,4*
Очаговый туберкулез	7	4,1	21	10,6
Инfiltrативный туберкулез	82	47,9*	125	76,4*
Диссеминированный туберкулез	16	9,4	16	8,0
ФКТ	66	38,6*	10	5,0*
Синдром интоксикации	117	68*	97	48,7*
Локальные симптомы	168	98*	151	75,9*
Табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость	113	66,1*	45	22,6*
Сопутствующие заболевания	74	43,3*	57	28,6*
ВИЧ-инфекция	26	15,2	26	13,0
ХНЗЛ	23	13,6	19	9,5
Гепатит	6	3,5	3	1,5
СД	5	2,9	4	2,0
ВИЧ-инфекция и гепатит	14	8,2*	3	1,5*
ВИЧ-инфекция и ХНЗЛ	1	0,6	—	—
ВИЧ-инфекция и СД	—	—	1	0,5
ХНЗЛ и гепатит	—	—	1	0,5
ХНЗЛ и СД	—	—	1	0,5
Лекарственная устойчивость	65	38,0*	40	20,0*
Стрептомицин	55	32,2*	25	12,6*
Канамицин	21	12,3	13	6,5
Изониазид	50	29,5*	20	10,1*
Рифампицин	42	24,6*	14	7,0*
Этионамид	—	—	2	1,0
Этамбутол	34	19,9**	21	10,6**
Полирезистентность	28	16,4	23	11,6
МЛУ	35	20,5*	10	5,0*
Проведение интенсивной фазы химиотерапии в условиях стационара	128	74,9*	121	60,8*
Длительность стационарного лечения (месяцев)	4,98 ± 0,14**		4,46 ± 0,14**	

Окончание таблицы 37

Факторы	II группа учета, n = 171		III группа учета, n = 199	
	n	%	n	%
Наличие показаний для оперативного лечения	32	18,7	48	24,1
Оперативное лечение проведено	6	3,5*	27	13,6*
Прерывание курса химиотерапии	59	34,5*	25	12,6*
Примечания: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$, согласно t-критерию Стьюдента.				

Как представлено в таблице 37, у больных туберкулезом легких высокая частота и степень ассоциативных связей с неблагоприятным течением и исходами выявлена с такими факторами, как:

1) распространенность процесса ($p < 0,01$, t-критерий = 8,8) и деструкция легочной ткани ($p < 0,01$, t-критерий = 3,9), с развернутой клинической картиной заболевания в виде синдрома интоксикации ($p < 0,01$, t-критерий = 3,9) и локальных симптомов ($p < 0,01$, t-критерий = 6,9), ФКТ, как первичная форма заболевания ($p < 0,01$, t-критерий = 8,4);

2) табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость ($p < 0,01$, t-критерий = 9,3);

3) сопутствующие заболевания ($p < 0,01$, t-критерий = 3,0), в том числе сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита ($p < 0,01$, t-критерий = 2,9);

4) лекарственная устойчивость ($p < 0,01$, t-критерий = 3,8), к отдельным противотуберкулезным препаратам – Стрептомицину ($p < 0,01$, t-критерий = 4,6), Изониазиду ($p < 0,01$, t-критерий = 4,7), Рифампицину ($p < 0,01$, t-критерий = 4,6), Этамбутолу ($p < 0,05$, t-критерий = 2,5) и сочетание в виде МЛУ ($p < 0,01$, t-критерий = 4,6);

5) прерванный курс химиотерапии ($p < 0,01$, t-критерий = 5,1).

Одновременно снижению риска неблагоприятного течения туберкулеза способствовал фактор оперативного лечения ($p < 0,01$, t-критерий = 3,6).

Для определения долевого вклада каждого фактора в формирование неблагоприятного исхода течения туберкулеза легких у впервые выявленных

больных исходные данные по каждой группе больных были стандартизированы. В результате стандартизации в группе II осталось – 145, а в III – 175 больных. Из перечисленных факторов дискриминантному анализу были подвергнуты только те признаки (в соответствии с вышеприведенной анкетой), которые можно было определить у больного ТОД сразу при выявлении. Долевой вклад каждого фактора в вероятность неблагоприятного течения ТОД у впервые выявленных больных в порядке их значимости приведен в таблице 38.

Таблица 38 – Информативность факторов неблагоприятного течения ТОД у впервые выявленных больных

Фактор	Критерий Фишера	P	Вклад (%)
Табако-, алкогольная и наркотическая зависимость	133,4304	0,000000	25,0
CV (+)	25,6882	0,000001	12,0
ЛУ к R	23,4400	0,000002	11,5
1- или 2 сторонний процесс	19,2749	0,000016	11,0
Диагноз при взятии на учет	16,7054	0,000056	10,0
ХНЗЛ	9,4489	0,002299	7,9
Пол	3,4390	0,054616	4,5

Проведенное ранжирование показало, что наиболее информативным признаком для определения прогноза неблагоприятного течения ТОД является наличие у больного табакокурения, алкогольной и наркотической зависимости. Второе место по значимости занимает наличие полости распада в легочной ткани, третье – наличие ЛУ к рифампицину, как маркеру МЛУ. Также повышающими риск неблагоприятного исхода ТОД явились такие факторы, как не проведенное оперативное лечение и ЛУ к изониазиду. Их вклад в прогноз неблагоприятного течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных составили 10,1 и 8,0 % соответственно. Однако эти факторы не были учтены при построении модели, поскольку сведения об этих факторах отсутствуют при первичном выявлении больных.

5.4 Прогностическая модель исходов туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных

С помощью дискриминантного анализа рассчитаны коэффициенты линейной классификационной функции (ЛКФ) и классификационной матрицы и построена модель для прогнозирования исходов ТОД у впервые выявленных больных. Коэффициенты линейных классификационных функций приведены в таблице 39, а также в виде классических формул ниже.

Таблица 39 – Коэффициенты линейных классификационных функций

Переменная	Функции классификации	
	II группа ДУ	III группа ДУ
Пол	-0,15442	0,15027
Диагноз при взятии на учет	0,40213	-0,29999
1- или 2-сторонний процесс	0,39959	-0,36206
Полость распада	-0,51024	0,35563
ЛУ к R	-0,43952	0,36161
ХНЗЛ	0,25069	-0,26083
Табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость	-1,08768	0,93126
Константа	-1,42279	-1,04185

$$F_1 = -1,422 - 0,154 \times x_1 + 0,402 \times x_2 + 0,399 \times x_3 - 0,510 \times x_4 - 0,439 \times x_5 + 0,250 \times x_6 - 0,087 \times x_7;$$

$$F_2 = -1,041 + 0,150 \times x_1 - 0,299 \times x_2 - 0,362 \times x_3 + 0,355 \times x_4 + 0,361 \times x_5 - 0,260 \times x_6 + 0,931 \times x_7,$$

где x_1 – пол;

x_2 – диагноз при взятии на учет;

x_3 – 1- или 2-сторонний процесс;

x_4 – полость распада;

x_5 – устойчивость к R;

x_6 – ХНЗЛ;

x_7 – табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость.

Произведя необходимый расчет по указанным формулам, определяем вероятный вариант течения туберкулеза легких у впервые выявленного больного.

Если $F_1 > F_2$, то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания для впервые выявленного больного будет хронизация туберкулезного процесса и по окончании основного курса химиотерапии больной будет переведен во II группу ДУ.

Если $F_1 < F_2$, то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания для впервые выявленного больного будет клиническое излечение туберкулезного процесса и по окончании основного курса химиотерапии больной будет переведен в III группу ДУ.

Оценка чувствительности диагностики наблюдаемых групп для данной прогностической модели представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Оценка чувствительности дискриминантной модели

Группа	Матрица классификации*		
	точность диагностики (%)	II группа ДУ	III группа ДУ
II группа ДУ	80,13699	117	29
III группа ДУ	83,90804	28	146
Всего	82,18750	145	175
Примечание: * Строки – наблюдаемые группы; столбцы – предсказанные группы.			

Из данных таблицы 40 видно, что точность диагностики по решающим правилам в среднем оказалась достаточно высока и составила 82,2 %, в том числе для больных из II группы ДУ – 80,1, из III группы ДУ – 83,9 %.

Для каждого признака были рассчитаны исходные коэффициенты для канонических переменных (таблица 41). В представленном ниже уравнении все выбранные признаки представлены в виде одной канонической переменной, показывающей правильность распределения данного признака для больных во II и III группах ДУ.

Таблица 41 – Исходные коэффициенты для канонических переменных

Переменная	Коэффициенты
Пол	-0,148107
Диагноз при взятии на учет	0,341286
1- или 2-сторонний процесс	0,370228
Полость распада	-0,420883
ЛУ к R	-0,389415
ХНЗЛ	0,248642
Табакочурение, алкогольная и наркотическая зависимость	-0,981371
Константа	-0,009882

$$K = -0,009882 - 0,148 \times x_1 + 0,341 \times x_2 + 0,370 \times x_3 - 0,420 \times x_4 - 0,389 \times x_5 - 0,248 \times x_6 - 0,981 \times x_7$$

(расшифровка признаков x_1 – x_7 приведена выше).

Для наглядности полученные результаты анализа представлены графически в виде частотных графиков канонической переменной для II и III групп ДУ (рисунки 34 и 35).

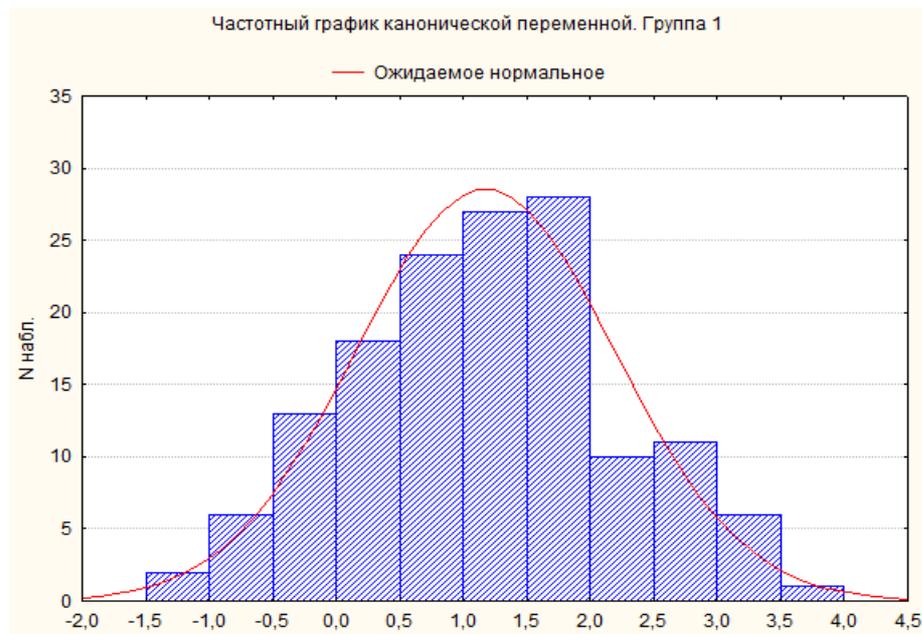


Рисунок 34 – График распределения пациентов по канонической переменной для II группы ДУ



Рисунок 35 – График распределения пациентов по канонической переменной для III группы ДУ

На рисунках 34 и 35 показано, что для больных из II и III групп ДУ имеет место практически полное совпадение рассчитанного признака с ожидаемым нормальным распределением.

Апробация данной модели была проведена на 30 впервые выявленных больных с различными формами туберкулеза органов дыхания, взятых на ДУ в 2013–2015 гг. На основании предполагаемого прогноза у 16 пациентов туберкулез легких должен был протекать по «неблагоприятному» сценарию, клиническое излечение ожидалось у 14 больных. Из 30 отобранных кандидатов 12 были исключены из проводимого исследования, из них 7 пациентов из группы, заболевание которых должно было протекать по «неблагоприятному» сценарию, и у 5 – из группы с вероятным исходом в клиническое излечение. Причинами исключения данной группы пациентов из апробации этой модели послужили прерывание курса химиотерапии более месяца, плохая переносимость противотуберкулезных препаратов, а также различного рода аллергические

реакции в течение первых шести месяцев наблюдения. Полученные к концу второго года наблюдения результаты показали совпадение ожидаемого прогноза у 7 из 9 оставшихся под нашим наблюдением пациентов из группы с вероятно «неблагоприятным» сценарием, что составило 77,8 %, и у 8 из 9 пациентов (88,8 %) с вероятным исходом в клиническое излечение. В целом точность прогноза по решающим правилам составила 83,3 %.

Таким образом, выявление больных с вероятно неблагоприятным течением ТОД на ранних сроках является сложной, но одновременно важной задачей.

Проведенный анализ позволил разработать максимально простой в использовании и достаточно точный алгоритм прогноза исхода заболевания, применимый уже в первые дни обследования пациента и установления диагноза. Построение прогностической модели в короткий срок возможно при условии наличия в лаборатории экспресс-методов (Gene Xpert), позволяющих определять ЛУ к рифампицину.

Разработанная прогностическая модель может служить фактором целенаправленного отбора впервые выявленных больных с ТОД для проведения мероприятий, таких, как раннее хирургическое лечение, социальная поддержка с выдачей продовольственных пакетов, оплата проезда к месту санаторного лечения и консультативной помощи, формирующих приверженность лечению у таких больных и снижающих риск неблагоприятного исхода заболевания (Богородская Е. М., 2009; Белостоцкий А. В. с соавт., 2015; Стерликов С. А. с соавт., 2015).

ГЛАВА 6 ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Для решения пятой задачи были изучены генетические особенности МБТ, проведена оценка клинических проявлений заболевания, лекарственной устойчивости возбудителя и эффективности лечения у 222 впервые выявленных и ранее леченных больных ТОД. Все пациенты являлись жителями Иркутской области и находились на стационарном лечении в ИОКТБ.

Как показало исследование, доминирующим генотипом МБТ среди обследованных пациентов – жителей Иркутской области, является «пекинский», выявленный у 182 человек, что составило 82,0 %. У 13 больных (5,8 %) был выявлен генотип URAL, у 11 человек (5,0 %) – LAM. Шестнадцать человек (7,2 %) имели генотипы X и T.

Учитывая данные литературы (Савилов Е. Д. с соавт., 2010; Огарков О. Б. с соавт., 2011; Синьков В. В. с соавт., 2012) об агрессивных свойствах «пекинского» генотипа и преобладание в нашей выборке этого генотипа (182 человека), мы объединили этих пациентов в группу «Пекин». Остальную малочисленную группу пациентов (40 человек) с редко встречающимися генотипами МБТ, для возможности сравнения, объединили в группу «не Пекин».

6.1 Социальная и клиническая структура больных туберкулезом, вызванным разными генотипами микобактерий туберкулеза

В ИОКТБ госпитализируются больные из разных муниципальных образований Иркутской области, поэтому в данном разделе будет рассмотрена не только социальная характеристика обследованных нами пациентов, но и генетическая принадлежность МБТ в зависимости от места жительства.

Среди пациентов обследуемых групп «Пекин» и «не Пекин» преобладали мужчины – 126 (69,2 %) и 31 человек (77,5 %) соответственно, $p > 0,05$.

Возрастная структура пациентов в группе «Пекин» и «не Пекин» не имела достоверных отличий (таблица 42).

Таблица 42 – Возрастная структура больных, пораженных разными генотипами МБТ*

Генотип		Возраст (годы)						всего
		< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60 и >	
«Пекин»	n	3	52	59	30	32	6	182
	%	1,6	28,6	32,4	16,5	17,6	3,3	100,0
«не Пекин»	n	—	12	8	10	8	2	40
	%	—	30,0	20,0	25,0	20,0	5,0	100,0
Примечание: $p > 0,05$, согласно критерию χ^2 .								

Значительный интерес представляет «география» распространения «пекинского» генотипа на территории области, поскольку известно, что, например, в Республике САХА (Якутия) возбудитель туберкулеза «пекинского» генотипа встречается существенно реже, чем в Иркутской области (Алексеева Г. И. с соавт., 2010; Алексеева Г. И. с соавт., 2015).

В объединенных группах районов генотипы «Пекин» и «не Пекин» были представлены следующим образом (таблица 43).

Таблица 43 – Распределение генотипов «Пекин» и «не Пекин» в сгруппированных районах Иркутской области*

Место жительства пациентов	Генотипы				Всего	
	«Пекин»		«не Пекин»		n	%
	n	%	n	%		
Северные районы	11	64,7	6	35,3	17	100,0
Крупные города Иркутской области	85	81,7	19	18,3	104	100,0
Эхирит-Булагатский округ	10	100,0	0	0	10	100,0
Сельские районы	27	84,4	5	15,6	32	100,0
Районы с высокой заболеваемостью вдоль железной дороги	38	82,6	8	17,4	46	100,0
Иркутск	11	100,0	0	0,0	11	100,0
Лица без определенного места жительства (БОМЖ)	0	0	2	100,0	2	100,0
	182	—	40	—	222	100,0
Примечание: $p > 0,05$, согласно критерию χ^2 .						

Как представлено в таблице 43, удельный вес «пекинского» генотипа МБТ оказался несколько ниже среди больных туберкулезом – жителей Северного района Иркутской области, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями. Следует отметить также тот факт, что на территории Эхирит-Булагатского округа и г. Иркутска все выявленные генотипы МБТ относились исключительно к группе «Пекин».

Особенности социальной характеристики обследованных пациентов из группы «Пекин» и «не Пекин» представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Социальная характеристика обследованных пациентов

		Генотипы			
		«Пекин», n = 182		«не Пекин», n = 40	
		n	%	n	%
Контакт с туберкулезом	Бытовой	10	5,5	2	5,0
	В местах лишения свободы	59	32,5	12	30,0
	Отсутствие сведений о контакте	113	62,0	26	65,0
Алкогольная и наркотическая зависимость		112	61,5	24	60,0
Неработающие трудоспособного возраста		90	49,4	22	55,0
Работающие трудоспособного возраста		28	15,4	5	12,5
Работающие нетрудоспособного возраста		1	0,6	—	—
Инвалиды по общесоматическому заболеванию III группы		3	1,6	1	2,5
Инвалиды по туберкулезу II группы		34	18,7	7	17,5
Инвалиды по туберкулезу III группы		21	11,5	3	7,5
Пенсионеры		5	2,8	2	5,0
Примечание: $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .					

Как показано в таблице 44, социальная характеристика больных из обеих групп не имела статистических различий ($p > 0,05$). У большей части пациентов отсутствовали сведения о контакте с больным туберкулезом, около 2/3 больных были алкоголь- и наркозависимы. Наибольший удельный вес больных в обеих группах составляли безработные пациенты трудоспособного возраста. Постоянное место работы в течение 6 месяцев и более имели примерно четверть пациентов. Обращает на себя внимание факт высокого удельного веса инвалидов в социальной структуре обеих групп. Все пациенты, получившие инвалидность по общесоматическому заболеванию, являлись инвалидами третьей группы, с длительностью инвалидности от двух до пяти лет. Большая доля инвалидов по туберкулезу, среди пациентов обеих групп, имела II группу инвалидности, что составило в группе «Пекин» 61,8 %, в группе «не Пекин» – 70 %.

У большей части больных туберкулез был выявлен по обращаемости за

медицинской помощью в медицинские организации. При профилактическом осмотре заболевание было выявлено в 19,2 % (35 человек) случаев с «пекинским» генотипом и в 25,0 % (6 человек) – с генотипом МБТ «не Пекин», различия не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Среди всех пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ «пекинского» генотипа, доля впервые выявленных больных составила 65,9 % (120 человек), с «не пекинским» генотипом – 60,0 % (24 человека). Остальные пациенты ранее получали один или более курсов противотуберкулезной ХТ.

Структура клинических форм обследованных нами пациентов, включая впервые выявленных и ранее леченных больных, представлена в таблице 45.

Таблица 45 – Структура клинических форм у больных с впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом

Форма туберкулеза легких	Генотип МБТ				p
	«Пекин»		«не Пекин»		
	n	%	n	%	
Инфильтративная	81	44,5*	10	25,0*	0,036
Диссеминированная	35	19,2	8	20,0	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	54	29,6**	19	47,5**	0,046
Казеозная пневмония	3	1,7	1	2,5	> 0,05
ТВГЛУ	3	1,7	1	2,5	> 0,05
Очаговая	1	0,5	0	0	—
Туберкулома	2	1,1	0	0	—
Милиарная	3	1,7	1	2,5	> 0,05
Всего	182	100,0	40	100,0	—
Примечание: согласно критерию χ^2 .					

Как представлено в таблице 45, в группе больных с «пекинским» генотипом в 1,8 раза чаще встречалась инфильтративная форма ($p = 0,036$, $\chi^2 = 4,38$), в то время как в «не пекинской» было больше фиброзно-кавернозных форм туберкулеза ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,95$).

На момент поступления в стационар большинство пациентов в обеих группах имели распространенные процессы, протяженностью более двух сегментов легочной ткани с одной или двух сторон с полостями распада или без. К ограниченным процессам, соответственно, относились туберкулезные изменения в легочной ткани протяженностью не более одного-двух сегментов в пределах одного легкого, с наличием или без полостей распада.

Удельный вес распространенных форм туберкулеза среди больных «пекинской» группы составил 86,8 % (158 человек), среди «не пекинской» – 90,0 % (36 человек) ($p > 0,05$). Следует отметить, что только у больных «пекинской» группы имелись сочетанные формы ТОД (очаговый туберкулез в сочетании с туберкулезом мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС) и ТВГЛУ в сочетании с туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС по одному человеку). Несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, что впоследствии и явилось причиной летального исхода этих пациентов.

В таблице 46 представлена клиническая структура всех впервые выявленных обследованных нами больных в «пекинской» и «не пекинской» группах.

Таблица 46 – Структура клинических форм у больных с впервые выявленным туберкулезом

Форма туберкулеза легких	Генотип МБТ				P
	«Пекин»		«не Пекин»		
	n	%	n	%	
Инфильтративная	60	50,0*	5	20,8*	0,016
Диссеминированная	27	22,5	8	33,3	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	21	17,5**	9	37,5**	0,054
Казеозная пневмония	3	2,5	0	0	-
ТВГЛУ	2	1,7	1	4,2	> 0,05
Очаговая	1	0,8	0	0	—
Туберкулема	2	1,7	0	0	—

Продолжение таблицы 46

Форма туберкулеза легких	Генотип МБТ				P
	«Пекин»		«не Пекин»		
	n	%	n	%	
Милиарная	4	3,3	1	4,2	> 0,05
Всего	120	100,0	24	100,0	—

Примечание: согласно критерию χ^2 .

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, вызванным «пекинским» генотипом, в 2,4 раза чаще ($p = 0,016$, $\chi^2 = 5,7$) встречались инфильтративные формы, в то время как у лиц с «не пекинским» генотипом наиболее часто встречаемой формой ($p = 0,054$, $\chi^2 = 3,7$) был ФКТ легких. Можно предположить, что при заражении «не пекинским» генотипом у части больных заболевание длительное время протекает инapperцептно и явления интоксикации возникают только при формировании уже запущенной формы туберкулеза. В то время как при заражении «пекинским» штаммом и развитии заболевания возникающие явления интоксикации побуждают пациентов в более ранние сроки обращаться за помощью в лечебные учреждения. Значительно чаще удельный вес диссеминированного и милиарного туберкулеза среди впервые выявленных больных в группе «Пекин» был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (у 29 из 31 пациента), что составило 93,6 %. В «не пекинской» группе доля таких больных оказалась значительно меньше (55,5 % – у 5 из 9 человек) ($p = 0,022$, $\chi^2 = 5,2$).

Доля умерших на протяжении нашего исследования в группе «Пекин» составила 15,9 %, в «не пекинской» группе – 10,0 % (таблица 47).

Таблица 47 – Структура клинических форм туберкулеза умерших больных среди групп «Пекин» и «не Пекин»*

Клиническая форма туберкулеза	Генотипы МБТ			
	«Пекин»		«не Пекин»	
	n	%	n	%
Инфильтративная, прогрессирование, развитие казеозной пневмонии	5	17,2	0	0
Фиброзно-кавернозная	10	34,4	2	50,0
Диссеминированная	10	34,4	1	25,0
Милиарная	1	3,5	1	25,0
Казеозная пневмония	1	3,5	0	0
Очаговая (+ туберкулез мозговых оболочек и ЦНС)	1	3,5	0	0
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (+ туберкулез мозговых оболочек и ЦНС)	1	3,5	0	0
Всего	29	100,0	4	100,0
Примечание: $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .				

Двое из четырех человек, умерших от туберкулеза, вызванного генотипом «не Пекин», составили больные с фиброзно-кавернозной формой. Среди больных, умерших от туберкулеза, вызванного «пекинским» генотипом МБТ, 86 % пациентов на вскрытии имели ФКТ, диссеминированный и казеозную пневмонию, из них 18 человек, что составило 62,1 %, были впервые выявленными. Следует отметить, что в группе «Пекин» в 65,5 % случаев (19 человек из 29) летальный исход заболевания наблюдался при прогрессировании туберкулеза на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции. Среди пациентов из «не пекинской» группы прогрессирование туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции было отмечено только у одного пациента, что составило 25,0 %, однако данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Сопутствующие заболевания пациентов подтверждались результатами дополнительных исследований и консультациями соответствующих специалистов (таблица 48).

Таблица 48 – Сопутствующие заболевания у больных туберкулезом «пекинской» и «не пекинской» групп*

Заболевания	Генотип МБТ			
	«Пекин», n = 182		«не Пекин», n = 40	
	n	%	n	%
Болезни органов дыхания	37	20,3	12	30,0
Болезни нервной системы	27	14,8	4	10,0
Болезни сердечно-сосудистой системы	12	6,6	1	2,5
Болезни желудочно-кишечного тракта	27	14,8	6	15,0
Болезни ЛОР-органов	6	3,3	—	—
Болезни почек	4	2,2	—	—
Травмы	4	2,2	—	—
Болезни глаз	3	1,7	2	5,0
Онкологические заболевания	—	—	2	5,0
Болезни половой системы	1	0,6	3	7,5
Сахарный диабет	10	5,6	1	2,5
ВИЧ-инфекция 4Б стадия	56	30,7	9	22,5
Прочие	8	4,4	3	7,5
*Примечание: $p > 0,05$, согласно критерию χ^2 .				

Структура соматических заболеваний не различалась среди больных обеих групп. Из болезней органов дыхания у 30 из 37 пациентов группы «Пекин», что составило 81,1 %, встречалась ХОБЛ, у 7 (18,9 %) – БА. Среди пациентов «не пекинской» группы доля больных с ХОБЛ была чуть ниже и составила 75 % (7 пациентов из 12), БА была выявлена у 25 % (5 человек). Никто из пациентов обеих групп не получал базисную терапию ХНЗЛ, рекомендуемую соответствующими стандартами. Вся структура заболеваний нервной системы была в 100 % случаев в обеих группах представлена дисметаболическими полинейропатиями у алкогользависимых пациентов. В качестве болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) более чем у 60 % пациентов из обеих групп встречались вирусные гепатиты В и С, остальная доля сопутствующих

заболеваний ЖКТ была представлена гастритами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Все пациенты с выявленной ВИЧ-инфекцией имели 4Б стадию ($CD4 < 350$ клеток), при этом никто из пациентов до поступления в стационар, не получал антиретровирусной терапии. Сопутствующих заболеваний не было выявлено у 39 (21,4 %) пациентов «пекинской» группы и у 10 (25,0 %) «не пекинской» ($p > 0,05$).

Таким образом, сравниваемые группы больных туберкулезом, вызванным МБТ «пекинского» и «не пекинского» генотипов, не различались по возрастной и социальной характеристике. Не было различий и по распространенности процесса в легочной ткани, а также структуре сопутствующих заболеваний. Однако в клинической структуре туберкулеза были выявлены различия в виде преобладания инфильтративных форм туберкулеза легких у больных с «пекинским» генотипом и фиброзно-кавернозных – у больных из группы «не Пекин».

Биологическая характеристика возбудителя туберкулеза «пекинского» и «не пекинского» генотипов оценивалась на основании данных скорости роста колоний на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и сведений о лекарственной устойчивости возбудителя.

Скорость роста оценивалась как высокая, если культура выросла менее чем через 30 суток количеством более 100 колоний, и низкая – если более чем через 30 суток в количестве менее 20 колоний. Средняя степень жизнеспособности МБТ определялась в случае роста культуры в течение 30 суток в количестве более 20, но менее 100 колоний. В 56,0 % случаев (102 культуры из 182) МБТ генотипа «Пекин» обладали высокой скоростью роста, для МБТ «не пекинского» генотипа эта доля была несколько выше и составила 62,5 % (25 культур из 40). Пятьдесят культур «пекинского» генотипа, что составило 27,5 %, имели низкую скорость роста и 30 (16,5 %) – среднюю. Для группы больных с «не пекинским» генотипом доля культур с низкой и средней скоростью роста составила 25 % (10 пациентов) и 12,5 % (5 пациентов) соответственно, полученные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

В группе пациентов, заболевание которых было вызвано возбудителем «пекинского» генотипа, ЛУ была выявлена у 141 человека, что составило 77,5 %, соответственно у 41 (22,5 %) МБТ сохранили чувствительность к ПТП. В группе больных с «не пекинским» генотипом ЛУ была выявлена у 30 человек (75,0 %) чувствительность ко всем ПТП была сохранена – у 10 (25,0 %) ($p > 0,05$).

В таблице 49 представлен спектр ЛУ МБТ к ПТП у обследованных больных туберкулезом из обеих групп.

Таблица 49 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у обследованных больных туберкулезом*

Противотуберкулезный препарат	Генотип МБТ			
	«Пекин», n = 182		«не Пекин», n = 40	
	n	%	n	%
Стрептомицин	86	47,3	14	35,0
Изониазид	79	43,4	11	27,5
Рифампицин	72	39,6	12	30,0
Этамбутол	52	28,6	7	17,5
Канамицин	22	12,1	3	7,5
Этионамид	14	7,7	3	7,5
*Примечание: * $p > 0,05$, согласно критерию χ^2 .				

Обращает на себя внимание, что МБТ «пекинского» генотипа несколько чаще по сравнению с «не пекинским» были устойчивы к ПТП, в том числе к стрептомицину в 1,4 раза, к изониазиду – в 1,6 раза, к рифампицину – в 1,3 раза, к этамбутолу и канамицину в 1,6 раз, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). Доля пациентов, выделяющих МЛУ штаммы возбудителя, в обеих группах также не различалась и составила для «пекинской» группы 32,4 % (59 человек), для «не пекинской» – 30,0 % (9 человек) ($p > 0,05$).

Стартовые режимы химиотерапии представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Режимы химиотерапии у больных туберкулезом в сравниваемых группах

Группа больных	Режимы химиотерапии							
	I режим ХТ		II режим ХТ		IV режим ХТ		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Туберкулез, вызванный МБТ «пекинского» генотипа	40	22,0	70	38,4	72	39,6	182	100,0
Туберкулез, вызванный МБТ «не пекинского» генотипа	8	20,0	20	50,0	12	30,0	40	100,0
Примечание: * $p > 0,05$, согласно критерию χ^2 .								

Из представленных в таблице 50 данных видно, что одинаково часто в качестве стартовых режимов химиотерапии у больных туберкулезом, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «Пекин» и «не Пекин», назначался I режим химиотерапии (лечение ЛЧ туберкулеза) ($p < 0,05$). В целом, пациентам из группы «Пекин» в 1,3 раза назначался IV (лечение МЛУ туберкулеза) режим химиотерапии, а из группы «не Пекин» – II (лечение полирезистентного туберкулеза), что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). Доля пациентов из группы «Пекин», выделяющих МЛУ штаммы возбудителя, оказалась несколько ниже (32,4 % – 59 больных), чем общее количество пациентов, которым был назначен IV режим химиотерапии (72 пациента – 39,6 %), что, однако, не вступает в противоречие с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ТОД с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» от 2014 г., в соответствии с которыми IV режим химиотерапии рекомендован для всех пациентов, у которых молекулярно-генетическим методом была определена ЛУ к рифампицину как маркеру МЛУ.

В таблице 51 представлен спектр ЛУ МБТ к ПТП у впервые выявленных больных туберкулезом из обеих групп.

Таблица 51 – Спектр лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных туберкулезом*

Противотуберкулезный препарат	Генотип МБТ			
	«Пекин», n = 120		«не Пекин», n = 24	
	n	%	n	%
Стрептомицин	56	46,7	9	37,5
Изониазид	39	32,5	6	25,0
Рифампицин	36	30,0	4	16,6
Этамбутол	29	24,6	4	16,6
Канамицин	12	10,0	2	8,3
Этионамид	8	6,6	1	4,2
*Примечание: *p > 0,05, согласно критерию χ^2 .				

Как показано в таблице 51, среди впервые выявленных больных, заболевание которых было вызвано МБТ «пекинского» генотипа, несколько чаще по сравнению с «не пекинским» встречалась ЛУ к ПТП, в том числе к стрептомицину и изониазиду – в 1,3 раза, к рифампицину – в 1,8 раза, к этамбутолу – в 1,5 раза, к канамицину – в 1,2 раза и этионамиду – в 1,6 раза, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). Доля пациентов, выделяющих МЛУ штаммы возбудителя, была чуть выше среди пациентов «пекинской» группы – 27,5 % (33 человека). Среди «не пекинской» группы МЛУ была определена у 4 человек, что составило 16,6 % ($p > 0,05$).

Таблица 52 иллюстрирует режимы ХТ у впервые выявленных пациентов.

Таблица 52 – Режимы химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом в сравниваемых группах*

Группы больных	Режимы химиотерапии							
	I режим ХТ		II режим ХТ		IV режим ХТ		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Туберкулез, вызванный МБТ «пекинского» генотипа	33	27,5	51	42,5	36	30,0	120	100,0
Туберкулез, вызванный МБТ «не пекинского» генотипа	7	29,0	13	54,2	4	16,6	24	100,0

*Примечание: $p > 0,05$, согласно критерию χ^2 .

Как показано в таблице, одинаково часто в качестве стартовых режимов химиотерапии у больных туберкулезом, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «Пекин» и «не Пекин», назначался I режим химиотерапии (лечение ЛЧ туберкулеза) ($p < 0,05$). Наиболее часто назначаемым режимом среди впервые выявленных пациентов из обеих групп оказался II режим химиотерапии (лечение полирезистентного туберкулеза). Практически треть пациентов из группы «Пекин» в качестве стартового режима ХТ получали IV режим ХТ (лечение МЛУ туберкулеза), что оказалось возможным в результате внедрения с 2014 г. в ИОКТБ молекулярно-генетического метода Gene Xpert.

В основу оценки эффективности противотуберкулезной ХТ у больных сравниваемых групп легли традиционные фтизиатрические критерии – закрытие полостей распада и прекращение бактериовыделения.

В качестве дополнительных критериев эффективности лечения нами использованы клинические данные, при оценке которых, в частности, со стороны больного имеется определенный субъективизм, поэтому они не могут считаться надежными, а также ряд общеклинических гематологических показателей и ЛИИ.

Все пациенты являлись бактериовыделителями, при поступлении в стационар полости распада в легких определялись у 140 пациентов (76,9 %) «пекинской» группы и 30 (75,0 %) – «не пекинской» ($p > 0,05$).

Одновременно учитывалась и динамика рентгенологических изменений.

Слабopоложительной динамикой считали уменьшение количества очагов, незначительное рассасывание инфильтрации и несущественное сокращение размеров сохраняющихся полостей распада; положительной динамикой – рассасывание значительного количества очагов и инфильтрации, уменьшение количества и размеров полостей распада или их закрытие. Первое контрольное рентгенологическое обследование проводилось через два, повторное – через три месяца с момента поступления больного в стационар. Не у всех пациентов сравнимых групп удалось проследить динамику, поскольку некоторые из них самовольно прерывали лечение и покидали стационар. Через два месяца контрольное рентгенологическое исследование является обязательным и до этого срока пролечились 154 пациента из 182 (84,6 %) с заболеванием, вызванным МБТ генотипа «Пекин» и 32 из 40 пациентов (80 %) с туберкулезом, вызванным «не пекинским» генотипом возбудителя.

Через три месяца лечения пациенты, как правило, готовятся к выписке и если полость распада закрывается, а бактериовыделение прекращается, пациент переводится из стационара на амбулаторное лечение. Поэтому три месяца лечения и явились вторым контрольным сроком обследования для пациентов. К этому сроку под нашим наблюдением осталось 126 пациентов из 182 (69,2 %), вызванным МБТ генотипа «Пекин», и 28 из 40 пациентов (70,0 %) с туберкулезом, вызванным «не пекинским» генотипом возбудителя.

В таблице 53 представлены основные клинические симптомы у больных туберкулезом и динамика клинических проявлений через два и три месяца проводимой химиотерапии. Наиболее частыми симптомами у больных обеих групп при поступлении в стационар были кашель, слабость, одышка и повышение температуры. Обращает на себя внимание, что жалобы больных на лихорадку ($p = 0,039$, $\chi^2 = 4,23$) и пониженный аппетит ($p = 0,013$, $\chi^2 = 10,35$), как проявление интоксикационного синдрома, чаще предъявлялись в «пекинской» группе.

Таблица 53 – Динамика клинических симптомов через два и три месяца химиотерапии у больных туберкулезом, вызванным МБТ «Пекин» и «не Пекин»

Симптом		Исходные данные		Через 2 месяца		Через 3 месяца	
		«Пекин»	«не Пекин»	«Пекин»	«не Пекин»	«Пекин»	«не Пекин»
Лихорадка	n	148	26	36	4	27	4
	%	81,3**	65,0**	23,3	12,5	21,4	14,3
Снижение аппетита	n	85	7	18	3	10	2
	%	46,7*	17,5*	11,7	9,4	7,9	7,1
Похудание	n	84	20	6	2	0	0
	%	46,2	50,0	3,9	6,3	0	0
Слабость	n	120	23	41	2	28	4
	%	65,9	57,5	26,6**	6,3**	22,2	14,3
Потливость	n	48	9	5	0	5	1
	%	26,4	22,5	3,2	0	4,0	3,6
Кашель	n	152	32	48	6	39	2
	%	83,5	80,0	31,2	18,8	30,9**	7,1**
Одышка	n	119	24	39	6	37	2
	%	65,4	60,0	25,3	18,8	29,4*	7,1*
Боли в грудной клетке	n	58	8	17	0	11	0
	%	31,8	20,0	10,0	0	8,7	0
Кровохарканье	n	27	7	9	1	8	1
	%	14,8	17,5	5,8	3,1	6,3	3,6
Нет жалоб	n	5	1	74	20	56	21
	%	2,8	2,5	48,1	62,5	44,4*	75,0*
Всего	n	182	40	154	32	126	28
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: *p < 0,01; **p < 0,05, согласно критерию χ^2 .

Оценивая данные таблицы 53, следует отметить, что среди больных «пекинской» группы достоверно чаще к концу второго месяца проводимой химиотерапии сохранялись явления интоксикации в виде общей слабости

($p = 0,024$, $\chi^2 = 5,09$), к концу третьего месяца проводимого лечения сохранялись кашель ($p = 0,019$, $\chi^2 = 5,48$) и одышка ($p = 0,027$, $\chi^2 = 4,86$). Отсутствие жалоб через три месяца стационарного лечения были более характерны для пациентов «не пекинской» группы ($p = 0,0066$, $\chi^2 = 7,37$).

Существенное клиническое значение имеют гематологические методы исследования не только в диагностике туберкулеза органов дыхания, но и для оценки динамики процесса. Для оценки степени выраженности интоксикационного синдрома у больных предлагается подсчет различных индексов, в том числе в 1981 г. В. К. Островским был предложен метод подсчёта ЛИИ.

В таблице 54 представлены отклонения лабораторных показателей у больных обеих групп.

Таблица 54 – Гематологические показатели через два и три месяца химиотерапии у больных туберкулезом, вызванным МБТ «Пекин» и «не Пекин»*

Гематологические показатели		Исходные данные		Через 2 месяца		Через 3 месяца	
		«Пекин»	«не Пекин»	«Пекин»	«не Пекин»	«Пекин»	«не Пекин»
ЛИИ > 3	n	75	16	39	8	22	4
	%	41,2	40,0	25,3	25,0	17,5	14,3
Эритроциты < $3,6 \cdot 10^{12}/л$	n	71	16	52	10	34	8
	%	39,0	40,0	33,7	31,3	27,0	28,6
Hb менее 120 г/л	n	91	23	71	12	48	10
	%	50,0	57,5	46,1	37,5	38,1	35,7
СОЭ > 14 мм/ч	n	145	29	101	20	91	18
	%	79,7	72,5	65,6	62,5	72,2	64,3
L > $8,0 \times 10^9/л$	n	89	23	60	13	49	12
	%	48,9	57,5	38,9	40,6	38,9	42,9
п/я > 5 %	n	75	22	59	11	52	10
	%	41,2	55,0	38,3	34,4	41,3	35,7

Продолжение таблицы 54

Гематологические показатели		Исходные данные		Через 2 месяца		Через 3 месяца	
		«Пекин»	«не Пекин»	«Пекин»	«не Пекин»	«Пекин»	«не Пекин»
с/я > 67 %	n	86	19	51	10	49	8
	%	47,3	47,5	33,1	31,3	38,9	28,6
м > 8 %	n	39	9	26	5	25	5
	%	21,4	22,5	16,8	15,6	19,8	17,9
л < 19 %	n	81	17	33	6	23	5
	%	44,5	42,5	21,4	18,8	18,3	17,9
Всего	n	182	40	154	32	126	28
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .							

Из представленной таблицы можно заключить, что существенных, статистически значимых различий показателей у больных сравниваемых групп не выявлено. Средние показатели ЛИИ, содержания эритроцитов, гемоглобина в эритроцитах, лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) также не имели различий ($p > 0,05$).

В таблице 55 отражена динамика рентгенологических показателей у наблюдаемых пациентов в контрольные сроки.

Таблица 55 – Рентгенологическая динамика специфических изменений в легких через два и три месяца от начала стационарного курса лечения у больных сравнимых групп*

Группа больных		Рентгенологическая динамика									
		отсутствует		слабополо- жительная		положи- тельная		отрица- тельная		всего наблюдений	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Через 2 месяца	Туберкулез, вызванный МБТ «пекинского» генотипа	10	6,5	86	55,9	41	26,6	17	11,0	154	100,0
	Туберкулез, вызванный МБТ «не пекинского» генотипа	2	6,3	18	56,2	9	28,1	3	9,4	32	100,0
Через 3 месяца	Туберкулез, вызванный МБТ «пекинского» генотипа	2	1,6	57	45,2	50	39,7	17	13,5	126	100,0
	Туберкулез, вызванный МБТ «не пекинского» генотипа	1	3,7	12	44,5	13	48,1	1	3,7	27	100,0

Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .

Как представлено в таблице 55, через два месяца от начала курса стационарного лечения «слабоположительная динамика» достигалась чуть более чем у половины больных обеих групп. «Положительной динамики» удавалось добиться у четверти пациентов как в одной, так и в другой группе. «Отрицательная динамика» или отсутствие рентгенологических изменений в легочной ткани было отмечено у 1/5 больных.

Через три месяца, во время проведения второго контрольного

рентгенологического исследования, доля больных в обеих группах со «слабоположительной» динамикой изменений на рентгенограмме незначительно снизилась по сравнению с предыдущим обследованием. В обеих группах произошел прирост доли больных, у которых наблюдалась «положительная» динамика рентгенологических изменений: среди пациентов из группы «Пекин» увеличение произошло в 1,5 раза, среди больных, заболевание которых было вызвано МБТ «не пекинской» группы – в 1,7 раза. Одновременно к концу третьего месяца интенсивной фазы химиотерапии снизилась доля больных с «отсутствием» и «отрицательной» рентгенологической динамикой в легочной ткани. Для больных из группы «Пекин» снижение было незначительным – в 1,1 раза (с 17 до 15 %), более существенным – в 2 раза (с 15,6 до 7,7 %) – оно было для больных из «не пекинской» группы ($p > 0,05$).

Таблица 56 – Закрытие полостей распада через два и три месяца от начала стационарного курса лечения у больных сравниваемых групп*

Группы больных		«Пекин»		«не Пекин»	
		n	%	n	%
Через 2 месяца	Всего пациентов	154	100,0	32	100,0
	Пациентов с CV(+)	117	76,0	24	75,0
	Закрытие CV(+)	16	13,6	1	4,2
Через 3 месяца	Всего пациентов	126	100,0	28	100,0
	Пациентов с CV(+)	95	75,4	21	75,0
	Закрытие CV(+)	23	24,2	2	9,5
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .					

Как представлено в таблице 56, закрытие полостей распада (CV+) происходило несколько чаще у больных в группе «Пекин» ($p > 0,05$). Данную ситуацию можно объяснить исходными формами сравниваемых групп. В группе больных туберкулезом, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «не Пекин», даже среди впервые выявленных, изначально доля больных с ФКТ была

достоверно выше, по сравнению с группой генотипа «Пекин» – 37,5 и 17,5 % соответственно.

Аналогично контрольному рентгенологическому обследованию прекращение бактериовыделения у больных сравниваемых групп оценивали через два и три месяца от начала стационарного курса ХТ (таблица 57).

Таблица 57 – Прекращение бактериовыделения через два и три месяца от начала стационарного курса ХТ у больных сравниваемых групп

Критерий	Первое (через 2 месяца)				Второе (через 3 месяца)			
	Группа «Пекин»		Группа «не Пекин»		Группа «Пекин»		Группа «не Пекин»	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Прекращение бактериовыделения	101	65,6	23	67,6	91	72,2*	25	92,6*
Всего:	154	100,0	34	100,0	126	100,0	27	100,0
Примечание: * $p < 0,05$; согласно критерию χ^2 .								

Как показано в таблице 57, результаты первого контрольного бактериологического исследования в обеих группах практически не имели отличий. По результатам второго контрольного бактериологического исследования в обеих группах отмечено увеличение доли больных, у которых в результате лечения произошло прекращение бактериовыделения. Результаты сравнения выявили достоверные отличия, позволяющие говорить о том, что среди пациентов «не пекинской» группы через три месяца на фоне проводимого лечения в 1,3 раза чаще прекращается бактериовыделение, чем среди больных, заболевание которых вызвано МБТ генотипа «Пекин» ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,9$).

Таким образом, на основании сравнительного анализа установлено, что среди всех больных «пекинской» группы ($p = 0,036$, $\chi^2 = 4,38$), равно как и среди впервые выявленных ($p = 0,016$, $\chi^2 = 5,7$), чаще встречался инфильтративный туберкулез легких. У всех пациентов из группы «не Пекин» ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,95$), как и среди впервые выявленных больных ($p = 0,054$, $\chi^2 = 3,7$), преобладающей

формой был ФКТ. В 93,6 % случаев удельный вес диссеминированного и милиарного туберкулеза среди впервые выявленных больных в группе «Пекин» был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с группой «не Пекин», где доля таких больных оказалась достоверно меньше и составила 55,5 % ($p = 0,022$, $\chi^2 = 5,2$). Среди пациентов «пекинской» группы при поступлении в стационар чаще встречались жалобы на лихорадку ($p = 0,039$, $\chi^2 = 4,23$) и пониженный аппетит ($p = 0,013$, $\chi^2 = 10,35$), а на фоне лечения более стойко сохранялись слабость ($p = 0,024$, $\chi^2 = 5,09$), кашель ($p = 0,019$, $\chi^2 = 5,48$), одышка ($p = 0,027$, $\chi^2 = 4,86$) и бактериовыделение ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,9$).

Прекращение бактериовыделения через три месяца от начала лечения среди пациентов из группы «не Пекин» наблюдалось в 1,3 раза чаще, чем среди «пекинской» группы ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,9$).

6.2 Характеристика субтипов микобактерий туберкулеза генотипа «Пекин» у обследованных больных туберкулезом на территории Иркутской области

Для решения шестой задачи был проведен сравнительный анализ клинической структуры, течения, лекарственной устойчивости МБТ, эффективности лечения и исходов туберкулеза органов дыхания у больных с разными субтипами генотипа «Пекин». Как было указано в предыдущем разделе нашей работы, были использованы культуры МБТ, выделенные от 222 больных туберкулезом легких, жителей Иркутской области.

Всего пациентов с генотипом «Пекин» было 182, из них субтип М1Т 16 был определен у 68 человек (37,4 %), субтип М1Т 17 – у 63 человек (34,6 %). Третью подгруппу составили представители других субтипов «Пекин» – 51 человек (28,0 %).

Таблица 58 – Возрастная структура больных, пораженных разными субтипами МБТ*

Субтипы генотипа «Пекин»		Возраст (годы)						
		< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60 и >	всего
MIT 16	n	1	22	18	11	14	2	68
	%	1,4	32,4	26,5	16,2	20,6	2,9	100,0
MIT 17	n	0	16	27	8	10	2	63
	%	0	25,4	42,8	12,7	15,9	3,2	100,0
«Другие»	n	2	14	14	11	8	2	51
	%	3,9	27,5	27,5	21,5	15,7	3,9	100,0
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .								

Как представлено в таблице 58, наиболее часто среди заболевших туберкулезом во всех трех группах встречалась категория больных в возрасте 20–39 лет ($p > 0,05$). Аналогичная возрастная структура зарегистрирована в целом и среди больных туберкулезом на территории Иркутской области, где преобладающее большинство больных выявляются в возрасте 20–39 лет.

Географическая распространенность разных субтипов МБТ в сгруппированных районах Иркутской области представлена в таблице 59.

Таблица 59 – Географическая распространенность субтипов МБТ «пекинского» генотипа у обследованных больных по принципу объединения районов Иркутской области

Субтип генотипа «Пекин»	Северный район		Крупные города Иркутской области		Округ		Сельский район		Район с высокой заболеваемостью по Железной дороге		г. Иркутск	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MIT 16 n = 68	15	71,4*	36	42,4 ¹	3	30,0	6	22,2 ²	18	47,4	0	0

Продолжение таблицы 59

Субтип генотипа «Пекин»	Северный район		Крупные города Иркутской области		Округ		Сельский район		Район с высокой заболевае- мостью по Железной дороге		г. Иркутск	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
МІТ 17 n = 63	4	19,1	21	24,7	2	20,0	11	40,8	14	36,8	11	100,0
Другие n = 41	2	9,5*	28	32,9	5	50,0 ³	10	37,0	6	15,8	0	0
Всего	21	100,0	85	100,0	10	100,0	27	100,0	38	100,0	11	100,0
Примечание: * ^{1,3} p < 0,05; * ² p < 0,01, согласно критерию χ^2 .												

Как следует из таблицы 59, достоверно чаще на «Северных территориях» Иркутской области встречался субтип «МІТ 16» генотипа «Пекин». Различия являются статистически значимыми по сравнению с территориями «Крупных городов Иркутской области» ($p = 0,032$, $\chi^2 = 4,59$) и «Сельским районом» ($p = 0,0018$, $\chi^2 = 9,7$). Следует отметить, что на территории г. Иркутска в 100 % случаев был представлен субтип «МІТ 17». Несколько выше по сравнению с другими районами Иркутской области, распространенность субтипа «МІТ 17» была также на территории «Сельского района» и «Района с высокой заболеваемостью по железной дороге», что однако не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). По сравнению с «Северными территориями» «Другие» субтипы достоверно чаще регистрировались в Эхирит-Булагатском округе ($p = 0,039$, $\chi^2 = 4,2$).

Характеристика социального статуса пациентов с туберкулезом трех обследуемых групп представлена в таблице 60.

Таблица 60 – Социальная характеристика обследованных пациентов

Социальный статус		Субтипы «пекинского» генотипа					
		«MIT 16», n = 68		«MIT 17», n = 63		«Другие», n = 51	
		n	%	n	%	n	%
Контакт с туберкулезом	Бытовой	4	5,9	4	6,4	2	3,9
	В местах лишения свободы	23	33,8	20	31,7	16	31,4
	Отсутствие сведений о контакте	41	60,3	39	61,9	33	64,7
Алкогольная и наркотическая зависимость		42	61,8	39	61,9	31	60,8
Неработающие трудоспособного возраста		32	47,1	31	49,2	27	52,9
Работающие трудоспособного возраста		9	13,2	12	19,0	7	13,7
Работающие нетрудоспособного возраста		1	1,5	—	—	—	—
Инвалиды по общесоматическому заболеванию III группы		1	1,5	2	3,2	—	—
Инвалиды по туберкулезу II группы		13	19,1	12	19,0	9	17,6
Инвалиды по туберкулезу III группы		9	13,2	7	11,1	5	9,8
Пенсионеры		2	2,9	2	3,2	1	2,0
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .							

Как показано в таблице 60, социальная характеристика больных из обеих групп не имела статистических различий ($p > 0,05$). У большей части пациентов отсутствовали сведения о контакте с больным туберкулезом, около 2/3 больных были алкоголь- и наркозависимы. Наибольший удельный вес больных во всех группах составляли безработные пациенты трудоспособного возраста. Постоянное место работы, в течение 6 месяцев и более, имели примерно четверть пациентов. Обращает на себя внимание факт высокого удельного веса инвалидов в социальной структуре обеих групп. Среди пациентов из групп «MIT 16» и «MIT 17», были три человека, являющиеся инвалидами третьей группы по общесоматическим заболеваниям (сахарный диабет и болезни опорно-двигательного аппарата), с длительностью инвалидности от двух до пяти лет. Среди инвалидов по туберкулезу доля инвалидов II группы во всех трех группах была примерно

одинаковой (59,1 % среди пациентов из группы «МІТ 16», 63,2 % – «МІТ 17» и 64,3 % – «Другие»).

В предыдущей главе нами не было установлено различий в методах выявления туберкулеза среди больных «пекинской» и «не пекинской» групп. В таблице 61 показано распределение пациентов с туберкулезом, вызванным МБТ разных субтипов генотипа «Пекин», выявленных различными методами.

Таблица 61 – Распределение больных туберкулезом по методу выявления

Метод выявления	Субтипы МБТ генотипа «Пекин»					
	МІТ 16		МІТ 17		Другие	
	п	%	п	%	п	%
Профилактический осмотр	18	26,5	16	25,4	23	45,1
Обращаемость	50	73,5*	47	74,6*	28	54,9*
Всего	68	100,0	63	100,0	51	100,0
Примечание: * $p < 0,05$, согласно критерию χ^2						

Как видно из таблицы 61, наиболее часто туберкулез легких по обращаемости за медицинской помощью выявлялся у лиц, заболевание которых вызвано микобактериями штамма «Пекин» «МІТ 16» ($p = 0,054$, $\chi^2 = 3,69$) и «МІТ 17» ($p = 0,044$, $\chi^2 = 4,025$) при сравнении с группой «других» субтипов.

Большая часть пациентов при поступлении в стационар в каждой группе имела обширные процессы (распространяющиеся в ткани обоих легких или в пределах одного легкого с поражением более двух сегментов, с наличием или без полостей распада). Доля распространенных процессов среди больных туберкулезом субтипа «МІТ 16» составила 85,3 % (58 человек из 68), МІТ 17 – 87,3 % (55 человек из 63), среди пациентов с «другими» субтипами «пекинского» генотипа – 88,2 % (45 человек из 51). Остальные пациенты имели ограниченные процессы (туберкулезные изменения в легочной ткани протяженностью не более одного-двух сегментов в пределах одного легкого).

В таблице 62 представлена клиническая структура всех обследованных нами больных. С учетом небольшой численности выборки мы не стали разделять

пациентов на впервые выявленных и ранее леченных.

Таблица 62 – Структура клинических форм у больных с разными субтипами генотипа «Пекин»

Форма туберкулеза легких	Субтипы МБТ генотипа «Пекин»					
	МІТ 16		МІТ 17		Другие	
	n	%	n	%	n	%
Инфильтративная	30	44,1	25	39,7	26	51,0
Диссеминированная	11	16,2	15	23,8	9	17,6
Фиброзно-кавернозная	23	33,8	18	28,5	13	25,5
Казеозная пневмония	2	2,9	1	1,6	0	0
ТВГЛУ	1	1,5	2	3,2	0	0
Очаговая	1	1,5	0	0	0	0
Туберкулома	0	0	1	1,6	1	2,0
Милиарная	0	0	1	1,6	2	3,9
Всего	68	100,0	63	100,0	51	100,0
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .						

Как показано в таблице 62, достоверных отличий в клинической структуре у пациентов с разными субтипами МБТ генотипа «Пекин» получено не было. Однако в группе пациентов, пораженных «другими» генотипами «Пекин» несколько чаще, чем в группах «МІТ 16» и «МІТ 17», встречался инфильтративный и реже – ФКТ ($p > 0,05$). Кроме того, среди пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ субтипа «МІТ 16» генотипа «Пекин», не было зарегистрировано таких форм, как очаговая и милиарная. Такая тяжелая форма туберкулеза, как казеозная пневмония, встречалась у двух больных из группы «МІТ 16» и у одного пациента группы «МІТ 17».

Структура сопутствующих заболеваний у больных трех групп представлена в таблице 63.

Таблица 63 – Сопутствующая патология у больных туберкулезом с разными субтипами «пекинского» генотипа МБТ

Сопутствующая патология	Субтипы генотипа «Пекин»					
	«МІТ 16»		«МІТ 17»		«Другие»	
	n	%	n	%	n	%
ХНЗЛ	17	25,0	10	15,9	9	17,0
СД	3	4,4	5	7,9	2	3,9
ИБС	3	4,4	1	1,6	1	2,0
Вирусный гепатит В, С	4	5,9	11	17,5	5	9,8
ВИЧ-инфекция	16	23,5*	26	41,3*	14	27,5
Прочие	35	51,5	25	39,7	24	47,1
Нет	18	26,4	6	9,5	12	23,5
Всего	68	—	63	—	51	—
Примечание: * $p < 0,05$, согласно критерию χ^2 .						

Из представленной таблицы 63 видно, что достоверно чаще среди пациентов из группы «МІТ 17» туберкулезному процессу сопутствовала или предшествовала ВИЧ-инфекция, статистические различия были получены при сравнении с группой «МІТ 16» ($p = 0,04$, $\chi^2 = 3,9$). Хроническая обструктивная болезнь легких несколько чаще встречалась у больных, пораженных субтипом «МІТ 16», вирусный гепатит В и С – среди пациентов из групп «МІТ 16» и «Другие», что однако не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). Среди структуры прочих заболеваний встречались поражения желудочно-кишечного тракта, почек, половых органов, глаз, ЛОР-органов и нервной системы.

Биологическая характеристика возбудителя туберкулеза «пекинского» генотипа разных субтипов оценивалась по скорости роста и устойчивости к ПТП (таблицы 64 и 65).

Таблица 64 – Скорость роста МБТ разных субтипов генотипа «Пекин»*

Скорость роста МБТ	Субтипы МБТ генотипа «Пекин»					
	MIT 16		MIT 17		Другие	
	n	%	n	%	n	%
Высокая	33	48,5	41	65,0	28	58,3
Низкая	35	51,5	22	35,0	20	41,7
Всего	68	100,0	63	100,0	48	100,0
Примечание * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .						

Как показано в таблице 64, статистически значимых различий по скорости роста между представителями трех групп не получено. У большей части пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «Пекин» «MIT17» и «другими» субтипами скорость роста возбудителя характеризовалась как высокая. Среди представителей группы «MIT 16» одинаково часто встречалась как высокая, так и низкая скорость роста МБТ.

Из представленной ниже таблицы 65 наиболее часто с ЛУ ассоциировались штаммы МБТ «MIT 17», чем субтипы «пекинского» генотипа «MIT 16» и «другие».

Таблица 65 – Спектр лекарственной устойчивости среди разных субтипов МБТ генотипа «Пекин»

Спектр противотуберкулезных препаратов	Субтипы МБТ генотипа «Пекин»					
	«MIT 16», n = 68		«MIT 17», n = 63		«Другие», n = 51	
	n	%	n	%	n	%
S	27	39,7	35	55,6	24	47,1
H*	20	29,4*	35	55,6*	24	47,1
R**	17	25,0*	35	55,6*	20	39,2
E	15	22,1	20	31,7	17	33,3
K***	4	5,9*	14	22,2*	4	7,8
Ea	5	7,4	9	14,3	3	5,9

Продолжение таблицы 65

Спектр противотуберкулезных препаратов	Субтипы МБТ генотипа «Пекин»					
	«МІТ 16», n = 68		«МІТ 17», n = 63		«Другие», n = 51	
	n	%	n	%	n	%
МЛУ****	13	19,1*	28	44,4*	18	35,3
Чувствительность сохранена	18	26,5	11	17,4	12	23,5
Примечание: *p < 0,01; согласно критерию χ^2 .						

Как представлено в таблице 65, среди группы пациентов заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «Пекин» субтипа «МІТ 17», достоверно чаще встречалась ЛУ к таким препаратам, как Изониазид ($p = 0,0043$, $\chi^2 = 8,1$), Рифампицин ($p = 0,0007$, $\chi^2 = 11,5$) и Канамицин ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,5$), по сравнению с группой «МІТ 16». Доля больных, выделяющих ЛУ штаммы МБТ к таким препаратам, как Стрептомицин, Этамбутол и Этионамид среди трех групп разных субтипов достоверно не различалась ($p > 0,05$). Удельный вес МЛУ среди *M. tuberculosis* семейства «Пекин» субтип «МІТ 17» оказался значимо выше по сравнению с субтипом «МІТ 16» ($p = 0,0033$, $\chi^2 = 8,6$).

Далее будут рассмотрены режимы ХТ, применяемые в лечении больных туберкулезом, вызванным разными субтипами МБТ генотипа «Пекин» с последующей оценкой эффективности лечения пациентов каждой группы.

Таблица 66 – Режимы химиотерапии, применяемые в лечении туберкулеза, вызванного разными субтипами МБТ генотипа «Пекин»

Субтипы «Пекин»	Применяемые режимы химиотерапии							
	лечение чувствительного туберкулеза		лечение полирезистентного туберкулеза		лечение МЛУ туберкулеза		всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
МІТ 16	15	22,1	36	52,9*	17	25,0*	68	100,0
МІТ 17	15	23,8	13	20,6*	35	55,5*	63	100,0
«Другие»	9	17,6	22	43,1*	20	39,2	51	100,0
Примечание: * $p < 0,01$; согласно критерию χ^2 .								

Выявление ЛУ к R, как потенциальному маркеру МЛУ, методом Gene Xpert позволило уже в первые несколько дней проводить отбор пациентов, которые нуждались в IV режиме химиотерапии. Поскольку в группе представителей «МІТ 17» доля пациентов с ЛУ к рифампицину была достоверно выше, чем среди представителей других субтипов, именно в этой группе больных наиболее часто, чем среди представителей «МІТ 16», в лечении применялся IV режим ХТ (лечение МЛУ туберкулеза) ($p = 0,0007$, $\chi^2 = 11,51$). Среди пациентов, заболевание которых было вызвано субтипами «МІТ 16» и «Другие» генотипа «Пекин», достоверно чаще, чем среди представителей «МІТ 17», в лечении применялся II режим химиотерапии (лечение полирезистентного туберкулеза) ($p = 0,0001$, $\chi^2 = 18,96$) и ($p = 0,0026$, $\chi^2 = 9,09$) соответственно. Доля больных, лечение которых при поступлении в стационар проходило по I режиму ХТ, во всех трех группах достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Клиническая симптоматика у пациентов с разными субтипами генотипа «Пекин» при поступлении в стационар к концу второго и третьего месяца с момента госпитализации больных представлена в таблице 67.

Таблица 67 – Динамика клинических симптомов через 2 и 3 месяца ХТ с момента госпитализации больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин»

Клинический симптом		Исходные, n = 182			Через 2 месяца, n = 156			Через 3 месяца, n = 126		
		МІТ 16	МІТ 17	другие	МІТ 16	МІТ 17	другие	МІТ 16	МІТ 17	другие
Снижение аппетита	n	29	20	23	4	8	4	2	5	1
	%	42,6	31,7	45,1	7,1	14,5	9,3	4,6	10,2	3,0
Похудание	n	29	26	18	1	0	1	0	0	0
	%	42,6	41,3	35,3	1,8	0	2,3	0	0	0
Слабость	n	43	47	31	9	15	12	8	12	7
	%	63,2	74,6	60,8	16,1	27,3	27,9	18,2	24,5	21,2
Потливость	n	15	20	8	2	2	1	2	2	1
	%	22,1	31,7	15,7	3,6	3,6	2,3	4,6	4,1	3,0
Кашель	n	58	48	43	18	18	14	15	16	7
	%	85,3	76,2	84,3	32,1	32,7	32,6	34,1	32,6	21,2
Одышка	n	42	44	32	16	12	12	15	11	5
	%	61,8	69,8	62,7	28,6	21,8	27,9	34,1	22,4	15,2
Боли в грудной клетке	n	26	15	15	4	6	6	3	5	3
	%	38,2	23,8	29,4	7,1	10,9	14,0	6,8	10,2	9,1
Кровохарканье	n	8	9	6	4	3	1	3	3	1
	%	11,8	14,3	11,8	7,1	5,5	2,3	6,8	6,1	3,0
Лихорадка	n	47	35	27	11	14	8	9	12	7
	%	69,0	55,6	52,9	19,6	25,5	18,6	20,5	24,4	21,2
Нет жалоб	n	2	1	1	27	26	22	23	26	20
	%	2,9	1,6	2,0	48,2	47,3	51,2	52,3	53,1	60,6
Всего	n	68	63	51	56	55	43	44	49	33
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: *p > 0,05; согласно критерию χ^2 .

Из представленной таблицы 67 видно, что большая часть больных во всех трех группах при поступлении в стационар имела клинические признаки

заболевания. Среди симптомов интоксикации наиболее часто во всех группах встречались пониженный аппетит, слабость и потливость, среди легочных симптомов – кашель и одышка. У пациентов с туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин», имелись различия, статистически не значимые ($p > 0,05$). В процессе лечения во всех трех группах больных была достигнута выраженная положительная динамика уже через два месяца. К концу третьего месяца больные набрали вес, почти у всех были купированы слабость, потливость. Однако, примерно у трети больных на фоне проводимого лечения сохранялись локальные симптомы – кашель и одышка, у четверти пациентов – лихорадка ($p > 0,05$).

Таблица 68 – Динамика гематологических показателей к концу 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин»

Основные гематологические показатели		Исходные, n = 182			Через 2 месяца, n = 156			Через 3 месяца, n = 126		
		МГТ 16	МГТ 17	другие	МГТ 16	МГТ 17	другие	МГТ 16	МГТ 17	другие
ЛИИ > 3	n	27	31	17	14	13	12	7	12	5
	%	39,7	49,2	33,3	25,0	23,6	27,9	15,9	24,5	15,2
Эр < 3,6	n	27	25	15	22	21	10	11	15	8
	%	39,7	39,7	29,4	39,3	38,2	23,3	25,0	30,6	24,2
Hb < 120 г/л	n	36	36	20	28	28	16	19	22	10
	%	52,9	57,1	39,2	50,0	50,9	37,2	43,2	44,9	30,3
СОЭ > 14 мм/ч	n	55	57	35	39	42	26	29	37	22
	%	80,9	90,5*	68,6*	69,6	76,4	60,5	65,9	75,5	66,6
L > 8,0	n	35	30	20	25	21	14	15	23	10
	%	51,5	47,6	39,2	44,6	38,2	32,6	34,1	46,9	30,3
п/я > 5 %	n	32	28	17	19	22	18	17	22	12
	%	47,1	44,4	33,3	33,9	40,0	41,9	38,6	44,9	36,4
с/я > 67 %	n	31	38	22	22	17	13	8	15	6
	%	45,6	60,3	43,1	39,3	30,9	30,2	18,2	30,6	18,1

Продолжение таблицы 68

Основные гематологические показатели		Исходные, n = 182			Через 2 месяца, n = 156			Через 3 месяца, n = 126		
		М1Т 16	М1Т 17	другие	М1Т 16	М1Т 17	другие	М1Т 16	М1Т 17	другие
м > 8 %	n	13	11	6	10	10	6	11	8	7
	%	19,1	17,5	11,8	17,6	18,1	14,0	25,0	16,3	21,2
л < 19 %	n	32	37	12	14	13	12	8	18	11
	%	47,0	58,7**	23,5**	25,0	23,6	28,0	18,2	36,7	33,3
Всего	n	68	63	51	56	55	43	44	49	33
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: * p < 0,01; согласно критерию χ^2 .

Из представленной таблицы 68 видно, что среди представителей «М1Т 17» при поступлении в стационар наиболее часто регистрировались высокие показатели СОЭ ($p = 0,0003$, $\chi^2 = 12,85$) и снижение количества лимфоцитов ($p = 0,0069$, $\chi^2 = 7,29$), по сравнению с представителями «других» субтипов и «М1Т 16». Другие неблагоприятные гематологические показатели – снижение количества гемоглобина, эритроцитов, повышение ЛИИ, общее количество лейкоцитов в начале лечения и на фоне противотуберкулезной терапии через 2 и 3 месяца также были несколько выше у пациентов с генотипом МБТ «Пекин» М1Т 17, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$).

Рентгенологическая динамика изменений в легочной ткани в контрольные сроки представлена в таблице 69.

Таблица 69 – Рентгенологическая динамика через 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами МБТ генотипа «Пекин»

Субтипы генотипа «Пекин»		Отсутствует		Слабоположительная		Положительная		Отрицательная		Всего	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Через 2 месяца	МІТ 16	4	7,1	32	57,2	16	28,6	4	7,1	56	100,0
	МІТ 17	3	5,5	30	54,5	13	23,6	9	16,4	55	100,0
	Другие	4	9,3	23	53,5	11	25,6	5	11,6	43	100,0
Через 3 месяца	МІТ 16	0	0	17	38,7	21	47,7	6	13,6	44	100,0
	МІТ 17	0	0	21	42,9	15	30,6	13	26,5*	49	100,0
	Другие	1	3,0	20	60,6	11	33,4	1	3,0*	33	100,0

Примечание: * $p < 0,01$; согласно критерию χ^2 .

Как представлено в таблице 69, на фоне проводимого лечения через два месяца с момента госпитализации больных была достигнута «положительная» динамика только лишь у четверти пациентов из каждой группы, «слабоположительная» – немногим более чем у половины пациентов во всех трех группах. «Отрицательная» динамика наблюдалась в два раза чаще среди пациентов, у которых туберкулез был вызван субтипом «Пекин» «МІТ 17», по сравнению с группой «МІТ 16», что, однако, не было подтверждено статистически ($p > 0,05$).

Более существенные различия в динамике рентгенологических изменений проявились позднее, к концу третьего месяца лечения. «Положительная» и «Слабо положительная» динамика рентгенологических изменений в легочной ткани среди больных из группы «пекинского» генотипа «МІТ 17» стала встречаться гораздо реже, в то время как «отрицательная» составила четверть случаев всей группы, и особенно значимо отличалось от представителей «других» субтипов ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,12$).

Закрывание полостей распада представляло собой существенно худший показатель (таблица 70).

Таблица 70 – Закрытие полостей распада через 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин»

Группы больных		Субтипы генотипа «Пекин»					
		«МІТ 16»		«МІТ 17»		«Другие»	
		n	%	n	%	n	%
Через 2 месяца	Всего пациентов	56	100,0	55	100,0	43	100,0
	Пациентов с CV(+)	43	63,2	43	68,3	31	60,8
	Закрытие CV(+)	7	10,3	6	9,5	4	12,9
Через 3 месяца	Всего пациентов	44	100,0	49	100,0	33	100,0
	Пациентов с CV(+)	35	79,5	39	79,6	21	63,6
	Закрытие CV(+)	9	25,7	7	17,9	5	23,8
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .							

Как показано в таблице 70, только у четверти больных из групп «МІТ 16» и «другие» удалось добиться закрытия полостей распада в установленные контрольные сроки. У пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ субтипа «МІТ 17» «пекинского» генотипа закрытие полостей к концу третьего месяца в 1,3–1,5 раза реже, чем среди представителей «МІТ 16» и «Другие» ($p > 0,05$).

Таблица 71 – Прекращение бактериовыделения через 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин»

Группы больных		Субтипы генотипа «Пекин»					
		«МІТ 16»		«МІТ 17»		«Другие»	
		n	%	n	%	n	%
Через 2 месяца	Всего бактериовыделителей	56	100,0	55	100,0	43	100,0
	Прекратили выделять МБТ	36	64,3	34	61,8	31	72,0
Через 3 месяца	Всего бактериовыделителей	44	100,0	49	100,0	33	100,0
	Прекратили выделять МБТ	32	72,7	33	67,3	26	78,8
Примечание: * $p > 0,05$; согласно критерию χ^2 .							

Как представлено в таблице 71, прекращение бактериовыделения в оба

контрольных срока несколько реже наблюдалось среди представителей группы «МІТ 17» по сравнению с группами двух других субтипов, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$).

Летальный исход наблюдался чаще у пациентов, пораженных субтипом «МІТ 17». Через 3 месяца после проводимой ХТ среди больных туберкулезом, вызванным субтипом «МІТ 17» генотипа «Пекин», доля умерших составила 27,0 % (17 человек из 63), тогда как при туберкулезе, вызванном субтипом «МІТ 16», – 10,3 % (7 пациентов из 68) ($p = 0,025$, $\chi^2 = 5,02$). Летальный исход, причиной которого явился туберкулез, вызванный «другими» субтипами «пекинского» семейства, наблюдался у 5 из 51 пациента, что составило 9,8 % ($p = 0,038$, $\chi^2 = 4,29$).

Таким образом, в результате проведенного сравнения можно заключить, что субтип «МІТ 17» является наиболее агрессивным по сравнению с другими субтипами генотипа «Пекин». Данный субтип «пекинского» генотипа чаще выявлялся при обращении с жалобами по сравнению с группой «других» субтипов ($p = 0,044$, $\chi^2 = 4,025$). Среди группы пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа «Пекин» субтипа «МІТ 17», достоверно чаще встречалась ЛУ к отдельным противотуберкулезным препаратам, таким как Изониазид ($p = 0,0043$, $\chi^2 = 8,1$), Рифампицин ($p = 0,0007$, $\chi^2 = 11,5$) и Канамицин ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,5$), в том числе и МЛУ ($p = 0,0033$, $\chi^2 = 8,6$). Несмотря на проводимое лечение, у больных туберкулезом, вызванном субтипом «МІТ 17» генотипа «Пекин», чаще приходилось наблюдать отрицательную динамику туберкулезного процесса ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,12$) и летальные исходы по сравнению с группой «МІТ 17» ($p = 0,025$, $\chi^2 = 5,02$) и «другими» субтипами ($p = 0,038$, $\chi^2 = 4,29$). Туберкулезному процессу у пациентов из группы «МІТ 17» чаще сопутствовала или предшествовала ВИЧ-инфекция ($p = 0,04$, $\chi^2 = 3,9$).

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иркутская область является одной из наиболее неблагополучных территорий СФО, где на протяжении длительного периода сложилась эпидемическая ситуация по туберкулезу.

В 2005 г. показатель заболеваемости постоянно проживающего населения Иркутской области превысил эпидемический порог – 102,1 на 100 000 населения. С этого периода и до настоящего времени показатель заболеваемости туберкулезом превышает среднероссийский практически ежегодно в 2 раза. В 2014 г. на территории СФО уровень заболеваемости постоянно проживающего населения снизился ниже отметки эпидемического порога (98,7 на 100 000 населения), при этом его колебания составляли от 61,8 на 100 000 населения в Республике Хакасия, до 170,0 на 100 000 населения в Республике Тыва, где обстановка была расценена как самая напряженная, в 2015 г. – 97,6 на 100 000 населения (Сборник статистических и аналитических материалов: Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году, 2015; Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах, 2016). В 2014 и 2015 гг. на территории Иркутской области заболеваемость составила 122,1 и 119 на 100 000 населения соответственно. Однако в ряде муниципальных образований, входящих в состав области, например, Чунский и Зиминский районы в 2014 г., где этот показатель был еще выше уровня заболеваемости самого неблагополучного региона СФО (179,8 и на 269,07 на 100 000 населения соответственно).

Среди впервые выявленных больных с 2000 по 2015 гг. на территории Иркутской области произошло статистически значимое снижение доли очаговых ($p < 0,01$, t -критерий = 3,1) и фиброзно-кавернозных форм туберкулеза ($p < 0,01$, t -критерий = 12,1). Несмотря на то, что выраженная тенденция снижения доли фиброзно-кавернозного туберкулеза в клинической структуре ТОД позволяет судить о некотором улучшении качества проводимых мероприятий по активному

выявлению туберкулеза, в области имеется значительное число проблемных территории по числу впервые выявленных запущенных случаев: п. Балаганск, где доля больных с ФКТ легких в 2015 г. составила 28,6 %, Заларинский район – 15,9 %, Тулунский район – 8,8 %. На регионы СФО приходится 25 % от числа всех больных ФКТ, состоящих на учете в других учреждениях России. В 2010 г. число таких больных в округе было 7 311, из которых 1 774 (24 %) проживали в Иркутской области (Краснов В. А. с соавт., 2012). Демонстрируемый рост удельного веса диссеминированных ($p < 0,01$, t -критерий = 6,25) и миллиарных ($p < 0,01$, t -критерий = 5,3) форм туберкулеза (в 1,6 и 4,2 раза соответственно) является отражением негативного влияния высокой распространенности ВИЧ-инфекции и дефектов в организации раннего выявления у этой категории больных (Кошечев М. Е. с соавт., 2011).

Увеличение доли МЛУ на территории Иркутской области (2005–2015 гг.), среди впервые выявленных больных произошло в 4,5 раза, среди ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии – в 4,7 раза. Отмечена корреляционная связь МЛУ с такими основными эпидемиологическими показателями, как заболеваемость ($r = 0,73$, $p < 0,05$), бациллярная заболеваемость ($r = 0,55$, $p < 0,05$), распространенность ($r = 0,8$, $p < 0,05$) и смертность ($r = 0,8$, $p < 0,05$). Несмотря на отмеченную тенденцию роста, в целом на территории Иркутской области удельного веса МЛУ его уровень в течение всего наблюдаемого периода оставался значительно ниже такового в СФО и РФ.

Несоответствие уровня МЛУ на территории Иркутской области среднероссийским и значениям по СФО, вероятнее всего связано с недостаточным количеством лабораторий, имеющих возможность проводить тесты на лекарственную чувствительность. Из 42 муниципальных образований, входящих в состав Иркутской области, только 5 имеют лаборатории оснащенные оборудованием для определения ЛУ: две лаборатории расположены в г. Иркутске (ИОКТБ и Иркутский филиал № 1), по одной – в Ангарском и Черемховском филиалах ГБУЗ ИОКТБ и Усть-Ордынском окружном противотуберкулезном диспансере поселка Усть-Орда. Расположенные на других территориях

лаборатории (Братский, Усть-Илимский филиалы ГБУЗ ИОПД; Тайшетский, Тулунский, Нижнеудинский противотуберкулезные диспансеры) являются посевными пунктами, где не проводится определение ЛУ, но имеется возможность посева патологического материала на плотные питательные среды. Вследствие недостаточно развитой сети лабораторий многие территории не имеют возможности своевременно исследовать патологический материал, что приводит к использованию эмпирических режимов химиотерапии и накоплению неэффективно леченных больных.

Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в СФО на примере когорт 2009–2011 гг. показал, что в Иркутской области оказалось самое большое число больных, которые на момент отчета продолжали лечение, что естественным образом влияло на показатель их эффективного курса химиотерапии. Еще большее влияние на эффективность лечения в области оказывает показатель смертности от туберкулеза таких больных. После республики Тыва ситуация, сложившаяся в Иркутской области, является самой неблагоприятной на территории СФО (Филиппова О. П. с соавт., 2015).

С 2000 по 2015 гг. показатель смертности в Иркутской области значительно превышал уровень аналогичного индикатора по СФО и РФ. По данным сборника статистических и аналитических материалов основных показателей здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 г. (2015), в 2015 г. смертность населения от туберкулеза на территории СФО составила 18,4 на 100 000 населения, в Иркутской области – 23,6 на 100 000 населения, максимальный уровень был зарегистрирован в Республике Тыва (47,1 на 100 000 населения). Однако на территории Иркутской области имеется ряд муниципальных образований, где ситуация в 2015 г. оказалась еще более критичной даже по сравнению с республикой Тыва (г. Зима – 48,5 на 100 000 населения; Тулунский район – 60,9 на 100 000 населения; Нижне-Удинский район – 71,0 на 100 000 населения; Куйтунский район – 83,6 на 100 000 населения).

Иркутская область занимает одно из первых мест по числу лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (Никифорова Ю. А., 2013), что создает предпосылку для

развития туберкулеза у больных на фоне ВИЧ-инфекции. По данным когортного анализа, проводимого на территории СФО в 2010–2012 гг., по показателю общего числа случаев активного туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией Иркутская область занимала первое место (108,8 на 100 тысяч населения), второе и третье – Кемеровская (69,2 на 100 000 населения) и Новосибирская области (47,3 на 100 000 населения), при том, что аналогичный показатель по округу в целом составил 44,5 на 100 000 населения. Только в четырех субъектах СФО доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом превышала 10 %: Иркутская (23,5 %), Кемеровская (16,8 %) области, Алтайский (16,1 %) и Красноярский (11,7 %) края (Нарышкина С. Л. с соавт., 2014). Такие крупные промышленные города области, как Иркутск, Ангарск, Саянск, Усолье-Сибирское, Черемхово, Шелехов, на протяжении более чем десятилетнего периода характеризуются самыми высокими показателями распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Эффективность лечения больных туберкулезом на территории Иркутской области остается недостаточной. С 2009 по 2015 гг. прирост показателей прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада был чуть выше, чем на территории СФО и РФ в целом. Однако в течение всего вышеуказанного периода показатели эффективности лечения в Иркутской области оставались ниже окружных и среднероссийских.

Таким образом, сложившуюся на территории Иркутской области эпидемиологическую ситуацию можно охарактеризовать как крайне напряженную.

Продолжая анализировать причины эпидемической ситуации, мы изучили биологические свойства возбудителя (жизнеспособности и ЛУ), циркулирующего на данной территории.

Жизнеспособность была определена у 5 945 культур МБТ, выделенных в лабораторном отделении ИОКТБ за период с 2004 по 2015 гг.

На территории Иркутской области преобладающей является популяция МБТ с низкой степенью жизнеспособности (50,8 %).

При анализе частоты высокой, средней и низкой жизнеспособности у лекарственно-устойчивых и чувствительных МБТ оказалось, что лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя ($p < 0,05$, t -критерий = 2,1), в том числе с МЛУ ($p < 0,01$, t -критерий = 2,9), достоверно чаще ассоциируются с высокой степенью жизнеспособности, чем лекарственно-чувствительные культуры. Среди культур МБТ, выделенных от ранее леченных больных, лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя ($p < 0,05$, t -критерий = 2,3), в том числе МЛУ ($p < 0,05$, t -критерий = 2,3), достоверно чаще имели высокую степень жизнеспособности, чем лекарственно-чувствительные культуры. Полученные результаты нашего исследования согласуются с данными Маркелова Ю. М. и Наварской О. В. (2010), в работе которых показано преобладание высокой степени жизнеспособности у МЛУ-штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных. В то же время, при изучении данных литературы нам встретился ряд работ, результаты которых вступают в противоречие с нашими данными. Так, в работе М. Т. Клименко (1984), было, напротив, показано, что полирезистентные, обладают пониженной жизнеспособностью, а О. А. Маничева с соавт. (2008) и И. В. Панин с соавт. (2012) вообще не обнаружили взаимосвязи между степенью жизнеспособности возбудителя и его лекарственной устойчивостью.

Также мы рассмотрели возможное влияние жизнеспособности возбудителя на возникновение различных клинических форм туберкулеза в организме впервые выявленных и ранее леченных больных.

Полученные нами данные отличаются от результатов исследования предыдущих авторов. Более чем в половине случаев (в 53 %) выделение из патологического материала МБТ с высокой жизнеспособностью у впервые выявленных больных происходило при ТВГЛУ ($p < 0,05$, t -критерий = 2,4), при сравнении с очаговой формой. Все больные с ТВГЛУ в качестве сопутствующего заболевания имели ВИЧ-инфекцию 4Б стадию. Полученный результат дает возможность предположить, что штаммы МБТ с высокой степенью жизнеспособности являются наиболее опасными для группы

иммунокомпрометированных лиц, что, однако, требует дальнейшего исследования, поскольку наблюдений подобного характера в доступной литературе нам не встречалось.

Среди других клинических форм у впервые выявленных больных высокая жизнеспособность возбудителя значительно чаще встречалась при фиброзно-кавернозной ($p < 0,01$, t -критерий = 4,2), инфильтративной ($p < 0,01$, t -критерий = 3,0) и диссеминированной форме ($p < 0,05$, t -критерий = 2,6), чем при очаговом туберкулезе легких.

В отличие от впервые выявленных больных, у пациентов, ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии, при ТВГЛУ доля высоко-жизнеспособных МБТ оказалась самой низкой (9,5 %). Достоверно чаще высокая жизнеспособность возбудителя встречалась при фиброзно-кавернозном ($p < 0,01$, t -критерий = 4,4), инфильтративном ($p < 0,01$, t -критерий = 3,0), диссеминированном туберкулезе легких ($p < 0,01$, t -критерий = 2,9) по сравнению с очаговой формой. Статистические различия были так же получены при сравнении инфильтративной формы туберкулеза с фиброзно-кавернозной ($p < 0,01$, t -критерий = 4,9) и ТВГЛУ ($p < 0,01$, t -критерий = 3,7). В первом случае достоверно чаще высокая жизнеспособность возбудителя ассоциировалась с ФКТ легких, во втором, напротив, – с инфильтративным процессом.

Ранее авторами предпринимались попытки изучения, как отдельных показателей роста культур, так и жизнеспособности в целом МБТ при некоторых формах туберкулеза легких.

Так, Н. А. Астаповой с соавт. (2000) в качестве отдельных показателей жизнеспособности МБТ изучались скорость роста культуры на плотных питательных средах и количество колоний при различных формах туберкулеза легких. По результатам проведенного исследования: между различными формами туберкулеза легких не было получено достоверных различий в скорости роста культур на плотных питательных средах, в то время как при подсчете количества колоний более обильный рост был отмечен при инфильтративном и диссеминированном туберкулезе, чем при очаговой форме.

Изучение микобактериальной популяции при ОПТЛ выявило высокую жизнеспособность возбудителя у 33,9 % больных с казеозной пневмонией, у 21,4 % – с диссеминированным и 20,2 % – с инфильтративным туберкулезом легких (Баласанянц Г. С. с соавт., 2003).

В работе Н. М. Корецкой с соавт. (2010) проводилось сравнение жизнеспособности возбудителя при диссеминированной и инфильтративной формах туберкулеза легких, в результате было показано, что у больных с диссеминированным туберкулезом рост МБТ с низкой степенью жизнеспособности встречался в 1,8 раза реже, чем при инфильтративном туберкулезе (15,8 % против 28,0 %; $p < 0,05$), а с высокой – в 1,4 раза чаще (39,5 % против 28,0 %), что, однако, не было подтверждено статистическими различиями.

Отличие полученных нами данных от результатов других исследователей связано, как мы полагаем, с большой величиной исследуемой нами выборки – 5 945 культур, тогда как в других наблюдениях выборка была на порядки меньше. Следует предположить, что низкая степень жизнеспособности возбудителя при первичном развитии заболевания в организме пациента повышает вероятность протекания инфекционного процесса по продуктивному типу, в то время как высокая – может способствовать формированию хронических форм туберкулеза. Впервые установленный факт высокой жизнеспособности МБТ у больных ВИЧ-инфекцией с ТВГЛУ позволяет обосновать целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Аналогично жизнеспособности МБТ на территории Иркутской области была изучена лекарственная устойчивость возбудителя за период с 2004 по 2015 гг.

Среди впервые выявленных больных был выявлен умеренный рост на территории Иркутской области доли штаммов МБТ, устойчивых к стрептомицину (Тпр. = 2,2) ($r = 0,81$; $p = 0,0001$) и рифампицину (Тпр. = 5,9) ($r = 0,88$; $p = 0,0001$). Высокий темп роста ЛУ был отмечен к изониазиду (Тпр. = 22,4) ($r = 0,97$; $p = 0,0001$). В структуре ЛУ значимо выросла ($r = 0,92$; $p = 0,000028$) доля полирезистентных форм МБТ (Тпр. = 2,72). Качественные изменения связаны с

выраженным ростом (Тпр. = 24,3) доли МЛУ ($r = 0,98$; $p = 0,0001$) и ее вариаций ($r = 0,87$; $p = 0,0002$). В 2013 и 2014 гг. выявлена ШЛУ, доля которой составила 6,7 и 6,2 % соответственно.

За четыре года наблюдения (с 2012 по 2015 гг.) отмечен рост резистентности к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: Циклосерину ($r = 0,95$; $p = 0,0001$) и Капреомицину ($r = 0,82$; $p = 0,0001$).

Аналогичные тенденции были выявлены и у ранее леченных больных, среди которых в течение двенадцатилетнего периода (с 2004 по 2015 гг.) отмечен рост ЛУ к стрептомицину (Тпр. = 3,2) ($r = 0,74$; $p = 0,006$), рифампицину (Тпр. = 5,1) ($r = 0,89$; $p = 0,00008$) и изониазиду (Тпр. = 20,3) ($r = 0,98$; $p = 0,0001$). Значимо выросла за вышеуказанный период доля полирезистентных форм возбудителя ($r = 0,92$; $p = 0,000028$), МЛУ (Тпр. = 21,6) ($r = 0,98$; $p = 0,0001$) и ее вариаций (Тпр. = 15,1) ($r = 0,87$; $p = 0,0002$). В 2014 и 2015 гг. зарегистрированы случаи ШЛУ, доля которой составила 6,8 и 8,8 % соответственно.

С 2012 по 2015 гг. отмечен рост резистентности к противотуберкулезным препаратам резервного ряда – Циклосерину ($r = 0,98$; $p = 0,00001$) и Капреомицину ($r = 0,68$; $p = 0,005$).

Полученные нами данные о росте частоты и изменении структуры ЛУ на территории Иркутской области среди впервые выявленных и ранее леченных больных еще раз подтверждают крайне неблагоприятные тенденции повсеместного распространения популяции ЛУ МБТ, в том числе с МЛУ (Вишневецкий Б. И., 2008; Маркелов Ю. М., 2011; Пунга В. В. с соавт. 2011; Капков Л. П., 2014). Однако по нашему мнению, именно изучение многолетней тенденции ЛУ помогает дополнительно более глубоко понять и обосновать вероятные причины низкой эффективности лечения больных в Иркутской области, по сравнению с другими территориями СФО и РФ в целом (Стерликов С. А. с соавт., 2015; Филиппова О. П. с соавт., 2015; Стерликов С. А. с соавт., 2016).

Несмотря на широкое распространение ЛУ к изониазиду в настоящее время нет единого мнения о полном его исключении из режимов химиотерапии для

лечения больных туберкулезом, как других противотуберкулезных препаратов, к которым возбудитель вырабатывает факторы защиты. Одна из причин этого состоит в том, что набор эффективных противотуберкулезных препаратов ограничен, а разработка новых происходит слишком медленно, по сравнению с тем, как МБТ приобретают гены ЛУ.

Эффективность изониазида в режимах химиотерапии больных туберкулезом, даже при наличии ЛУ к нему, уже доказана в работах многих авторов. Повышению эффективности работы изониазида может способствовать как применение высоких доз препарата (Katiyar S. K. et. al., 2008), так и изменение путей его доставки в очаг поражения (Соколова Г. Б., 2003; Гаврильев С. С. с соавт., 2004; Казаков А. В., 2011; Догорова О. Е. с соавт., 2015).

Однако, по данным Левашова Ю. Н. с соавт. (2006), устойчивость к низким концентрациям изониазида (1 мкг/мл) не влияет на наличие его пиковой концентрации в крови, обеспечивая его бактериологическую эффективность даже при стандартных дозах и путях введения. Выявление же устойчивости к средним (10 мкг/мл) концентрациям препарата требует изменения путей доставки для более эффективного накопления препарата в очаге поражения.

Последний факт послужил весомым доводом для следующей части нашего исследования по изучению динамики ЛУ к изониазиду среди впервые выявленных и ранее леченных больных, в двух критических концентрациях (низкой – 1 мкг/мл и средней – 10 мкг/мл).

Полученные данные, на наш взгляд, заслуживают особого внимания. С 2005 по 2013 гг. определение ЛУ к изониазиду на базе лабораторного отделения ИОКТБ проводилось в двух концентрациях этого препарата (высокой и средней), с 2014 г. – факт фиксации результата ЛУ происходил без определения степени резистентности.

При анализе тенденции роста в Иркутской области ЛУ к изониазиду в целом вызывает внимание, что выраженный общий рост резистентности к этому противотуберкулезному препарату не сопровождался увеличением доли МБТ, устойчивых к средним концентрациям (10 мкг/мл) изониазида ($r = 0,2$; $p = 0,6$).

При этом средняя доля штаммов МБТ, устойчивых к критическим концентрациям изониазида 10 мкг/мл и выделенных за весь период наблюдения от впервые выявленных больных, составила 10,9 %, от ранее получавших курсы противотуберкулезной терапии пациентов – 19,2 %.

Полученные данные позволяют рекомендовать продолжить исследование в лаборатории ИОКТБ ЛУ к изониазиду в двух критических концентрациях – для принятия решения о сохранении его в схемах лечения больных туберкулезом, особенно при наличии резистентности к низким концентрациям этого препарата.

Проблема распространения туберкулеза с МЛУ возбудителя приобрела глобальное значение и является ведущим фактором, определяющим неэффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий.

Высокий уровень МЛУ в среде впервые выявленных больных является неблагоприятным эпидемиологическим критерием и указывает на серьезные недостатки в организации эпидемического контроля и методического руководства системой раннего выявления больных туберкулезом в массиве населения, особенно групп «риска» (Устюжанина Е. С., 2011). Накопление в популяции неэффективно пролеченных больных, продолжающих выделять лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, становится особым фактором, поддерживающим распространение эпидемии туберкулеза с ЛУ, в том числе МЛУ (Маркелов Ю. М., 2011).

Изученные тенденции выраженного роста МЛУ на территории Иркутской области в целом послужили основанием для продолжения нашего исследования и легли в основу изучения этого феномена в 7 объединенных муниципальных образованиях области.

Иркутская область представляет собой огромную территорию, состоящую из 42 муниципальных образований, общей площадью 767,9 тысяч км². На сгруппированных семи объединенных территориях области была изучена динамика МЛУ, проведен анализ ее вероятных причин и выделены «зоны высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ.

Выделены четыре неблагоприятные территории, требующие более пристального внимания со стороны фтизиатров: «Район с высокой

заболеваемостью по железной дороге», «Сельский», «Северный» и «Иркутский» районы.

«Район с высокой заболеваемостью по железной дороге». На территории района за двенадцатилетний период был отмечен самый высокий среднегодовой темп прироста МЛУ среди впервые выявленных больных. Сложившаяся ситуация свидетельствует о значительном влиянии уже сформированного за годы наблюдения на данной территории РТИ МЛУ туберкулеза, что дополнительно также подтверждается высоким уровнем положительных корреляционных связей между показателями МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных ($r = 0,91$; $p = 0,00001$). Огромной проблемой для объединенной территории является отсутствие в практически во всех районах (за исключением Черемховского) полноценной микробиологической диагностики, что, вероятно, с одной стороны, приводит к недовыявлению МЛУ среди контингентов, с другой – к накоплению неэффективно леченных больных на данной территории.

«Сельский район». Низкая плотность населения и значительная удаленность территории от районного центра, отсутствие возможности проведения бактериологических исследований, а также самые низкие среди 7 объединенных районов показатели МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных, скорее всего, являются результатом недовыявления МЛУ. На территории имеются только туберкулезные кабинеты, следовательно, назначение адекватной химиотерапии возможно только при госпитализации в ИОКТБ или Усть-Ордынский областной противотуберкулезный диспансер.

Сложившаяся на территории ситуация требует мер по совершенствованию микробиологической диагностики, в том числе организация систематической доставки патологического материала в референс-лабораторию г. Иркутска.

«Северный район». На территории района за двенадцатилетний период отмечены самые высокие показатели МЛУ среди контингентов. Накопление в контингентах больных с МЛУ может быть связано, с одной стороны, с недостатками первичной микробиологической диагностики МЛУ и назначением лечения без учета чувствительности возбудителя, что объяснимо с позиции

отсутствия на столь обширной территории (475,3 тысяч км²) противотуберкулезных учреждений, имеющих возможность проводить микробиологические исследования. С другой стороны, сочетание высокого уровня МЛУ на территории при его низком среднегодовом приросте в течение 12 лет могло быть связано с отрывами в лечении больных, получавших курсы противотуберкулезной терапии, и, как следствие, длительной задержкой контингентов в активных группах. Необходимо принять меры по совершенствованию микробиологической диагностики, организовать лечение впервые выявленных больных с учетом чувствительности МБТ, а также усилить контроль на всех этапах основного курса химиотерапии.

Иркутский район. За двенадцатилетний период на территории района были зафиксированы самые высокие темпы прироста МЛУ среди контингентов, а выявление положительных корреляционных связей между уровнем МЛУ у впервые выявленных ранее леченных больных являлось свидетельством влияния сформированного резервуара на возникновение новых случаев заболевания МЛУ туберкулезом в популяции ($r = 0,89$; $p = 0,00008$). Поскольку на территории района имеется хорошо организованная противотуберкулезная служба, а оказание помощи больным района происходит на базе ИОКТБ, с хорошо оснащенной референс-лабораторией первого уровня, одной из наиболее вероятных причин сложившейся ситуации является внутренний миграционный приток преимущественно «асоциальных групп» из города Иркутска на территорию Иркутского района. Другой вероятной причиной интенсивного прироста МЛУ на территории Иркутского района является отсутствие приверженности к лечению таких больных. Соответственно, для предотвращения дальнейшего прироста МЛУ на территории района необходимо разрабатывать мероприятия, повышающие приверженность пациентов лечению и организовывать наблюдаемое лечение таких больных на ФАПАх.

Таким образом, для улучшения эпидемиологической ситуации на «неблагополучных» территориях необходимо активировать работу фтизиатрической службы в двух основных направлениях:

- усиление мер по совершенствованию микробиологической диагностики;
- совершенствование мероприятий, повышающих эффективность лечения больных с низким уровнем приверженности лечению.

В качестве мер по совершенствованию микробиологической диагностики на проблемных территориях в 2014 г. нами был предложен метод «кольцевого» завоза, что позволило территориям «высокого риска» дальнейшего распространения МЛУ осуществлять регулярную доставку патологического материала от больных туберкулезом в референс-лабораторию ИОПТД. В результате реализации данной программы уже по итогам 2014 г. доля МЛУ среди впервые выявленных больных увеличилась в 1,9 раза по сравнению с предыдущим годом, среди контингентов – в 1,3 раза.

Повышение эффективности лечения больных относится к важнейшим направлениям улучшения эпидемической обстановки по туберкулезу (Смердин С. В., 2008).

При решении вопроса повышения эффективности лечения больных туберкулезом нами была разработана и предложена прогностическая модель, которая может рассматриваться в качестве скрининговой программы целенаправленного отбора впервые выявленных больных с ТОД, потенциально нуждающихся в мероприятиях по формированию приверженности к лечению ввиду высокого риска неблагоприятного исхода заболевания.

Для построения прогностической модели нами были проведен анализ двух групп пациентов: с излеченным и с хроническим или прогрессирующим туберкулезом легких.

В результате анализа, при прочих равных условиях, неблагоприятный результат лечения и переход ТОД в хроническую форму чаще был ассоциирован с группой таких факторов, как: распространенность туберкулеза более двух сегментов ($p < 0,01$, t -критерий = 8,8); деструкция легочной ткани ($p < 0,01$, t -критерий = 3,9), с развернутой клинической картиной заболевания в виде синдрома интоксикации ($p < 0,01$, t -критерий = 3,9) и локальных симптомов

($p < 0,01$, t -критерий = 6,9); ФКТ, как первичная форма заболевания ($p < 0,01$, t -критерий = 8,4); табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость ($p < 0,01$, t -критерий = 9,3); сопутствующие заболевания ($p < 0,01$, t -критерий = 3,0), в том числе сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита ($p < 0,01$, t -критерий = 2,9); лекарственная устойчивость ($p < 0,01$, t -критерий = 3,8) как к отдельным противотуберкулезным препаратам – Стрептомицину ($p < 0,01$, t -критерий = 4,6), Изониазиду ($p < 0,01$, t -критерий = 4,7), Рифампицину ($p < 0,01$, t -критерий = 4,6), Этамбутолу ($p < 0,05$, t -критерий = 2,5), так и сочетание в виде МЛУ ($p < 0,01$, t -критерий = 4,6); прерванный курс химиотерапии ($p < 0,01$, t -критерий = 5,1).

Одновременно с этим снижению риска неблагоприятного течения туберкулеза способствовал фактор оперативного лечения пациентов ($T = 3,6$; $p < 0,01$).

Полученные нами результаты исследования находят подтверждение в уже описанных литературных источниках. Ведущей причиной неблагоприятных исходов туберкулеза является преждевременно прекращенный или прерывистый курс противотуберкулезной терапии (Богородская Е. М., 2009; Батыршина Я. Р. с соавт., 2015; Белостоцкий А. В. с соавт., 2015). Лекарственная устойчивость МБТ, в том числе МЛУ, является одним из существенных факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии (Вишневский Б. И. с соавт., 2008; Алексеева Г. И. с соавт., 2010; Васильева И. А. с соавт., 2012).

По данным Э. Б. Цыбиковой с соавт. (2014) огромное влияние на результаты лечения больных туберкулезом оказывают деструкция в легочной ткани и размеры полостей распада. Злоупотребление алкоголем является одним из главных и часто встречающихся отягощающих факторов при туберкулезе, способствующих, с одной стороны, значительному повышению заболеваемости, с другой – увеличению числа неблагоприятных исходов (Гельберг И. С. с соавт. 2015). Описано также влияние на исход ТОД табакокурения и сопутствующих заболеваний, в том числе ХОБЛ (Багишева Н. В. с соавт., 2015; Браженко О. Н. с соавт., 2015).

Однако в проработанной нами литературе мы не нашли научных исследований, посвященных разработке способа прогноза неблагоприятных исходов ТОД посредством ранжирования полученных факторов риска, выполненного на основании данных дискриминантного анализа.

Для достижения планируемого результата, выделенные нами гипотетические факторы риска неблагоприятного исхода заболевания были проранжированы. Наиболее информативным признаком, определяющим неблагоприятный прогноз ТОД, явился фактор зависимости больного вредных от привычек, таких как табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимость. Вклад этого фактора оказался самым весомым и составил 25 %. Второе место по значимости занимал фактор деструкции легочной ткани (12 %), третье – наличие ЛУ к рифампицину (11,5 %), как маркеру МЛУ. Значимыми предикторами прогностически неблагоприятного исхода заболевания также были распространенность процесса в легочной ткани более двух сегментов и клинический диагноз на момент взятия пациента на учет, сопутствующие ХНЗЛ. Точность диагностики данной модели по решающим правилам в среднем оказалась достаточно высока и составила 82,2 %, в том числе для больных из II группы ДУ – 80,1, из III группы ДУ – 83,9 %.

После необходимого расчета по указанным формулам нами был разработан удобный для практического применения и достаточно точный «калькулятор» прогнозирования исхода заболевания (приложение К).

Главными критериями при разработке данного «калькулятора» являлись его простота применения и экономия рабочего времени доктора, поскольку разработанная программа не требует математического расчета, она сводит затраты рабочего времени на принятие решения к минимуму, при этом расчет вероятности события происходит автоматически.

Наиболее перспективные направления повышения результативности лечения связаны с повышением приверженности пациентов лечению и усилением контроля химиотерапии (Стерликов С. А. с соавт., 2015). Закреплению же достигнутых положительных результатов помогают возможности социальной

адаптации у правильно мотивированного пациента (Черников А. Ю. с соавт., 2015). По данным литературы, применение социальной поддержки у больных туберкулезом позволяет сократить число рецидивов заболевания, а также уменьшить число случаев формирования МЛУ (Кондратьева М. Е. с соавт., 2011). По данным ряда авторов, оказание социальной, материальной и психологической поддержки больным туберкулезом из числа наиболее уязвимых групп населения позволяет снизить число отрывов от лечения с 15 до 8 % и добиться увеличения показателя эффективности лечения (излечен + завершил лечение) до 83 % среди впервые выявленных больных и до 63 % – у пациентов с повторным курсом химиотерапии (Даминов Э. А. с соавт., 2011).

Поскольку в создании модели «калькулятора» значительный удельный вес занимали факторы, оказывающие значительное влияние на приверженность пациентов к лечению, данную модель можно считать экспресс-методикой для группы пациентов с впервые выявленным ТОД, которая позволяет проводить отбор больных для программы мероприятий по повышению приверженности лечению, как группы «риска» неблагоприятного исхода и формирования МЛУ.

В качестве мероприятий, повышающих приверженность пациентов лечению на базе ИОКТБ, еженедельно проводятся школы «О необходимости раннего оперативного лечения и повышения приверженности лечению», в 2015 году введена штатная единица психолога. С 2013 г. проводится выдача продуктовых пайков и производится оплата проезда к месту обследования.

В настоящее время во всем мире отмечается повышенный интерес к стремительно распространяющемуся генотипу «Пекин». Это связано с тем, что указанный вариант МБТ существенно отличается от других генотипов рядом специфических «агрессивных» свойств, к которым следует отнести: высокий уровень ЛУ, в том числе МЛУ, диссеминацию и генерализацию туберкулезного процесса, увеличение внелегочных форм заболевания, повышенную способность к репликации в макрофагах человека и т. д. (Hanekom M. et al., 2007; Баласанянц Г. С. с соавт., 2011; Залуцкая О. М. с соавт., 2013; Винокурова М. К. с соавт., 2015).

Наш интерес к изучению генотипов в первую очередь был связан с данными нашего предыдущего эпидемиологического исследования, по результатам которого было выявлено широкое распространение МЛУ МБТ на территории Иркутской области.

Как показало наше исследование, доминирующим генотипом МБТ, циркулирующим на территории Иркутской области, является «пекинский», доля которого в изучаемой нами выборке пациентов составила 82,0 %. Лишь у незначительной доли больных были выявлены другие генотипы, в том числе URAL (5,8 %), LAM (5,0 %), X и T (7,2 %), которые были объединены в группу «не Пекин».

Подобные результаты преобладания генотипа «Пекин» в изучаемой популяции получены и на других территориях (Залуцкая О. М. с соавт., 2013; Винокурова М. К. с соавт., 2015; Тарлыков П. В. с соавт., 2015).

Сравниваемые группы больных туберкулезом, вызванным МБТ «пекинского» и «не пекинского» генотипов, не различались по возрастной и социальной характеристике. Не было различий и по распространенности процесса в легочной ткани, а также структуре сопутствующих заболеваний. Однако в группе больных с «пекинским» генотипом в 1,8 раза чаще встречалась инфильтративная форма ($p = 0,036$, $\chi^2 = 4,38$), в то время как в «не пекинской» было больше фиброзно-кавернозных форм туберкулеза ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,95$). Подобная ситуация была характерна и для группы впервые выявленных больных, среди которых, у пациентов с генотипом «Пекин» частота встречаемости инфильтративных форм была в 2,4 раза выше ($p = 0,016$, $\chi^2 = 5,7$), чем у лиц с «не пекинским» генотипом, среди которых чаще встречался фиброзно-кавернозный туберкулез легких ($p = 0,054$, $\chi^2 = 3,7$). В качестве предположения может быть высказана следующая гипотеза, что при заражении «не пекинским» генотипом у части больных заболевание длительное время протекает инaperцептно и явления интоксикации возникают только при формировании уже запущенной формы туберкулеза, в то время как при заражении «пекинским» штаммом и развитии заболевания возникающие явления интоксикации побуждают пациентов в более

ранние сроки обращаться за помощью в лечебные учреждения.

Значительно чаще удельный вес диссеминированного и милиарного туберкулеза среди впервые выявленных больных в группе «Пекин» был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (93,6 %). В «не пекинской» группе доля таких больных оказалась значительно ниже (55,5 %) ($p = 0,022$, $\chi^2 = 5,2$), что согласуется с данными другой группы авторов, которые показали, что среди группы ВИЧ-инфицированных больных риск заражения штаммами МБТ с «пекинским» генотипом выше, чем у больных туберкулезом без сопутствующей патологии (Зоркальцева Е. Ю. с соавт., 2014).

Среди впервые выявленных больных, заболевание которых было вызвано МБТ «пекинского» генотипа, несколько чаще по сравнению с «не пекинским» встречалась ЛУ к ПТП, в том числе к стрептомицину и изониазиду, – в 1,3 раза, к рифампицину – в 1,8 раза, к этамбутолу – в 1,5 раза, к канамицину – в 1,2 раза и этионамиду – в 1,6 раза, что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). Доля пациентов, выделяющих МЛУ штаммы возбудителя, была чуть выше среди пациентов «Пекинской» группы (27,5 %), по сравнению с пациентами «не пекинской» группы (16,6 %) ($p > 0,05$).

Среди больных «пекинской» группы достоверно чаще к концу второго месяца проводимой химиотерапии сохранялись явления интоксикации в виде общей слабости ($p = 0,024$, $\chi^2 = 5,09$), к концу третьего месяца проводимого лечения сохранялись кашель ($p = 0,019$, $\chi^2 = 5,48$) и одышка ($p = 0,027$, $\chi^2 = 4,86$). Отсутствие жалоб через три месяца стационарного лечения были более характерны для пациентов «не пекинской» группы ($p = 0,0066$, $\chi^2 = 7,37$).

Через три месяца от начала проводимого курса химиотерапии среди пациентов «не пекинской» группы в 1,3 раза чаще наблюдалось прекращение бактериовыделения, чем среди больных, заболевание которых вызвано МБТ генотипа «Пекин» ($p = 0,046$, $\chi^2 = 3,9$).

Не получив убедительных результатов о выраженной степени «агрессивности» генотипа «Пекин», но учитывая огромное количество исследований в литературных источниках, подтверждающих обратное, мы

провели внутривидовое исследование группы «Пекин».

В последние годы в литературе стали встречаться данные о подобных исследованиях, в которых показано преобладание в популяции «пекинского» генотипа значительного удельного веса среди субтипов МІТ 16 и 17 (В0/W148). Одно из таких исследований было проведено на территории приграничных районов Монголии и Республики Бурятия (Жданова С. Н. с соавт., 2014; Зарбуев А. Н. с соавт., 2014). Однако, в имеющихся литературных источниках нам встретилась только одна работа, в которой проводилось сравнение свойств популяций этих субтипов среди двух групп больных: с туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (Зоркальцева Е. Ю. с соавт., 2014).

В группе пациентов с генотипом «Пекин» было типировано два основных субтипа МІТ 16 (37,4 %) и МІТ 17 (34,6 %). Третью подгруппу составили единичные представители других субтипов «Пекин» (28,0 %).

При рассмотрении территориальной распространенности различных субтипов генотипа «Пекин» оказалось, что достоверно чаще на «Северных территориях» Иркутской области, по сравнению с территориями «Крупных городов Иркутской области» ($p = 0,032$, $\chi^2 = 4,59$) и «Сельским районом» ($p = 0,0018$, $\chi^2 = 9,7$), встречался субтип «МІТ 16» генотипа «Пекин». Следует отметить, что на территории г. Иркутска в 100 % случаев был представлен субтип «МІТ 17». Несколько выше по сравнению с другими районами Иркутской области, распространенность субтипа «МІТ 17» была также на территории «Сельского района» и «Района с высокой заболеваемостью по железной дороге», что, однако, не было подтверждено статистическими различиями ($p > 0,05$). По сравнению с «Северными территориями» «Другие» субтипы достоверно чаще регистрировались в Эхирит-Булагатском округе ($p = 0,039$, $\chi^2 = 4,2$).

Наиболее часто туберкулез легких по обращаемости за медицинской помощью выявлялся у лиц, заболевание которых вызвано микобактериями штамма «Пекин» «МІТ 16» ($p = 0,054$, $\chi^2 = 3,69$) и «МІТ 17» ($p = 0,044$, $\chi^2 = 4,025$) при сравнении с группой «других» субтипов.

Среди группы пациентов, заболевание которых было вызвано МБТ генотипа

«Пекин» субтипа «МІТ 17», достоверно чаще встречалась ЛУ к отдельным противотуберкулезным препаратам, таким как Изониазид ($p = 0,0043$, $\chi^2 = 8,1$), Рифампицин ($p = 0,0007$, $\chi^2 = 11,5$) и Канамицин ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,5$), в том числе и МЛУ ($p = 0,0033$, $\chi^2 = 8,6$). Подобная связь между субтипом «МІТ 17» и МЛУ уже была описана в работе Е. Ю. Зоркальцевой с соавт. (2014).

Несмотря на проводимое лечение, у больных туберкулезом, вызванном субтипом «МІТ 17» генотипа «Пекин», чаще приходилось наблюдать отрицательную динамику туберкулезного процесса ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,12$) и летальные исходы по сравнению с группой «МІТ 17» ($p = 0,025$, $\chi^2 = 5,02$) и «другими» субтипами ($p = 0,038$, $\chi^2 = 4,29$). Туберкулезному процессу у пациентов из группы «МІТ 17» чаще сопутствовала или предшествовала ВИЧ-инфекция ($p = 0,04$, $\chi^2 = 3,9$).

Возвращаясь к результатам предыдущего эпидемиологического исследования по изучению распространения штаммом МБТ с МЛУ на 7 объединенных территориях Иркутской области, следует отметить, что, возможно, отсутствие роста с течением времени на территории «Эхирит-Булагатского Округа» МЛУ могло быть связано не только с хорошо организованной работой противотуберкулезной службы, действующей на территории округа, но и с низким уровнем распространения на данной территории субтипа «МІТ 17», наиболее часто ассоциируемого с МЛУ.

Полученные результаты исследования позволили сделать заключение о субтипе «МІТ 17», как наиболее агрессивном виде, среди представителей «пекинского» генотипа.

Заключение. Проведенный комплексный анализ ситуации по туберкулезу, включающий изучение биологических свойств возбудителя, распространенного на территории Иркутской области, позволил выделить «проблемные зоны» высокого риска дальнейшего распространения МЛУ, определить приоритетные направления работы фтизиатрической службы и оптимизировать пути их решения. Выраженный рост МЛУ в ряде территориальных субъектов Иркутской области может быть связан со значительным распространением на территории

области субтипа «MIT 17» генотипа «Пекин», что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемическая ситуация на территории Иркутской области характеризуется высокими показателями заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, в два раза превышающими среднероссийские, высоким удельным весом диссеминированных (14,9 %) и фиброзно-кавернозных (1,1 %) и низким – очаговых (7,8 %) форм туберкулеза в клинической структуре впервые выявленных больных. Динамика множественной лекарственной устойчивости находится в тесной прямой корреляционной связи с заболеваемостью ($r = 0,73$), бациллярной заболеваемостью ($r = 0,55$), болезненностью ($r = 0,8$) и смертностью ($r = 0,8$) от туберкулеза. Эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения (70,8 %) и закрытия полостей распада (58,7 %) недостаточная.

2. Среди микобактерий туберкулеза с лекарственной устойчивостью и множественной лекарственной устойчивостью чаще встречаются штаммы с высокой скоростью роста на плотных питательных средах (37,5 % и 38,5 % соответственно) по сравнению с лекарственно-чувствительными (34,5 %) штаммами. Высокая скорость роста микобактерий туберкулеза характерна для впервые выявленных больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (53,0 %), а также впервые выявленных (45,8 %) и ранее леченных пациентов (42,2 %) с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

3. С 2004 по 2015 гг. в Иркутской области наблюдался наиболее интенсивный прирост лекарственной устойчивости к изониазиду (темпы прироста у впервые выявленных больных составил 22,4 %, у ранее леченных – 20,3 %), умеренный – к рифампицину (5,9 % и 5,1 % соответственно) и к стрептомицину (2,2 % и 3,2 % соответственно). Доля множественной лекарственной устойчивости увеличилась с 5,6 % до 46,6 % у впервые выявленных и с 9,2 % до 54,2 % у ранее леченных больных. У впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом в 90,8 % и 82,8 % соответственно наблюдалась устойчивость к малым концентрациям изониазида (1 мкг/мл).

4. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам резервного ряда характеризуется высоким уровнем резистентности к этионамиду у впервые выявленных (53,2 %) и ранее леченных больных (55,1 %). За период 2012–2015 гг. доля устойчивых к циклосерину форм микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных увеличилась в 6,5 раз, к капреомицину – в 3,2 раза, у ранее леченных больных – в 2,7 и 1,7 раза соответственно. В 2015 г. удельный вес широкой лекарственной устойчивости среди впервые выявленных пациентов составил 6,2 %, среди ранее леченных – 8,8 %.

5. Высокий уровень множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных туберкулезом регистрируется в крупных городах (27,7 %), среди контингентов – в северных районах с низкой плотностью населения (43,1 %). Высокий темп прироста множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных пациентов зафиксирован в районах с интенсивной миграцией и исходно высокими показателями заболеваемости. На территории сельских районов имеет место существенное недо выявления множественной лекарственной устойчивости. Высокий риск дальнейшего распространения множественной лекарственной устойчивости в эпидемически неблагоприятных территориях преимущественно связан с отсутствием полноценной микробиологической диагностики.

6. Дискриминантная модель, базирующаяся на выявлении факторов риска неблагоприятных исходов туберкулеза, служит скринингом выявления больных туберкулезом органов дыхания, нуждающихся в профилактических мероприятиях. Точность прогноза неблагоприятного исхода туберкулезного процесса по данной модели составляет 80,1 %, клинического излечения туберкулеза легких – 83,9 %.

7. У больных туберкулезом преобладающим генотипом микобактерий туберкулеза в Иркутской области является «пекинский». 93,6 % впервые выявленных пациентов с диссеминированным и милиарным туберкулезом «пекинского» генотипа имеют сопутствующую ВИЧ-инфекцию, тогда как среди «не пекинского» – только 55,5 %. Течение специфического процесса, вызванного

«пекинским» генотипом, характеризуется более частым развитием инфильтративного туберкулеза легких, выраженными симптомами интоксикации, замедленной динамикой на фоне лечения.

8. Субтип «MIT 17» генотипа «Пекин» преобладает в крупных городах Иркутской области, чаще встречается у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциируется с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, канамицину, множественной лекарственной устойчивостью. Течение туберкулеза, вызванного субтипом «MIT 17», характеризуется выраженной клинической симптоматикой, более частыми отрицательной динамикой и летальными исходами по сравнению с другими субтипами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для предотвращения амплификации лекарственной устойчивости на территории Иркутской области всем больным туберкулезом определять лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза из патологического материала культуральными и молекулярно-генетическими методами. Осуществлять доставку патологического материала из территорий, не имеющих возможности проводить тесты на лекарственную чувствительность, в лаборатории 1-го уровня.

2. В лабораториях 1-го уровня противотуберкулезных учреждений проводить исследование лекарственной устойчивости к изониазиду в концентрации 1 и 10 мкг/мл. При устойчивости к концентрации 1 мкг/мл в режимах лечения пациентов с множественной лекарственной устойчивостью использовать парентеральные пути введения изониазида.

3. На территории Иркутской области организовать и осуществлять следующие мероприятия.

3.1 «Район с высокой заболеваемостью по железной дороге». Исключение эмпирических режимов лечения и проведение мероприятий по повышению приверженности пациентов к лечению.

3.2 «Сельский район». Организация 100-процентного обследования впервые выявленных и неэффективно леченных пациентов с помощью микробиологических и молекулярно-генетических методов путем систематической доставки патологического материала в лаборатории 1-го уровня противотуберкулезных учреждений.

3.3 «Северный район». Исключение эмпирических режимов лечения, проведение мероприятий по повышению приверженности пациентов к лечению, обеспечение наблюдаемого лечения больных на всех этапах основного курса химиотерапии, обязательный 100-процентный охват пациентов тестами на лекарственную чувствительность.

3.4 «Иркутский район». Обеспечение наблюдаемого лечения

больных на всех этапах основного курса химиотерапии и проведение мероприятий по повышению приверженности больных лечению.

4. У больных туберкулезом определять генотипы и субтипы генотипа «Пекин МБТ». В первоочередном порядке определять генотипы и субтипы у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. При обнаружении у впервые выявленных больных микобактерий туберкулеза субтипа «М1Т 17» генотипа «Пекин» проводить терапию по 4-му режиму до получения результатов культурального исследования.

5. Определять прогноз течения туберкулеза с помощью дискриминантной модели у впервые выявленных больных туберкулезом легких на этапе их первичного обследования и взятия на диспансерный учет в противотуберкулезном учреждении для оптимизации дальнейшей тактики наблюдения и организации лечения таких больных. Интенсивная фаза лечения впервые выявленных больных туберкулезом, имеющих сочетание факторов риска «неэффективной терапии», должна проходить в условиях стационара и быть комплексной, с применением адекватной комбинации противотуберкулезных препаратов и патогенетических методов лечения, при отсутствии эффекта должна дополняться хирургическими методами лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БОМЖ	лица без определенного места жительства
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДН	дыхательная недостаточность
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФО	Дальневосточный Федеральный округ
ДУ	диспансерный учет
ЖД	железная дорога
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИОКТБ	Иркутская областная клиническая туберкулезная больница
КЛДФ	каноническая линейная дискриминантная функция
КП	казеозная пневмония
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛКФ	линейная классификационная функция
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОЛС	общая лечебная сеть
ОПТЛ	осторопрогрессирующий туберкулез легких
ПО	профилактические осмотры
ПТД	противотуберкулезный диспансер
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПТП	противотуберкулезные препараты

ПЦР	полимеразно-цепная реакция
РТИ	резервуар туберкулезной инфекции
РФ	Российская Федерация
СД	сахарный диабет
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СФО	Сибирский федеральный округ
ТЕ	туберкулиновые единицы
ТВГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТОД	туберкулез органов дыхания
T _{пр. факт.}	темп прироста фактический
T _{пр. теор.}	темп прироста теоретический
ФАП	фельдшерско-акушерский пункт
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез
ФЛГ	флюорография
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	химиотерапия
«ЦНИИТ» РАМН	центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской академии медицинских наук
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЮАР	Южно-Африканская Республика
CV (+)	деструкция легочной ткани
Cap	капреомицин
Cs	циклосерин
E	этамбутол
Et	этионамид
H	изониазид
K	канамицин
R	рифампицин
S	стрептомицин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов, А. У. Факторы риска и исходы у больных казеозной пневмонией / А. У. Абилов, Д. З. Мухтаров // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 12.
2. Авдентова, В. Б. Факторы, оказывающие влияние на окончательные результаты лечения больных туберкулезом легких / В. Б. Авдентова, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 16–17.
3. Аксенова, В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России / В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 6–9.
4. Аксенова, В. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Т. А. Севостьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 22.
5. Аксенова, К. И. Проблема профилактики туберкулеза у взрослых / К. И. Аксенова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 3–12.
6. Аксютина, Л. П. Эпидемическое значение микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Омской области / Л. П. Аксютина, О. А. Пасечник // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 12–13.
7. Алексеева, Г. И. Заболеваемость туберкулезом и антибиотикорезистентность возбудителя в Республике Саха (Якутия) / Г. И. Алексеева, Е. Д. Савилов, М. В. Мальцева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 12. – С. 41–43.
8. Алексеева, Г. И. Основные тенденции распространения туберкулезной инфекции на территории Республики Саха (Якутия) / Г. И. Алексеева, А. Ф. Кравченко, Е. Д. Савилов // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 104–106.
9. Амансахедов, Р. Б. Цифровая рентгенография в динамическом наблюдении больных деструктивным туберкулезом легких при коллапсотерапии:

- дис. ... канд. мед. наук; 14.00.26; 14.00.19 / Р. Б. Амансахедов – М., 2008. – 146 с.
10. Анализ причин формирования фиброзно-кавернозного туберкулеза / И. Н. Поркулевич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 154–155.
11. Анализ результатов молекулярно-генетического метода определения лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом легких в первые часы поступления в противотуберкулезный стационар / М. В. Семенин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 124.
12. Багдасарян, Т. Р. Эффективность применения пневмоперитонеума в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: дис. ... канд. мед. наук; 14.00.26 / Т. Р. Багдасарян – М., 2008. – 190 с.
13. Балабанова, Я. М. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области / Я. М. Балабанова, В. В. Николаевский, М. Радди // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 2. – С. 31–37.
14. Баласанянц, Г. С. Особенности возбудителя при остро прогрессирующем туберкулезе легких / Г. С. Баласанянц, М. С. Греймер // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 9. – С. 29–31.
15. Батыршина, Я. Р. Клинико-эпидемиологические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам: дис. ... канд. мед. наук; 14.01.16 / Я. Р. Батыршина – Новосибирск, 2015. – 220 с.
16. Батыршина, Я. Р. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов / Я. Р. Батыршина, В. А. Краснов, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 6 (Т. 94). – С. 28–34.
17. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с прерыванием курса полихимиотерапии у больных туберкулезом с множественной и широкой

лекарственной устойчивостью возбудителя / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 26–27.

18. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium Tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–34.

19. Бейнарович, А. Е. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Е. Бейнарович, А. В. Нестеренко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 28.

20. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W / Л. Н. Черноусова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2008. – № 10. – С. 45–50.

21. Богородская, Е. М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению / Е. М. Богородская // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 2. – С. 3–11.

22. Богородская, Е. М. Модификация стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы / Е. М. Богородская, Н. М. Чернов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 9–17.

23. Больные туберкулезом, инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент пациентов / И. М. Ахундова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 51–54.

24. Боровицкий, В. С. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Пенитенциарные аспекты / В. С. Боровицкий // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 9. – С. 3–15.

25. Боровский, И. В. Эволюция эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном округе / И. В. Боровский, А. Т. Тюменцев, Г. А. Калачева // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 91–94.

26. Буйнова, Л. Н. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам / Л. Н. Буйнова,

И. Г. Фелькер, Д. Ю. Щегерцов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 73–74.

27. В Иркутской области в 2015 году выявлены более 800 ВИЧ-инфицированных с туберкулезом [электронный ресурс] / М. Е. Кощев. – Режим доступа: <http://usolie.info/news/meditsina/v-irkutskoy-oblasti-v-2015-godu-vyyavleny-bolee-800-vich-infitsirovannykh-s-tuberkulezom.html/>– Загл. с экрана (дата обращения – 05.08.2016).

28. Винокуров, И. И. Новый метод операции в клинике туберкулеза легких: ключично-реберная торакопластика / И. И. Винокуров, А. Ф. Кравченко, В. Е. Шамаев // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 87.

29. Винокуров, И. И. Совершенствование хирургической помощи у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью путем разработки нового высокотехнологичного метода операции / И. И. Винокуров, А. Ф. Кравченко, В. Е. Шамаев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 41–42.

30. Винокурова, М. К. Мониторинг качества диагностики и химиотерапии впервые выявленного туберкулеза в республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35–38.

31. Винокурова, М. К. Характеристика контингентов больных туберкулезом органов дыхания с учетом социальной адаптации / М. К. Винокурова, А. М. Лукина, С. Н. Кондаков // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 40–41.

32. Винокурова, М. К. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 87–88.

33. Вирулентность микобактерий туберкулеза / Б. И. Вишневский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 10. – С. 33 – 35.

34. Вишневский, Б. И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на Северо-Западе России / Б. И. Вишневский, Е. Б. Вишневская //

Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5. – С. 42–45.

35. Вишневский, Б. И. Туберкулез. Проблемы диагностики, лечения и профилактики / Б. И. Вишневский – СПб., 2003. – С. 34–38.

36. Вишневский, Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях / Б. И. Вишневский, Л. Н. Стеклова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 5–8.

37. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулезной помощи в регионах Сибири и Дальнего Востока / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 10–15.

38. Влияние сроков конверсии мокроты на исходы лечения больных, выделяющих МЛУ МБТ / Г. В. Янова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 253–254.

39. Влияние табакокурения на функциональные показатели легких и состояние гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания / О. Н. Браженко, [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 48–49.

40. Гаврильев, С. С. Полупроводниковые лазеры во фтизиатрии. Новые технологии лечения / С. С. Гаврильев, М. К. Винокурова, Л. И. Мордовская – Новосибирск, 2004. – 150 с.

41. Гайда, А. И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии / А. И. Гайда, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 47–52.

42. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 42–44.

43. Генетический полиморфизм при инфекционных болезнях / Г. Г. Онищенко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3. – С. 16–37.

44. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого

варианта *Mycobacterium Tuberculosis Beijing B0/W148* / И. В. Мокроусов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 33–36.

45. Генотипирование изолятов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью, циркулирующих в Южных регионах Казахстана / П. В. Тарлыков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 41–46.

46. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды Иркутской области в 2015 году». – Иркутск: Время странствий, 2016. – 316 с.

47. Гращенкова, О. В. Совершенствование эпидемиологического анализа при туберкулезной инфекции / О. В. Гращенкова, А. В. Васильев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2000. – № 6. – С. 33–36.

48. Гусейнов, Г. К. Поздние рецидивы у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких / Г. К. Гусейнов, Т. Г. Гиреев // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 26–28.

49. Даминов, Э. А. Социальная поддержка больных туберкулезом легких / Э. А. Даминов, Р. К. Ягафарова, Г. Ш. Мингазова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 118.

50. Данишевский, К. Д. Виды исследований в доказательной медицине / К. Д. Данишевский // Медицина. – 2015. – № 1. – С. 18–30.

51. Динамика лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в условиях снижения смертности / А. Ю. Черников [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 171–172.

52. Догорова, О. Е. Медико-социальная характеристика больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в республике Саха (Якутия) / О. Е. Догорова, М. К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 52–53.

53. Догорова, О. Е. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / О. Е. Догорова, М. К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 51–52.

54. Доклиническое исследование специфической активности нового

противотуберкулезного препарата тиозид / И. В. Бочарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 46–50.

55. Ефремова, С. Н. Организационная форма лечения больных МЛУ туберкулезом / С. Н. Ефремова, Г. С. Баласанянц // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 139–140.

56. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 28–32.

57. Зоркальцева, Е. Ю. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей в Иркутской области в 2000–2011 гг. / Е. Ю. Зоркальцева, И. Ю. Горшкова, С. В. Пугачева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 40–41.

58. Изучение генетической принадлежности микобактерий туберкулеза в отдельных территориях Северо-Запада России / Г. С. Баласанянц [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 47–48.

59. Ильина, Т. Я. Резистентность микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом и при рецидивах заболевания / Т. Я. Ильина, А. А. Жангиреев, О. А. Сидоренко // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 5. – С. 19–21.

60. Иркутская область [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D1%80%D0%BA%D1%83%D1%82%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C. – Загл. с экрана (дата обращения – 25.07.2016).

61. Использование природного легочного сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза легких / В. Ф. Жемков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 18–22.

62. Казаков, А. В. Лимфотропная противотуберкулезная терапия в сочетании с ронколейкином в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза легких : дис. ... канд. мед. наук; 14.00.26 / Казаков А. В. – М., 2011. – 200 с.

63. Казенный, Б. Я. Клиническое и эпидемиологическое значение

первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Казенный Б. Я. – М., 2004. – 150 с.

64. Казенный, Б. Я. Лабораторная диагностика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Орловской области / Б. Я. Казенный, Е. С. Немцова, Е. В. Кирьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Спец. вып. № 1. – С. 7–13.

65. Казенный, Б. Я. Подход к лечению пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Орловской области / Б. Я. Казенный, Ю. Ю. Киселева, Т. В. Иконникова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Спец. вып. № 1. – С. 14–21.

66. Казимилова, Н. Е. Использование показателей качества жизни у больных туберкулезом легких в прогнозировании эффективности лечения / Н. Е. Казимилова, З. Р. Амирова, О. Н. Фомин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 68–69.

67. Как улучшить результаты лечения деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя? / Е. И. Кильдюшева, И. Я. Мотус, С. Н. Скорняков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 77–78.

68. Капков, Л. П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? / Л. П. Капков // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 11–17.

69. Кариев, Т. М. Эффективность хирургического лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / Т. М. Кариев, Ш. Ю. Сабиров, А. А. Иргашов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 182.

70. Каркач, О. О. Организация лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на стационарном этапе / О. О. Каркач, М. Т. Черноусов, С. В. Смердин // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 183–184.

71. Карпина, Н. Л. Комплексная патогенетическая терапия больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких на этапах хирургического

лечения (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук; 14.00.27 / Н. Л. Карпина – М., 2007. – 296 с.

72. Кильдюшева, Е. И. Особенности течения туберкулеза у больных с широкой лекарственной устойчивостью / Е. И. Кильдюшева, М. А. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 188–189.

73. Киселева, Ю. Ю. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии / Ю. Ю. Киселева, И. А. Васильева, Б. Я. Казенный // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 9. – С. 16–21.

74. Клименко, М. Т. Биологические особенности микобактерий туберкулеза, полирезистентных к противотуберкулезным препаратам / М. Т. Клименко // Проблемы туберкулеза. – 1984. – № 12. – С. 60–63.

75. Клинико-иммунологическая характеристика Beijing-туберкулеза в Томской области / О.В. Воронкова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 96.

76. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя / Л. Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 138 – 139.

77. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм / Е. М. Скрыгина [и др.] // Минск, 2012. – 84 с.

78. Когортный анализ исходов химиотерапии у больных туберкулезом легких в г. Якутске / С. Н. Кондаков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 74–75.

79. Коломиец, В. М. Современные оценки эпидемической ситуации по туберкулезу / В. М. Коломиец // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 200–201.

80. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата нативного сурфактанта «сурфактант-БЛ» (выполнено по Государственному контракту № 06/389 от 02 июня 2008 г.): метод. рекомендации / В. В. Ерохин [и др.]. – М., 2010. – 22 с.

81. Комплексное прогнозирование неэффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких / И. А. Волчегорский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 44–45.

82. Комиссарова, О. Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16 / Комиссарова Оксана Геннадьевна. – М., 2011. – 290 с.

83. Кондаков, С. Н. Анализ результатов анонимного анкетирования впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С. Н. Кондаков, М. К. Винокуров // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 72–73.

84. Кондратьева, М. Е. Анализ отдаленных результатов лечения больных туберкулезом органов дыхания / М. Е. Кондратьева, В. А. Стаханов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 202–203.

85. Копылова, И. Ф. Совершенствование организации деятельности стационарных отделений противотуберкулезных учреждений / И. Ф. Копылова, И. В. Печерина, Т. В. Пьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 6. – С. 34–36.

86. Корецкая, Н. М. Впервые выявленный туберкулез легких у лиц соблюдающих и нарушающих регламентированные сроки флюорообследования в эпидемиологически неблагополучном регионе / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 21–24.

87. Корецкая, Н. М. Изменения биологических свойств возбудителя при инфильтративном туберкулезе легких / Н. М. Корецкая, А. А. Чушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 9. – С. 33–38.

88. Корецкая, Н. М. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Красноярском крае и факторы, способствующие сохранению ее напряженности / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, А. А. Наркевич // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 76–77.

89. Кричевская, Н. А. Спектр первичной лекарственной устойчивости

микобактерий туберкулеза у вновь выявленных больных деструктивным туберкулезом легких молодого возраста в районах саратовской области / Н. А. Кричевская // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 98–99.

90. Кузьмина, Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях Севера / Н. В. Кузьмина, Н. В. Мусатова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 221.

91. Куц, Т. А. Анализ динамики множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом легких на территории Ставропольского края в сопоставлении с эпидемическим благополучием по туберкулезу за 2007–2009 гг. / Т. А. Куц, В. С. Одинец, Т. А. Задремайлова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 225.

92. Левчук, Л. И. Особенности лечения больных с МЛУ, страдающих хроническим алкоголизмом / Л. И. Левчук, А. Г. Пуховский, М. И. Лапич // Туберкулез современного периода: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2012. – С. 268–270.

93. Лекарственная устойчивость микобактерий в Баренц-регионе России и Норвегии / А. О. Марьяндышев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 2. – С. 41–43.

94. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18–22.

95. Лечебный эффект системной трансплантации культивируемых аутогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с резистентными формами туберкулеза легких / И. А. Васильева [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 77–80.

96. Васильева, И. А. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, В. Н. Зимина //

Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31–38.

97. Маничева, О. А. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium Tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. А. Маничева, Е. Б. Ласунская, В. Ю. Журавлев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18–22.

98. Маркелов, Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и причины его распространения в Карелии / Ю. М. Маркелов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 11–17.

99. Маркелов, Ю. М. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретенной множественной лекарственной устойчивости / Ю. М. Маркелов, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 22–27.

100. Маркелов, Ю. М. Циркуляция штаммов возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на территории республики Карелия / Ю. М. Маркелов, О. В. Нарвская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 2. – С. 54–56.

101. Медико-социальные аспекты эпидемиологии туберкулеза на Крайнем Севере / А. В. Васильев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1992. – № 7/8. – С. 4–6.

102. Медико-социальные факторы риска, сопряженные с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / О. В. Филинюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 200–201.

103. Методы математического анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу: пособие для врачей / СПб. НИИ пульмонологии. – СПб., 1998. – 24 с.

104. Мехтиев, А. К. Роль противотуберкулезной пропаганды в усилении работы по выявлению больных туберкулезом / А. К. Мехтиев, Ю. Я. Фишер // Проблемы туберкулеза. – 1994. – № 6. – С. 13–16.

105. Михалевич, И. М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1):

пособие для врачей / И. М. Михалевич. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 44 с.

106. Мишин, В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учеб. пособие / В. Ю. Мишин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 201 с.

107. Молекулярная характеристика штаммов *M. tuberculosis* в г. Минске / О. М. Залуцкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 47–51.

108. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в четырех административных территориях Баренц-региона Российской Федерации / А. А. Баранов [и др.] // Экология человека. – 2007. – № 9. – С. 34–38.

109. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Псковской области / А. А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 35–39.

110. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из группы Ural циркулирующих на территории Иркутской области / С. Н. Жданова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 139–140.

111. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M. Tuberculosis* семейства S в Саха (Якутии) / О. Б. Огарков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 109–111.

112. Молофеев, А. Н. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / А. Н. Молофеев – Ульяновск, 2004. – 300 с.

113. Мордовская, Л. И. Опыт применения молекулярно-генетических исследований генотипов *M. tuberculosis* ПЦР-РВ / Л. И. Мордовская, С. Д. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 100–101.

114. *Mycobacterium tuberculosis*: генотип, лекарственная чувствительность, мутации, жизнеспособность, цитотоксичность / О. А. Маничева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 42.

115. Нарышкина, С. Л. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Сибирском Федеральном округе в 2010–2012 гг. / С. Л. Нарышкина,

О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 50–54.

116. Нарышкина, С. Л. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу в Сибирском Федеральном Округе / С. Л. Нарышкина // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 155–158.

117. Немцова, Е. С. Значение частоты сочетаний лекарственной устойчивости с другими препаратами первого ряда для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Е. С. Немцова, Б. Я. Казенный, Е. В. Кирьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 71–72.

118. Нечаева, О. Б. Влияние хирургических методов лечения на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Н. В. Эйсмонт, К. А. Муравьев // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 27–34.

119. Нечаева, О. Б. Мониторинг и оценка изменений эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 16–22.

120. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова, Д. А. Кучерявая // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40–49.

121. Нечаева, О. Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 9–15.

122. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 62–63.

123. Никифорова, Ю. А. Клинико-эпидемиологические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в условиях двух сочетанных эпидемий дис. ... кандидата мед. наук; 14.02.02 / Ю. А. Никифорова – Иркутск, 2013. – 145 с.

124. Николаева, С. В. Опыт применения противотуберкулезного препарата перхлозон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия / С. В. Николаева // Туберкулез и болезни

легких. – 2015. – № 10. – С. 64–66.

125. Новоселов, П. Н. Новые возможности использования в лечении инфильтративного туберкулеза легких аскорбиновой кислоты и эмоксипина / П. Н. Новоселов, И. А. Волчегорский, Т. В. Астахова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 79–84.

126. Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью с использованием наночастиц серебра / Б. С. Кибрик [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 37–41.

127. Огарков, О. Б. К истории заноса и распространения «пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* на территории России и постсоветском пространстве / О. Б. Огарков, Е. Д. Савилов, В. В. Синьков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 84–85.

128. Огарков, О. Б. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. / О. Б. Огарков, Т. В. Медведева, Т. Zozio // Молекулярная медицина. – 2007. – Т. 2. – С. 33–38.

129. Одинец, В. С. Влияние миграционных процессов на эпидемиологию туберкулеза в Ставропольском крае / В. С. Одинец, Л. А. Иоффе, О. К. Кикоть // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 1. – С. 33–34.

130. О концепции национальной российской программы противотуберкулезной помощи населению // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 51–54.

131. Омельчук, Л. Е. Эффективность коллапсохирургических и комбинированных оперативных вмешательств при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких / Л. Е. Омельчук, И. Б. Тычкова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 86–95.

132. Опыт применения бедаквелина в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / Т. И. Морозова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 1. – С. 29–35.

133. Опыт применения бедаквелина в Тюменском областном

противотуберкулезном диспансере / С. Н. Лешок [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 88–89.

134. Основные генотипы *M. Tuberculosis*, циркулирующие в республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 38–39.

135. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 14 / под общ. ред. О. В. Стрельченко. – Новосибирск : Сиб. универ. изд-во, 2015. – С. 40–41.

136. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах. – Новосибирск, 2015. – 90 с.

137. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и морфологических реакций в легочной ткани у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О. Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 44–48.

138. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3–8.

139. Оценка лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и массивности бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания / Г. И. Алексеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 16–17.

140. Оценка факторов риска, влияющих на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких / Э. Б. Цыбикова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 40–46.

141. Панин, И. В. Характеристика и тренды первичной ЛУ МБТ в Рязанской области / И. В. Панин, В. Л. Добин, Д. Н. Оськин // Российский медико-биологический вестник им. акад. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 14–19.

142. Панченко, И. Н. Значение флюорографического обследования в выявлении различных форм и фаз туберкулеза легких (на примере Республики

Коми) / И. Н. Панченко, П. В. Гаврилов, Л. И. Арчкова // Торакальная радиология: Силлабус Международной конференции и Школы для врачей / под ред. Е. И. Тюрина. – СПб., 2010. – С. 220–221.

143. Паролина, Л. Е. приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом / Л. Е. Паролина, О. Н. Баринбойм, Н. П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 100–101.

144. Перельман, М. И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / М. И. Перельман, О. Н. Отс, Т. В. Акгацев // *Consilium medicum*. Пульмонология. – 2011. – Т. 13. – № 3. – С. 3–10.

145. Повышение эффективности режимов химиотерапии больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью / С. П. Некрасов, С. А. Попов, А. Е. Панова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 71.

146. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 3–8.

147. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / И. Я. Сахарова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 11. – С. 14–17.

148. Показатели роста микобактерий туберкулеза на культуральных средах и уровни острофазовых белков при различных формах туберкулеза легких / Н. А. Астапова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 44–46.

149. Помельцова, К. Смертность от туберкулеза в СССР с 1903–1924 г. / К. Помельцова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 58–62.

150. Попов, С. А. Проблемы мониторинга туберкулеза с лекарственной устойчивостью в Российской Федерации. Оценка результатов первого цикла мониторинга / С. А. Попов, В. А. Пузанов, Т. П. Сабгайда // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 16–21.

151. Предикторы неэффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов,

Т. П. Дударова // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 11. – С. 18–25.

152. Приймак, А. А. Особенности организации противотуберкулезной помощи населению России / А. А. Приймак, А. Л. Кучеров // Туберкулез и экология. – 1997. – № 1. – С. 5–8.

153. Принудительная госпитализация больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения / Л. А. Ломова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 7. – С. 9–13.

154. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению / А. В. Белостоцкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4–8.

155. Проблемы туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Иркутской области / В. Я. Розенберг [и др.] // Актуальные проблемы фтизиатрии: матер. науч.-практ. конф., посвященной 90-летию противотуберкулезной службы Иркутской области. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – С. 51–53.

156. Прогноз развития эпидемической ситуации с туберкулезом в Республике Тыва / О. В. Ревякина [и др.] // Бюл. Вост.-Сиб. науч. Центра СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 167–171.

157. Прогнозирование риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больных легочным туберкулезом / М. Д. Сафарян [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 9. – С. 40–43.

158. Пугачева, С. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детского населения на территории Иркутской области / С. В. Пугачева, Е. Ю. Зоркальцева, И. Ю. Чукавина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 124.

159. Пулькис, А. В. Методика оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу / А. В. Пулькис, С. Н. Руднева // IV (XIV) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, г. Йошкар-Ола, 5 – 7 окт. 1999 г. : тез. докл. – М., Йошкар-Ола, 1999. – С. 36.

160. Распространенность и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза на территориях зоны курации ЦНИИТ РАМН /

- В. В. Пунга [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 128–129.
161. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью / В. В. Пунга [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 6–15.
162. Результаты и эффективность организации профильного отделения для больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в республике Саха (Якутия) / О. Е. Догорова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 54–55.
163. Ревякина, О. В. Анализ результатов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 121–122.
164. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации / В. В. Тестов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9–13.
165. Рейхруд, М. В. Результаты эффективности хирургического лечения больных туберкулезом легких в регионе с высокой распространенностью заболевания / М. В. Рейхруд, Д. В. Краснов, Н. Г. Грищенко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 159–160.
166. Решетникова, Ю. В. Лекарственная чувствительность *M. tuberculosis* у больных туберкулезом из различных групп населения в Ханты-Мансийском автономном округе / Ю. В. Решетникова, С. Н. Андреевская, Е. Е. Ларионова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 36–40.
167. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. – изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб. : ЭЛБИ-СПБ, 2008 – 542 с.
168. Рыжкова, О. А. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis* / О. А. Рыжкова, Е. Н. Стрельцова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 126–127.
169. Савилов, Е. Д. Пекинский генотип *M. tuberculosis* / Е. Д. Савилов,

В. В. Синьков, О. Б. Огарков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 50–53.

170. Савилов, Е. Д. Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте. Оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин»: монография / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков. – Иркутск, 2013. – 120 с.

171. Салина, Т. Ю. Молекулярно-генетическая характеристика лекарственно-устойчивых штаммов *M. Tuberculosis*, циркулирующих среди городского населения Саратовской области / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова, А. Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 167–168.

172. Самойлова, А. Г. Факторы риска развития широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / А. Г. Самойлова, И. А. Васильева, Т. Р. Багдасарян // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 148.

173. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»: утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60.

174. Синьков, В. В. Эпидемиология туберкулеза в России: молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения Пекинского генотипа *M. tuberculosis* в XX веке / И. И. Синьков, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 57–62.

175. Синьков, В. В. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского генотипа *M. tuberculosis* в XX веке / В. В. Синьков, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 6. – С. 23–28.

176. Скачкова, Е. И. Причины, факторы и группы риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза : дис. ... канд. мед. наук ; 14.00.26 / Е. И. Скачкова – Екатеринбург, 2003. – 108 с.

177. Смаилова, Г. А. Частота полирезистентности возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом легких / Г. А. Смаилова, Г. Л. Сагинтаева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 140.

178. Смердин, С. В. Опыт по предупреждению преждевременного прекращения лечения больным туберкулезом в Кемеровской области / С. В. Смердин // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 3. – С. 11–13.

179. Смердин, С. В. Организация борьбы с туберкулезом с позиций персонифицированной медицины / С. В. Смердин, Н. В. Ставицкая, И. В. Богадельникова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 3–7.

180. Соколова, Г. Б. Терапия больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Г. Б. Соколова // Туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров, 3-5 июня 2003 г. – М., 2003. – С. 263.

181. Сон, И. М. Надзор за туберкулезом и система статистической отчетности / И. М. Сон, Е. И. Скачкова // Туберкулез в Российской Федерации, 2010 год. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – С. 22–26.

182. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости / О. Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 202.

183. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата перхлзон / Е. Н. Беляева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 24.

184. Сравнительное изучение генотипов *M. tuberculosis* из приграничных районов Монголии и Республики Бурятия / С. Н. Жданова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН– 2014. – № 2 (96). – С. 63–66.

185. Сравнительный анализ данных бактериологического метода обследования у пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулезом / И. Г. Фелькер [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 199–200.

186. Степанова, Н. А. Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулеза легких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами *M.*

tuberculosis : дис. ... канд. мед. наук ; 14.01.16 / Н.А. Степанова. – Астрахань, 2011. – 173 с.

187. 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 // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 1. – С. 22–27.

188. Тахтоходжаева, Г. Р. Рецидивы и причины их развития у лиц, излеченных от туберкулеза различной локализации / Г. Р. Тахтоходжаева, Д. А. Смайлова // Туберкулез в России, 2007 год. – М., 2007. – С. 37–38.

189. Ташпулатова, Ф. К. Дифференцированный подход к оптимизации комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких / Ф. К. Ташпулатова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 183–184.

190. Томан, К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы / К. Томан – Женева, 2004. – 387 с.

191. Туберкулез в пенитенциарной системе как основной фактор риска в развитии эпидемического процесса / А. Н. Зарбуев [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2014. – 235 с.

192. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор. – Новосибирск, 2011. – 54 с.

193. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах по итогам 2010 года / Г. С. Мурашкина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 151–154.

194. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.

195. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / Е. Н. Стрельцова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 176–177.

196. Туберкулез и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в мире / Jaime Nicolas Bayona Garcia // Туберкулез и болезни

легких. – 2014. – Спец. вып. № 1. – С. 95–98.

197. Туберкулез легких, вызванный *Mycobacterium Tuberculosis* различных генотипов / Н. В. Сапожникова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 10. – С. 13–15.

198. Туберкулез на фоне хронической алкогольной интоксикации: структура летальности, причины смерти и морфологические особенности / Л. К. Суркова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 38–42.

199. Туберкулез: общие закономерности эпидемического процесса в России и за уралом особенности / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 5–11.

200. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов – важная проблема современной фтизиатрии / И. С. Гельберг [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 10–15.

201. Туберкулез: эпидемиология и организация борьбы в современных условиях Крайнего Севера (на примере Республики Саха (Якутия)) / Г. И. Алексеева [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2015. – 196 с.

202. Тырылгин, М. А. Очерки по истории и об организаторах борьбы с туберкулезом / М. А. Тырылгин; под ред. В. Л. Александрова. – Якутск : Бичик, 2010. – 232 с.

203. Устюжанина, Е. С. Критически нарастающая химиорезистентность микобактерий туберкулеза и возможные перспективы повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких / Е. С. Устюжанина, Б. С. Кибрик, О. Ю. Соснина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 196–197.

204. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского Федерального округа / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 8–14.

205. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинюк [и др.] //

Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20–26.

206. Филатова, М. С. Особенности течения и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких: дис. ... канд. мед. наук; 14.00.26 / М. С. Филатова. – Казань, 2005. – 155 с.

207. Филинюк, О. В. Факторы риска, ассоциированные с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом: дис. ... д-ра мед. наук; 14.03.03 / О. В. Филинюк. – Томск, 2011. – 322 с.

208. Филиппова, О. П. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / О. П. Филиппова, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6–12.

209. Хазангве, П. Л. Обоснование модели оптимизации эпидемиологического надзора в системе противотуберкулезных мероприятий в Республике Зимбабве: дис. ... канд. мед. наук; 14.00.30 / П. Л. Хазангве – Ростов н/Д, 2008. – 251 с.

210. Хакимов, М. А. Сопутствующая патология у больных туберкулезом легких / М. А. Хакимов, А. С. Садыков // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 165–166.

211. Ханин, А. Л. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири / А. Л. Ханин, С. А. Долгих, И. Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 73–74.

212. Хантаева, Н. С. Анализ и прогнозирование эпидемиологических показателей по туберкулезу на основе использования многомерных методов исследования / Н. С. Хантаева, И. М. Михалевич, Д. В. Кулеш // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 184–189.

213. Хантаева, Н. С. Использование регрессионного анализа в изучении эпидемической ситуации по туберкулезу / Н. С. Хантаева, Е. В. Душина // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 147–148.

214. Хантаева, Н. С. Использование метода интегральных оценок в анализе деятельности туберкулезных учреждений на региональном уровне / Н. С. Хантаева, Г. М. Гайдаров // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 86–89.

215. Хантаева, Н. С. Особенности заболеваемости туберкулезом в Иркутской области за период 2000–2009 гг. / Н. С. Хантаева, Т. П. Маслаускене, Ю. Н. Ярославцева // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78) – С. 179–183.

216. Харнутова, И. И. Первичная инвалидность вследствие туберкулеза в Иркутской области / И. И. Харнутова, И. Л. Петрунько // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 76–78.

217. Хирургические методы лечения больных деструктивным туберкулезом органов дыхания / А. А. Малов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 83.

218. Хирургические методы лечения у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Х. Х. Мухамедов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 125–126.

219. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / С. Н. Скорняков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 15–20.

220. Ходашова, М. Л. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких у социально адаптированных больных (Клиника, непосредственные и отдаленные результаты лечения) : дис. ... канд. мед. наук ; 14.00.26 / М. Л. Ходашова. – М., 2003. – 147 с.

221. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотношающиеся заболевания / Н. В. Багишева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 21–22.

222. Цыбикова, Э. Б. Неудачи в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких / Э. Б. Цыбикова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 217–218.

223. Цыбикова, Э. Б. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза

легких у впервые выявленных больных / Э. Б. Цыбикова, О. Н. Отс // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 57–63.

224. Черников, А. Ю. Медико-социальная реабилитация и формирование приверженности к лечению больных туберкулезом асоциального типа / А. Ю. Черников, В. М. Коломиец, Л. Г. Землянских // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 189–190.

225. Черников, А. Ю. Особенности течения туберкулеза у больных ХОБЛ / А. Ю. Черников, Л. Г. Землянских // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 37–40.

226. Чумакова, Е. С. Особенности течения и эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Ставропольском крае / Е. С. Чумакова, В. С. Одинец, О. Г. Комиссарова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 192–193.

227. Шаполовский, В. В. Система критериев выбора тактики лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в современных эпидемиологических условиях : дис. ... канд. мед. наук ; 14.00.26 / Шаполовский Владислав Вацлавович. – Краснодар, 2004. – 135 с.

228. Шилова, М. В. Совершенствование системы диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) / М. В. Шилова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 8–15.

229. Шпырков, А. С. Злостное табакокурение как фактор снижения эффективности применения левофлоксацина при лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза / А. С. Шпырков, В. В. Писарев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 159–160.

230. Шугаева, С. Н. Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 8–12.

231. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала / Е. Д. Савилов [и др.]. – Новосибирск : Наука-центр, 2011. – 155 с.
232. Эпидемиология туберкулеза в Иркутской области / М. Е. Кощев [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 138–143.
233. Эпидемиология туберкулеза и организация противотуберкулезной работы в Узбекистане / А. М. Убайдуллаев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 7–9.
234. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном Федеральном округе в 2003–2008 гг. / Г. С. Мурашкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 10–16.
235. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Иркутской области за период 2000–2010 гг. / Ю. Н. Ярославцева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 199–202.
236. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / Г. С. Мурашкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 61–62.
237. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях / Е. В. Глотова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 14–17.
238. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 81.
239. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61–67.
240. Эффективность нативного препарата сурфактант- БЛ на фоне химиотерапии деструктивного туберкулеза легких / О. В. Ловачева [и др.] // Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, проф. М. М. Авербаха. – М., 2010. – С. 292–295.

241. Эффективность нового лекарственного средства ФС-1 в лечении экспериментального туберкулеза / М. Е. Кулманов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 50–56.

242. Эффективность применения капреомицина в комплексном лечении больных хроническим туберкулезом легких / Р. К. Ягофарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 163–164.

243. Эффективность стандартных режимов химиотерапии при туберкулезе легких с бактериовыделением / С. В. Смердин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 24–32.

244. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–29.

245. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилиридиния перхлората (перхлозона) / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 102.

246. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания / И. Г. Атрошенко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 19–20.

247. Яковлева, Л. П. Ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в республике Саха (Якутия) / Л. П. Яковлева, А. У. Бурнашева, М. Н. Кондратьева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 168–169.

248. Яковлева, Л. П. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в районах республики Саха (Якутия) / Л. П. Яковлева, А. У. Бурнашева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 167–168.

249. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries / M. Casal [et al.] // Microb. Drug Resist. – 2005. – Vol. 11, N. 1. – P. 62–67.

250. Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey / G. H. Bothamley [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, N. 4. – P. 1023–1030.

251. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates / G. G. Alvarez [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 3.

252. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and metaanalysis / S. Arshad [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35, N. 6. – P. 1336–1345.

253. Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis / J. Y. Wang [et al.] // *Int. J. Tuberc. and Lung Diseases.* – 2010. – Vol. 14, N. 1. – P. 65–71.

254. Tores, Alberto M. Health care provision for illegal immigrants should public health be concerned / Alberto M. Tores, Belen Sanz // *J. Epidemiol Community health.* – 2000. – N. 54. – P. 478–479.

255. A national study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant tuberculosis in the UK / F. Drobniewski [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57, N. 9. – P. 810–816.

256. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex / R. Brosch [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2002. – Vol. 99, N. 6. – P. 3684–3689.

257. Anglaret, X. Empiric antituberculosis treatment: benefits for earlier diagnosis and treatment of tuberculosis / X. Anglaret, J. Saba, C. Perronne // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 1994. – Vol. 75. – P. 334–340.

258. An Integrated Approach to Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance Using Liquid Culture and Molecular Methods in Russia [электронный ресурс] / Y. Balabanova [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, N. 9. – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007129> (дата обращения – 25.04.2016).

259. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency-106 syndrome / B. R. Edlin [et al.] //

N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1514–1521.

260. Antibacterial characterization of silver nanoparticles against *E. Colli* ATCC-15224 / M. Raffi [et al.] // *J. Mater. Sci. Technol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 192–196.

261. A recently evolved sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease / M. Hanekom [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1483–1490.

262. Assesment of tuberculosis treatment completion in an ethnically diverse population using two data sources / D. E. Morisky [et al.] // *Evoluat. Health Profes.* – 2003. – Vol. 26, N. 1. – P. 43–58.

263. Augustynowicz-Kopec, E. Tuberculosis in Europe and Poland – new molecular families and new resistance patterns / E. Augustynowicz-Kopec, Z. Zwolska // *Przegl. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 62, N. 1. – P. 113–121.

264. Bass, J. B. Tuberculosis test preventive therapy, and elimination of Tuberculosis / J. B. Bass // *Amer. Rev. resp. Dis.* – 1990. – Vol. 141, N. 4. Pt 1. – P. 812–813.

265. Chemtob, D. Recommendation for a change in TB control measures based on a cohort analysis of new immigrants. Israel 1987-1996 / D. Chemtob, A. Leventhol // *Int. J. Tuberc. and Lung Diseases.* – 1998. – Vol. 1. – P. 237.

266. Codecasa, L. R. Tuberculosis among immigrants from developing countries in the province of Milan 1993-1996 / L. R. Codecasa, A. D. Poretta, A. Gori // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 1999. – Vol. 3, N. 7. – P. 589–595.

267. Colijn, C. Emergent heterogeneity in declining tuberculosis epidemics / C. Colijn, T. Cohen, M. Murray // *J. Theor. Biol.* – 2007. – Vol. 247, N. 4. – P. 765–774.

268. Coverage and yield of entry and follow-up screening for tuberculosis among new immigrants / C. G. M. Erkens [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, N. 5. – P. 153–161.

269. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe / I. Devaux [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N. 7. – P. 1052–1060.

270. Dasgupta, K. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among

immigrants and refugees / K. Dasgupta, D. Menzies // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25, N. 5. – P. 1107–1116.

271. Delphine, A. Tuberculosis in foreigners in Europe 1995–1997 / A. Delphine [et al.] // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 1999. – N. 9. – P. 158.

272. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to secondline drug and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates / F. Brossier [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48, N. 5. – P. 1683–1689.

273. Enarson, D. A. Strategia for the fight against Tuberculosis / D. A. Enarson // *Pneumologie.* – 1994. – Vol. 48. – P. 140–143.

274. Early and extended early activity of levofloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis / J. L. Jonson [et al.] // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 2006. – Vol. 10. – P. 605–612.

275. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study antimicrobial agents and chemotherapy / M. W. R. Pletz [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, N. 3. – P. 780–782.

276. Effect of surfactans and polymers on stability and antibacterial activity of silver nanoparticles / L. Kvitec [et al.] // *J. Phys. Chem. C.* – 2008. – Vol. 112. – P. 5825–5834.

277. Evaluation of a largescale tuberculosis contact investigation in the Netherlands / K. Borgen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, N. 2. – P. 419–425.

278. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence / J. F. Broekmans [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19, N. 4. – P. 765–775.

279. Forssbohm, M. Study of germen central committee against tuberculosis on the epidemiology of tuberculosis in Germany 1996 / M. Forssbohm // *Tubercule and Lung Diseases. Conf. on global lung health and 1997 Ann Meeting of the IUATLD 1-4/X, 1997.* – P. 90.

280. Frieden, Thomas R. Tuberculosis control: Past 10 years and future

progress: Докл. [4 World Congress on Tuberculosis, Washington, D.C., 3-5 June, 2002] / Frieden Thomas R., Driver Cynthia R. // Tuberculosis. – 2003. – Vol. 83, N. 1/3. – P. 82–85.

281. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRUVNTR genotyping / S. Y. Kovalev [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2005. – Vol. 9, N. 7. – P. 746–752.

282. Granich, R. Tuberculosis among foreignborn persons in South Florida / R. Granich, P. Zuber // Tubercle and Lung Diseases. Conf. on global lung health and 1997 Ann Meeting of the IUATLD 1-4/X, 1997. – P. 98.

283. Harvard Medical School O.S.I. The Global Impact of Drug-Resistant Tuberculosis, Ed. by D. L. Heymann. Boston: Program in Infectious Disease and Social Change, Department of Social Medicine, Harvard Medical School. – Boston, 1999.

284. Hershfield, E. S. Tuberculosis and migration / E. S. Hershfield // Newsletter. – IUATLD. – 1997. – Vol. 3. – P. 13.

285. High-resolution minisatellite-base typing as a portable approach to global analysis of *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology / E. Mazars [et al.] // PNAS. – 2001. – Vol. 98. – P. 1901–1906.

286. Improving the TB case management: the International Standards for Tuberculosis Care / G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 687–690.

287. Jing-ling, Ji. Zhongguo yixue yingxiang jishu / Ji Jing-ling, Li Tie-yi // Chin. J. Med. Imag. Technol. – 2003. – Vol. 19, № 11. – P. 1526–1528.

288. Jseman, M. D. Management of multidrug-resistant tuberculosis / M. D. Jseman // Chemotherapy. – 1999. – Vol. 45, Suppl 2. – P. 3–11.

289. Jseman, M. D. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century // Chemotherapy. – 1999. – Vol. 45, Suppl 2. – P. 34–40.

290. Jseman, V. D. Immigrants and tuberculosis control / V. D. Jseman, J. Starke // Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1094–1095.

291. Katiar, S. K. Randomized controlled trial of high-dose isoniazid for tuberculosis with MDR *Mycobacterium tuberculosis* / S. K. Katiar, S. Bihari, S. Prakash

// *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2008. – Feb. – Vol. 12, No. 12. – P. 139–145.

292. Layton, M. C. Tuberculosis screening among homeless persons with AIDS Living in single – room occupancy hotels / M. C. Layton, M. F. Cantwell // *Am. J. Public Health.* – 1995. – Vol. 85, N. 11. – P. 1556–1559.

293. 'Lethal' combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population / O. Ogarkov, I. Mokrousov, V. Sinkov [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2012. – Vol. 12, N. 4. – P. 732–736.

294. Limits of commercial molecular test for diagnosis of pulmonary tuberculosis / L. Lebrun, D. Mathieu, S. Saulnier [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 1874–1876.

295. LoBue, P. Extensively drug-resistant tuberculosis / P. LoBue // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 22, N. 2. – P. 167–173.

296. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin / M. B. Reed [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 1119–1128.

297. Maria, L. Migration and tuberculosis / L. Maria, A. Antunes // *Int. J. Tuberc. and Lung Diseases – Cont on global Lung Health and 1996. Ann. Meeting of the IUATLD – 2 – 5/X – 1996.* – P. 19.

298. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection / J. M. Rayan [et al.] // *J. Inflammation.* – 2005. – Vol. 2, N. 8. – P. 1–11.

299. Migliori, G. B. Analysis of tuberculosis treatment result in Italians and immigrants / G. B. Migliori, M. Ambrosetti [et al.] // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 1998. – N. 11. – P. 211.

300. Tuberculosis management in Europe / G. B. Migliori [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 978–992.

301. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations / E. Klinkenberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 1180–1189.

302. Mitchison, D. A. How drug resistance emerges as result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis / D. A. Mitchison // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 1998. – Vol. 2. – P. 10–15.

303. Missed opportunities in tuberculosis control in the Netherlands due to prioritization of contact investigations / C. Mulder [et al.] // *Europ. J. of Public Health.* – 2011. – Vol. 22, N. 2. – P. 177–182.
304. Mitnick, C. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis / C. Mitnick, S. Shin, K. Seung // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N. 6. – P. 563–574.
305. Moore-Gillon, J. Rethinking TB screening: politics, practicalities and press / J. Moore-Gillon, P. D. Davies, L. P. Ormerod // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 663–665.
306. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N. 11. – P. 1700–1706.
307. Multi-drug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France / J. Robert [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, N. 5. – P. 833–837.
308. Murray, C. J. L. Expanding the WHO tuberculosis control strategy: rethinking the role of active case-finding / C. J. L. Murray, J. A. Sulomon // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 1998. – Vol. 2, N. 9. – Suppl. 1. – P. 9–15.
309. Murray, C. J. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost / C. J. Murray, K. Styblo, A. Rouillon // *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* – 1990. – Vol. 65, N. 1. – P. 6–24.
310. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex / T. Wirth [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2008. – Vol. 4, N. 9. – P. 1000160.
311. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study / M. Flament-Saillour [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, N. 2. – P. 587–593.
312. Overseas screening for tuberculosis in U.S.-bound immigrants and refugees / Y. Liu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2406–2415.
313. Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations / W. Yu [et al.] // *Bioinformatics.* – 2010. – Vol. 26, N. 1. – P. 145–146.
314. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis / C. A. Peloquin [et al.] //

Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2008. – Vol. 52. – P. 852–857.

315. Powell, K. E. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure / K. E. Powell, L. S. Farer // *Journal of infect. Dis.* – 1980. – Vol. 62. – P. 946–948.

316. Punga, V. V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia / V. V. Punga, W. M. Jakubowiak, I. D. Danilova // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1309–1312.

317. Raviglione, M. C. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic / M. C. Raviglione, D. S. Snider, A. Koch // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273, N. 3. – P. 220–226.

318. Report of European Task Force prepared by Rieder, H. L Tuberculosis control in Europe and international migration // H. L. Rieder [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1994. – Vol. 7. – P. 1545–1553.

319. Roth, A. Molecular diagnosis of tuberculosis: current clinical validity and future perspectives / A. Roth // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 1877–1891.

320. Silver colloid nanoparticles synthesis, characterization and their antibacterial activity / A. Panacec [et al.] // *J. Phys. Chem.* – 2006. – Vol. 110. – P. 16248–16253.

321. Silver, S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds / S. Silver // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2003. – Vol. 27. – P. 341–353.

322. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. / O. S. Toungousova [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, N. 6. – P. 1930–1937.

323. Styblo, K. Le rapport entre le risque d' infection tuberculeuse et le risque de voir apparaitre la tuberculose contagieuse / K. Styblo // *Bull. Union Int. Tuberc.* – 1986. – Vol. 60. – P. 125–127.

324. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis / S. E. Dorman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 273–280.

325. Tala, E. Tuberculosis care in foreigners: ethical considerations / E. Tala // *Eur. Respir. J.* – 1994. – Vol. 7. – P. 1395–1396.
326. The beliefs of patients about the causes of tuberculosis / V. Isikhan [et al.] // *Europ. Respir. J.* – 2005. – Vol. 29. – P. 4358–4359.
327. The dying stem cell hypothesis / T. Thum [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N. 10. – P. 1799–1802.
328. Transmission models of tuberculosis in heterogeneous population / Z. W. Jia [et al.] // *Chin Med J. (Engl.)*. – 2007. – Vol. 120, N. 15. – P. 1360–1365.
329. Treatment of tuberculosis guidelines. – 4th ed. – WHO/HTM/TB/ 2009. – 420 p.
330. Tuberculosis trend in Eastern Europe and the former USSR / M. C. Raviglione [et al.] // *Tubercle Lung Dis.* – 1994. – Vol. 75. – P. 400–416.
331. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century / D. W. Connell [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 20, N. 120 – P. 71–84.
332. Wgenotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance / J. R. Glynn [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12, N. 5. – P. 736–743.
333. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. – Geneva, 2009.
334. World Health Organization (WHO). Countdown to 2015. Global Tuberculosis Report 2013 Supplement. (WHO/HTM/TB2013.11). – Geneva: WHO, 2013.
335. World Health Organization (WHO). Global Report 2013 (WHO/HTM/TB2013.11). – Geneva: WHO, 2013.
336. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review / J. R. Glynn [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8, N. 8. – P. 843–849.
337. Yoon, Y. S. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia / Y. S. Yoon, H. J. Lee, H. I. Yoon // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* – 2005. – Vol. 9, N. 11. – P. 1215–1219.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Схема-дизайн поперечного ретроспективно-дескрептивного исследования. С. 54
2. Рисунок 2 – Карта 7 объединенных территорий Иркутской области. С. 56
3. Рисунок 3 – Объекты исследования и сбор данных при проведении ретроспективно-когортного исследования. С. 58
4. Рисунок 4 – Группы и методы исследования при проведении ретроспективно-когортного исследования. С. 59
5. Рисунок 5 – Проспективное когортное исследование (схема). С. 62
6. Рисунок 6 – Динамика заболеваемости туберкулезом в РФ и Иркутской области (ф. 8). С. 71
7. Рисунок 7 – Динамика бациллярной заболеваемости туберкулезом в РФ и Иркутской области (ф. 8). С. 72
8. Рисунок 8 – Динамика основных показателей активного выявления туберкулеза в Иркутской области (ф. 33). С. 74
9. Рисунок 9 – Динамика показателя распространенности туберкулеза в РФ и Иркутской области (ф. 33). С. 75
10. Рисунок 10 – Удельный вес МЛУ среди впервые выявленных больных бациллярными формами ТОД в РФ и Иркутской области (ф. 33). С. 76
11. Рисунок 11 – Удельный вес МЛУ среди контингентов больных бациллярными формами туберкулеза в РФ и Иркутской области (ф. 33). С. 77
12. Рисунок 12 – Динамика показателя смертности от туберкулеза в РФ и Иркутской области (ф. 33). С. 79
13. Рисунок 13 – Динамика прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в Иркутской области (ф. 33). С. 82
14. Рисунок 14 – Динамика показателя абациллирования в РФ и

- Иркутской области (ф. 33). С. 83
15. Рисунок 15 – Динамика показателя клинического излечения больных ТОД в РФ и Иркутской области (ф. 33). С. 83
16. Рисунок 16 – Характеристика жизнеспособности МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области (%). С. 86
17. Рисунок 17 – Характеристика жизнеспособности МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области (%). С. 88
18. Рисунок 18 – Характеристика жизнеспособности МБТ, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области (%). С. 90
19. Рисунок 19 – Лекарственная устойчивость МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных пациентов, жителей Иркутской области (2004–2015 гг. в целом). С. 93
20. Рисунок 20 – ЛУ к изониазиду в разных критических концентрациях у впервые выявленных больных туберкулезом, жителей Иркутской области (2005–2013 гг. в целом) (%). С. 98
21. Рисунок 21 – Динамика МЛУ у впервые выявленных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2004–2015 гг. С. 101
22. Рисунок 22 – Лекарственная устойчивость МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у ранее леченных больных, жителей Иркутской области (2004–2015 гг. в целом). С. 103
23. Рисунок 23 – ЛУ к изониазиду в разных критических концентрациях у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области (2005–2013 гг. в целом) (%). С. 108
24. Рисунок 24 – Динамика МЛУ у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2004–2015 гг. С. 111

25. Рисунок 25 – Карта объединенных территорий Иркутской области. С. 115
26. Рисунок 26 – Возрастная структура больных туберкулезом из II группы ДУ на момент выявления ТОД. С. 141
27. Рисунок 27 – Характеристика штаммов МБТ у больных ТОД из II группы ДУ на момент выявления заболевания. С. 143
28. Рисунок 28 – Первичная лекарственная устойчивость к ПТП у больных ТОД из II группы ДУ при первичном обращении в ПТД (от общего количества тестов на лекарственную чувствительность). С. 144
29. Рисунок 29 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов из II группы ДУ. С. 145
30. Рисунок 30 – Возрастная структура больных туберкулезом из III группы ДУ на момент выявления ТОД. С. 149
31. Рисунок 31 – Характеристика штаммов МБТ у больных ТОД из III группы ДУ, выделенных в период первичного обращения в ПТД. . . С. 151
32. Рисунок 32 – Лекарственная устойчивость к ПТП у больных ТОД из III группы ДУ при первичном обращении в ПТД (от общего количества тестов на лекарственную чувствительность). С. 151
33. Рисунок 33 – Структура сопутствующих заболеваний у больных из III группы ДУ (%). С. 152
34. Рисунок 34 – График распределения пациентов по канонической переменной для II группы ДУ. С. 162
35. Рисунок 35 – График распределения пациентов по канонической переменной для III группы ДУ. С. 163
36. Таблица 1 – Характеристика культур МБТ. С. 55
37. Таблица 2 – Характеристика культур МБТ. С. 55
38. Таблица 3 – Распределение пациентов из II и III групп ДУ по полу и возрасту. С. 60
39. Таблица 4 – Распределение пациентов «пекинского и «не пекинского» генотипов по полу, возрасту, месту жительства. С. 63

40. Таблица 5 – Распределение пациентов с разными субтипами генотипа «Пекин» по полу, возрасту, месту жительства. С. 65
41. Таблица 6 – Оценка рентгенологической динамики туберкулезного процесса. С. 68
42. Таблица 7 – Структура клинических форм туберкулеза у впервые выявленных больных в 2005 и 2015 гг. С. 73
43. Таблица 8 – Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу и сочетанной патологии (туберкулез и ВИЧ-инфекция) на территории Иркутской области. С. 81
44. Таблица 9 – Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области. С. 87
45. Таблица 10 – Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области. . . С. 88
46. Таблица 11 – Жизнеспособность МБТ, выделенных от впервые выявленных больных при разных клинических формах туберкулеза. С. 89
47. Таблица 12 – Жизнеспособность лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ, выделенных от ранее леченных больных туберкулезом, проживающих на территории Иркутской области. . . С. 91
48. Таблица 13 – Жизнеспособность МБТ, выделенных от ранее леченных больных, при разных клинических формах туберкулеза. . С. 91
49. Таблица 14 – Динамика ЛУ МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом жителей Иркутской области в 2004–2015 гг. С. 95
50. Таблица 15 – Динамика ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, у впервые выявленных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2012–2015 гг. С. 96

51. Таблица 16 – Устойчивость к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл у впервые выявленных больных на территории Иркутской области за 9 лет. С. 98
52. Таблица 17 – Структура ЛУ у впервые выявленных больных на территории Иркутской области за 12 лет. С. 100
53. Таблица 18 – Множественная лекарственная устойчивость (HR и HRSE) у впервые выявленных больных туберкулезом. С. 102
54. Таблица 19 – Динамика ЛУ МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2004–2015 гг. С. 105
55. Таблица 20 – Динамика ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда у ранее леченных больных туберкулезом, жителей Иркутской области в 2012–2015 гг. С. 106
56. Таблица 21 – Устойчивость к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл у ранее леченных больных на территории Иркутской области за 9 лет. С. 108
57. Таблица 22 – Структура ЛУ у ранее леченных больных туберкулезом на территории Иркутской области за 12 лет. С. 109
58. Таблица 23 – Множественная лекарственная устойчивость (HR и HRSE) у ранее леченных больных туберкулезом. С. 111
59. Таблица 24 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Района с высокими показателями заболеваемости по железной дороге» с 2004 по 2015 гг. С. 118
60. Таблица 25 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории Сельского района с 2004 по 2015 гг. С. 120
61. Таблица 26 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Северного района» с 2004 по 2015 гг. С. 122
62. Таблица 27 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Иркутского района» с 2004 по 2015 гг. . . . С. 125

63. Таблица 28 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Округа» с 2004 по 2015 гг. С. 128
64. Таблица 29 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории «Крупных городов Иркутской области» с 2004 по 2015 гг. С. 130
65. Таблица 30 – МЛУ у впервые выявленных и ранее леченных больных на территории г. Иркутска с 2004 по 2015 гг. С. 133
66. Таблица 31 – Средние показатели МЛУ и их темпы прироста у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом за 12 лет. С. 134
67. Таблица 32 – Социальная структура больных из II группы ДУ на момент выявления ГОД. С. 142
68. Таблица 33 – Частота встречаемости различных факторов в зависимости от результатов лечения у пациентов во ПА и ПБ группах ДУ. С. 146
69. Таблица 34 – Социальная структура больных из III группы ДУ на момент выявления ГОД. С. 149
70. Таблица 35 – Частота встречаемости различных факторов в зависимости от величины остаточных изменений в легочной ткани у пациентов в III группе ДУ. С. 153
71. Таблица 36 – Эффективность лечения больных туберкулезом во II и III группах ДУ. С. 156
72. Таблица 37 – Частота встречаемости различных факторов и их взаимосвязь с результатом лечения у излеченных и больных с хронически протекающим туберкулезом легких. С. 156
73. Таблица 38 – Информативность факторов неблагоприятного течения ГОД у впервые выявленных больных. С. 159
74. Таблица 39 – Коэффициенты линейных классификационных функций. С. 160

75. Таблица 40 – Оценка чувствительности дискриминантной модели. . С. 161
76. Таблица 41 – Исходные коэффициенты для канонических переменных. С. 162
77. Таблица 42 – Возрастная структура больных, пораженных разными генотипами МБТ. С. 166
78. Таблица 43 – Распределение генотипов «Пекин» и «не Пекин» в сгруппированных районах Иркутской области. С. 167
79. Таблица 44 – Социальная характеристика обследованных пациентов. С. 168
80. Таблица 45 – Структура клинических форм у больных с впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом. С. 169
81. Таблица 46 – Структура клинических форм у больных с впервые выявленным туберкулезом. С. 170
82. Таблица 47 – Структура клинических формы туберкулеза умерших больных среди групп «Пекин» и «не Пекин». С. 172
83. Таблица 48 – Сопутствующие заболевания у больных туберкулезом «пекинской» и «не пекинской» групп. С. 173
84. Таблица 49 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у обследованных больных туберкулезом. С. 175
85. Таблица 50 – Режимы химиотерапии у больных туберкулезом в сравниваемых группах. С. 176
86. Таблица 51 – Спектр лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных туберкулезом. С. 177
87. Таблица 52 – Режимы химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом в сравниваемых группах. С. 178
88. Таблица 53 – Динамика клинических симптомов через два и три месяца химиотерапии у больных туберкулезом, вызванным МБТ «Пекин» и «не Пекин». С. 180
89. Таблица 54 – Гематологические показатели через два и три месяца

- химиотерапии у больных туберкулезом, вызванным МБТ «Пекин» и «не Пекин». С. 181
90. Таблица 55 – Рентгенологическая динамика специфических изменений в легких через два и три месяца от начала стационарного курса лечения у больных сравнимых групп. С. 183
91. Таблица 56 – Закрытие полостей распада через два и три месяца от начала стационарного курса лечения у больных сравнимых групп. С. 184
92. Таблица 57 – Прекращение бактериовыделения через два и три месяца от начала стационарного курса ХТ у больных сравнимых групп. С. 185
93. Таблица 58 – Возрастная структура больных, пораженных разными субтипами МБТ. С. 187
94. Таблица 59 – Географическая распространенность субтипов МБТ «пекинского» генотипа у обследованных больных по принципу объединения районов Иркутской области. С. 187
95. Таблица 60 – Социальная характеристика обследованных пациентов. С. 189
96. Таблица 61 – Распределение больных туберкулезом по методу выявления. С. 190
97. Таблица 62 – Структура клинических форм у больных с разными субтипами генотипа «Пекин». С. 191
98. Таблица 63 – Сопутствующая патология у больных туберкулезом с разными субтипами «пекинского» генотипа МБТ. С. 192
99. Таблица 64 – Скорость роста МБТ разных субтипов генотипа «Пекин». С. 193
100. Таблица 65 – Спектр лекарственной устойчивости среди разных субтипов МБТ генотипа «Пекин». С. 193
101. Таблица 66 – Режимы химиотерапии, применяемые в лечении

- туберкулеза, вызванного разными субтипами МБТ генотипа «Пекин». С. 195
102. Таблица 67 – Динамика клинических симптомов через 2 и 3 месяца ХТ с момента госпитализации больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин». С. 196
103. Таблица 68 – Динамика гематологических показателей к концу 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин». С. 197
104. Таблица 69 – Рентгенологическая динамика через 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами МБТ генотипа «Пекин». С. 199
105. Таблица 70 – Закрытие полостей распада через 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин». С. 200
106. Таблица 71 – Прекращение бактериовыделения через 2 и 3 месяца от начала курса ХТ у больных туберкулезом, вызванным разными субтипами генотипа «Пекин». С. 200

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

АНКЕТА

- 1) Ф.И.О _____
- 2) Дата: поступления в стационар _____ выписки _____
- 3) Категория:
 - a) впервые выявленный _____
- 4) Контингент (длительность заболевания) _____
- 5) Количество дней госпитализации _____
- 6) Возраст _____
- 7) Дата заболевания _____
- 8) Пол: мужской _____ женский _____
- 9) Житель: городской _____ сельский _____
- 10) Район проживания _____
- 11) Адрес фактического проживания _____
- 12) Длительность проживания в этом районе _____
- 13) Предыдущее место проживания _____
- 14) Социальное положение _____
- 15) Пребывание в местах заключения _____
- 16) Заболевание произошло после освобождения из мест лишения свободы _____
- 17) Жилищные условия _____
- 18) Количество метров жилой площади _____
- 19) Место работы _____
- 20) С какого месяца считает себя больным _____
- 21) Кем выявлен _____
- 22) Сроки последней ФЛГ (для впервые выявленных) _____
- 23) Дата установления клинического диагноза _____
- 24) Клинический диагноз _____
- 25) Дата изменения клинического диагноза _____
- 26) Вредные привычки _____
- 27) Количество сигарет в день _____
- 28) Сопутствующие заболевания:
 - a) сахарный диабет _____
 - b) ХОБЛ _____
 - c) заболевания почек _____
 - d) заболевания ЖКТ _____
 - e) психические расстройства _____
 - f) наркомания, алкоголизм _____
- 29) Лечение сопутствующих заболеваний _____

- 30) Жалобы при поступлении _____
- 31) Жалобы в динамике (через 2 месяца) _____
- 32) Жалобы в динамике (через 3 месяца) _____
- 33) Рентгенологическая картина при поступлении _____
- 34) Рентгенологическая картина в динамике (через 2 месяца) _____
- 35) Рентгенологическая картина в динамике (через 3 месяца) _____
- 36) ОАК при поступлении _____
- 37) ОАК в динамике (через 2 месяца) _____
- 38) ОАК в динамике (через 3 месяца) _____
- 39) ЛИИ при поступлении _____
- 40) ЛИИ в динамике (через 2 месяца) _____
- 41) ЛИИ в динамике (через 3 месяца) _____
- 42) Бактериовыделение люминесцентная микроскопия при поступлении _____
- 43) Бактериовыделение люминесцентная микроскопия в динамике (через 2 месяца) _____
- 44) Бактериовыделение люминесцентная микроскопия в динамике (через 3 месяца) _____
- 45) Бактериовыделение посев при поступлении _____
- 46) Бактериовыделение посев в динамике (через 2 месяца) _____
- 47) Бактериовыделение посев в динамике (через 3 месяца) _____
- а) Результаты ЛУ _____
- 48) Режимы химиотерапии _____
- 49) Изменения режима химиотерапии _____
- 50) Причины изменения режима химиотерапии _____
- 51) Генотипы _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

**МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА
ТЕРРИТОРИИ «РАЙОНА С ВЫСОКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГЕ» С 2003 ПО 2015 ГГ.**

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. п	%	абс., п	факт. %	теор. %	п	%	абс., п	факт. %	теор. %
2003	83	100	3	3,6	5,6	86	100	5	5,8	15,4
2004	60	100	12	20	8,5	112	100	34	30,4	18,6
2005	55	100	5	9,1	11,4	98	100	25	25,5	21,8
2006	54	100	5	9,3	14,3	109	100	30	27,5	25,0
2007	43	100	8	18,6	17,2	103	100	21	20,4	28,2
2008	38	100	5	13,2	20,1	64	100	19	29,7	31,4
2009	46	100	9	19,6	23	130	100	49	37,7	34,6
2010	29	100	7	24,1	26	87	100	27	31	37,8
2012	36	100	15	41,7	28,9	115	100	51	44,3	41,0
2013	34	100	7	20,6	31,8	72	100	30	41,7	44,2
2014	60	100	25	41,7	34,7	312	100	162	51,9	47,4
2015	32	100	12	37,5	37,6	283	100	141	49,8	50,6
Всего	570	100	113	—	—	1571	—	594	—	—

Примечания: * $r = 0,83$, $p = 0,0007$; ** $r = 0,88$, $p = 0,0001$.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «СЕЛЬСКОГО РАЙОНА» С 2003 ПО 2015 ГГ.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. n	%	абс., n	факт. %	теор. %	n	%	абс., n	факт. %	теор. %
2003	59	100	3	5,1	4,3	55	100	6	10,9	19,7
2004	24	100	2	8,3	6,8	75	100	13	17,3	22,9
2005	28	100	4	14,3	9,3	59	100	17	28,8	25,6
2006	33	100	4	12,1	11,8	49	100	17	34,7	28,6
2007	25	100	3	12	14,3	36	100	7	19,4	31,5
2008	25	100	3	12	16,8	28	100	15	53,6	34,5
2009	36	100	5	13,9	19,3	50	100	24	48	37,4
2010	21	100	4	19	21,8	38	100	16	42,1	40,4
2012	42	100	12	28,6	24,3	40	100	18	45,0	43,4
2013	36	100	10	27,8	26,8	68	100	24	35,3	46,3
2014	16	100	4	25,0	29,3	94	100	47	50,0	49,3
2015	13	100	5	38,5	31,9	71	100	33	46,5	52,2
Всего	358	—	59	—	—	663	—	237	—	—

Примечания: *r = 0,89, p = 0,0001; ** r = 0,72, p = 0,007.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

**МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА
ТЕРРИТОРИИ «СЕВЕРНОГО РАЙОНА» С 2003 ПО 2015 ГГ.**

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. n	%	абс., n	факт. %	теор. %	n	%	абс., n	факт. %	теор. %
2003	30	100	2	6,7	9,4	53	100	10	18,9	23,2
2004	30	100	3	10	12,1	51	100	20	39,2	27
2005	24	100	3	12,5	14,7	55	100	18	32,7	30,9
2006	20	100	6	30	17,3	48	100	13	27,1	34,7
2007	16	100	3	18,8	20,0	31	100	9	29	38,5
2008	21	100	4	19	22,6	26	100	10	38,5	42,3
2009	24	100	5	20,8	25,2	43	100	25	58,1	46,2
2010	14	100	4	28,6	27,8	24	100	14	58,3	50,0
2012	13	100	5	38,5	30,5	21	100	10	47,6	53,8
2013	9	100	3	33,3	33,1	37	100	17	45,9	57,6
2014	14	100	4	28,6	35,7	37	100	26	70,3	61,5
2015	5	100	2	40,0	38,4	52	100	34	65,4	65,3
Всего	220	—	44	—	—	478	—	206	—	—

Примечания: *r = 0,84, p = 0,0005; ** r = 0,84, p = 0,0006.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ «ИРКУТСКОГО РАЙОНА» С 2003 ПО 2015 ГГ.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. п	%	абс., п	факт. %	теор. %	п	%	абс., п	факт. %	теор. %
2003	61	100	2	3,3	1,6	53	100	2	3,8	12,9
2004	42	100	1	2,4	4,7	70	100	19	27,1	17,5
2005	36	100	4	11,1	7,9	60	100	15	25	22,1
2006	36	100	5	13,9	11,1	72	100	17	23,6	26,7
2007	30	100	2	6,7	14,2	56	100	15	26,8	31,3
2008	34	100	6	17,6	17,3	57	100	22	38,6	36,0
2009	51	100	12	23,5	20,5	118	100	51	43,2	40,6
2010	26	100	5	19,2	23,6	72	100	33	45,8	45,2
2012	29	100	8	27,6	26,8	88	100	45	51,1	49,8
2013	48	100	15	31,1	30,0	77	100	43	55,8	54,4
2014	38	100	13	34,2	33,1	94	100	53	56,4	59,0
2015	33	100	12	36,4	36,3	105	100	65	61,9	63,6
Всего	464	—	85	—	—	922	—	380	—	—

Примечания: *r = 0,96, p = 0,00001; ** r = 0,95, p = 0,00002.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

**МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА
ТЕРРИТОРИИ «ОКРУГА» С 2003 ПО 2015 ГГ.**

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. п	%	абс., п	факт. %	теор. %	п	%	абс., п	факт. %	теор. %
2003	22	100	3	13,6	14,4	16	100	4	25	15,7
2004	20	100	4	20	16,4	32	100	7	21,9	18,5
2005	13	100	1	7,7	18,4	21	100	4	19	21,2
2006	9	100	2	22,2	20,4	22	100	5	22,7	24,0
2007	4	100	2	50	22,4	5	100	1	20	26,7
2008	7	100	2	28,6	24,4	11	100	3	27,3	29,5
2009	17	100	2	11,8	26,4	35	100	9	25,7	32,3
2010	9	100	1	11,1	28,4	16	100	8	50	35,0
2012	5	100	2	40	30,4	11	100	2	18,2	37,8
2013	6	100	1	16,7	32,4	24	100	10	41,7	40,6
2014	12	100	2	16,7	34,4	44	100	16	36,4	43,3
2015	3	100	2	66,7	36,4	33	100	24	72,7	46,1
Всего	127	—	24	—	—	270	—	93	—	—

Примечания: *r = 0,29, p = 0,35; ** r = 0,59, p = 0,04.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

**МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА
ТЕРРИТОРИИ «КРУПНЫХ ГОРОДОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ»
С 2003 ПО 2015 ГГ.**

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. п	%	абс., п	факт. %	теор. %	п	%	абс., п	факт. %	теор. %
2003	16	100	2	12,5	18,2	56	100	4	7,1	11,5
2004	5	100	1	20	19,6	93	100	14	15,1	15,3
2005	3	100	1	33,3	21,0	60	100	14	23,3	19,1
2006	12	100	4	33,3	22,3	105	100	22	21	22,9
2007	5	100	1	20	23,7	81	100	20	24,7	26,7
2008	27	100	4	14,8	25,0	88	100	34	38,6	30,6
2009	9	100	2	22,2	26,4	172	100	70	40,7	34,4
2010	7	100	1	14,3	27,7	69	100	25	36,2	38,2
2012	3	100	1	33,3	29,1	111	100	38	34,2	42
2013	15	100	3	20	30,4	113	100	48	42,5	45,8
2014	26	100	16	61,5	31,8	297	100	150	50,5	49,6
2015	13	100	3	23,1	33,1	237	100	132	55,7	53,4
Всего	141	—	39	—	—	1482	—	571	—	—

Примечания: * $r = 0,35$, $p = 0,25$; ** $r = 0,93$, $p = 0,00001$.

ПРИЛОЖЕНИЕ И

(справочное)

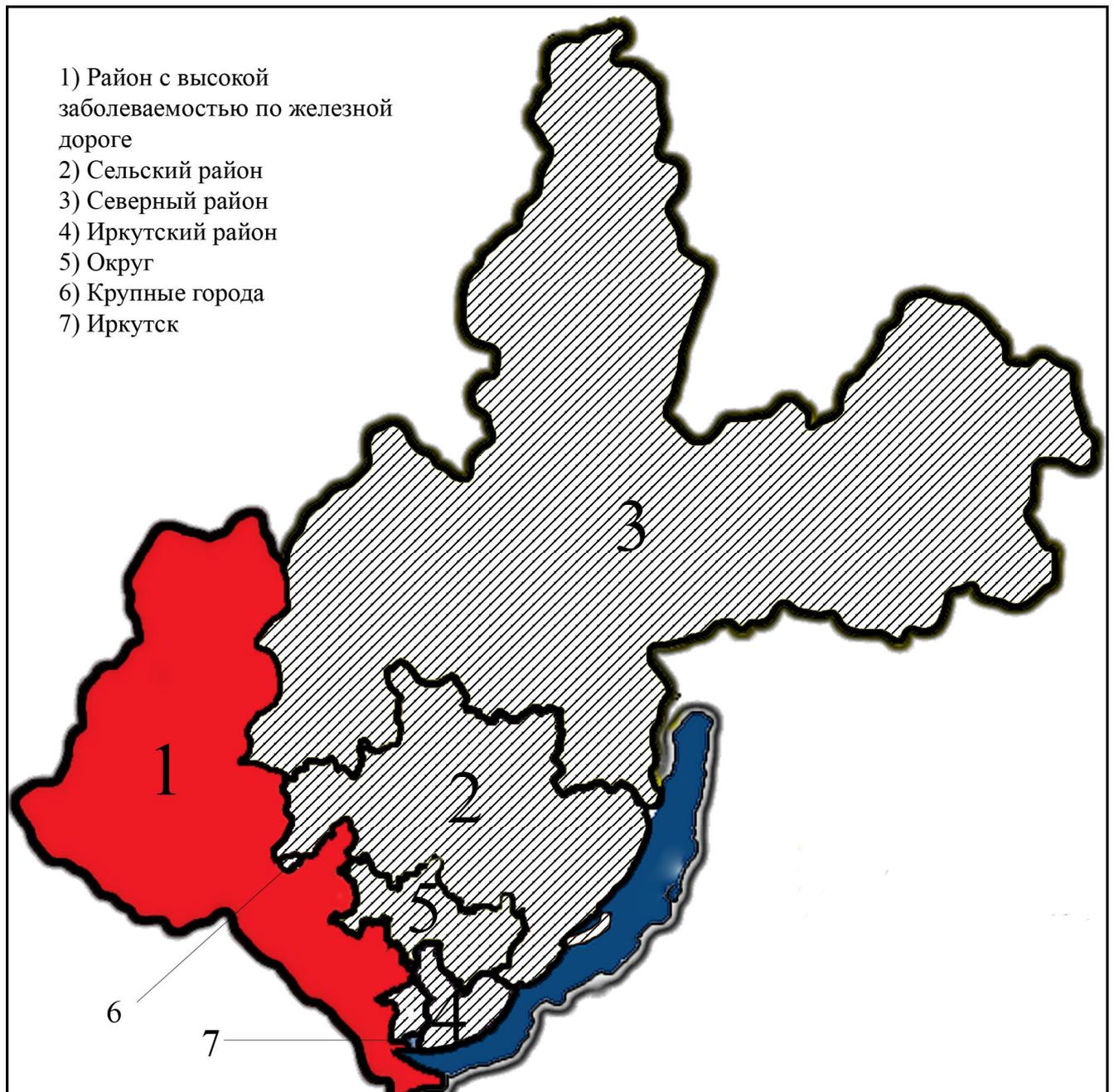
МЛУ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ, НА ТЕРРИТОРИИ Г. ИРКУТСКА С 2003 ПО 2015 ГГ.

Год	Впервые выявленные (всего)		МЛУ у впервые выявленных*			Ранее леченные (всего)		МЛУ у ранее леченных**		
	абс. п	%	абс., п	факт. %	теор. %	п	%	абс., п	факт. %	теор. %
2003	68	100	4	5,9	5,1	95	100	7	7,4	16,8
2004	75	100	7	9,3	8,1	92	100	25	27,2	20,1
2005	90	100	5	5,6	11,1	89	100	21	23,6	23,4
2006	133	100	29	21,8	14,1	106	100	37	34,9	26,6
2007	118	100	12	10,2	17,2	92	100	24	26,1	29,9
2008	84	100	22	26,2	20,2	81	100	22	27,2	33,2
2009	152	100	43	28,3	23,2	121	100	55	45,5	36,4
2010	134	100	41	30,6	26,2	117	100	57	48,7	39,7
2012	152	100	13	8,6	29,2	150	100	27	18	43,0
2013	173	100	53	30,6	32,2	136	100	75	55,1	46,2
2014	161	100	60	37,3	35,2	302	100	159	52,6	49,5
2015	79	100	36	45,6	38,2	197	100	101	51,3	52,8
Всего	1419	—	325	—	—	1578	—	610	—	—

Примечания: *r = 0,81, p = 0,001; ** r = 0,71, p = 0,009.

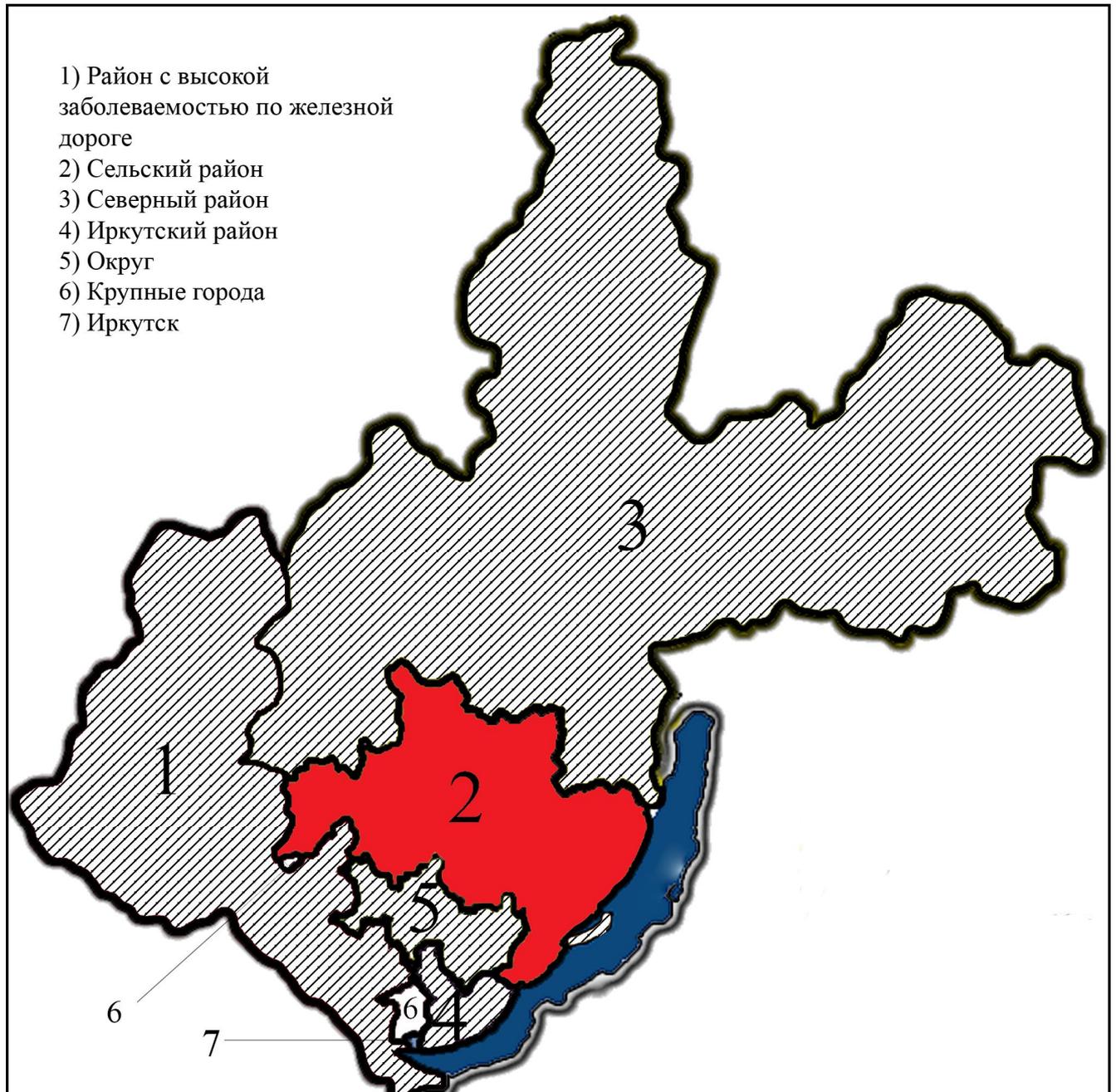
ПРИЛОЖЕНИЕ К

(справочное)

**ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ
(ТЕРРИТОРИЯ РАЙОНА «С ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ПО
ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГЕ»)**

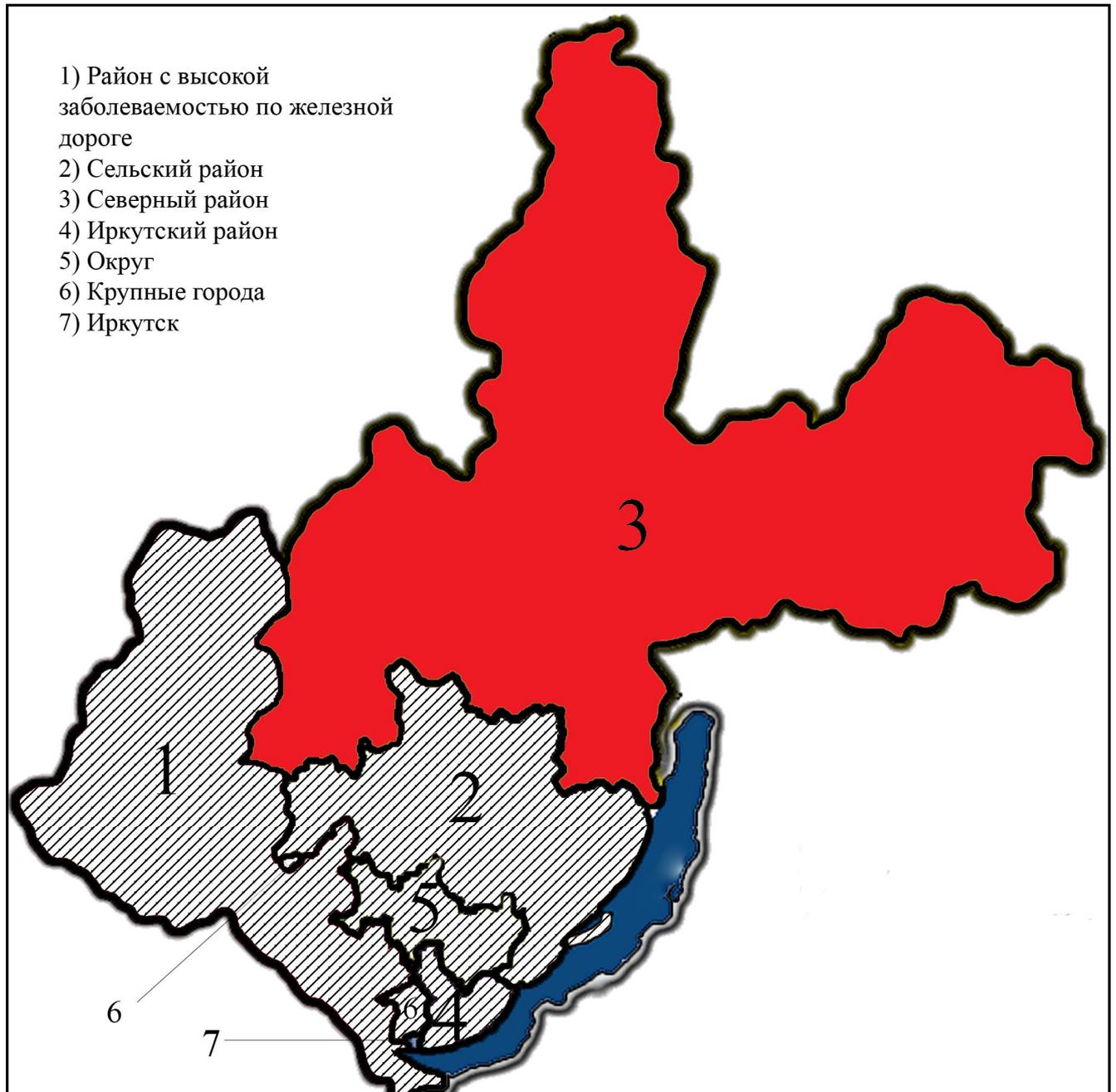
ПРИЛОЖЕНИЕ Л

(справочное)

**ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ
(ТЕРРИТОРИЯ «СЕЛЬСКОГО РАЙОНА»)**

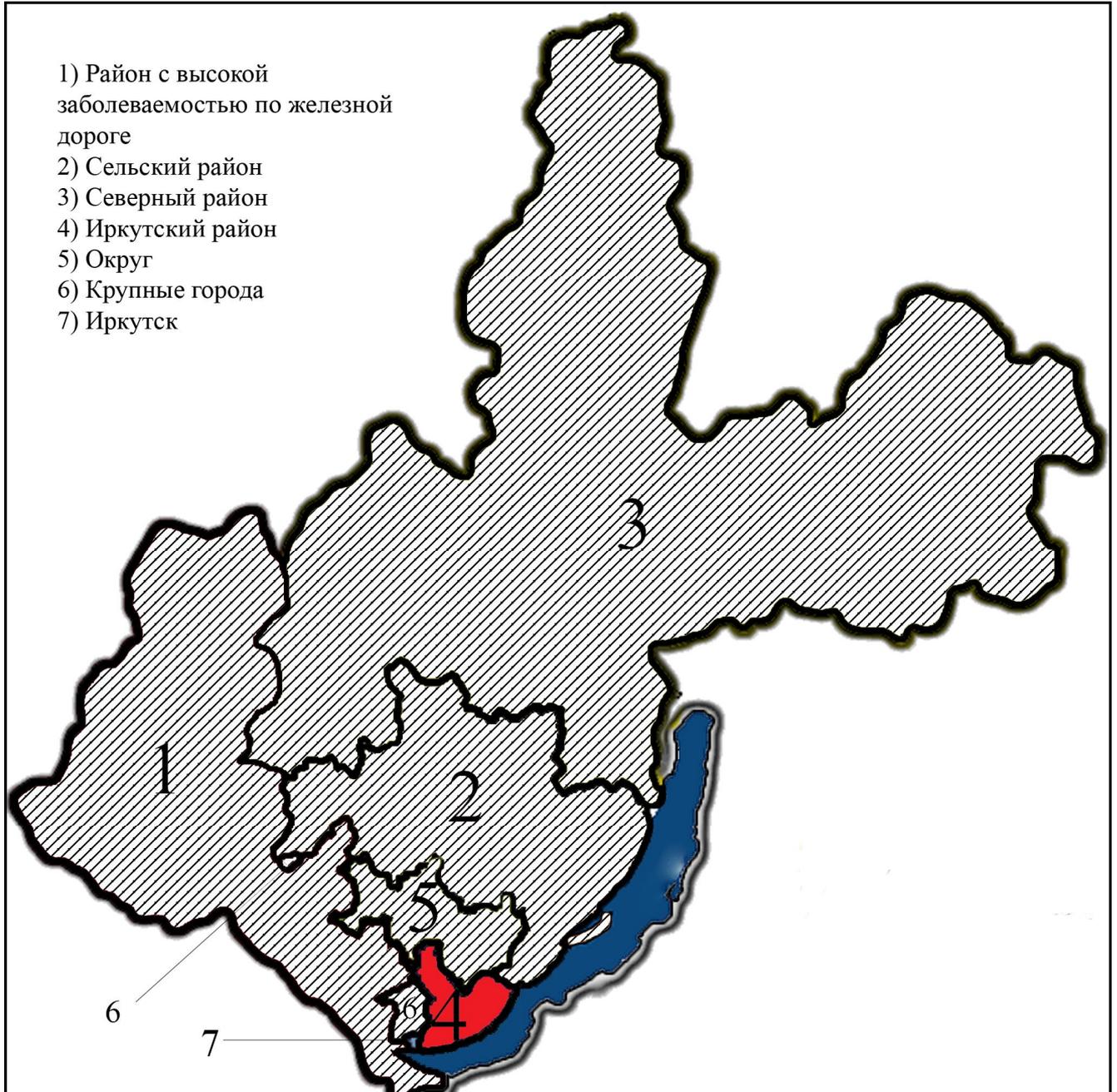
ПРИЛОЖЕНИЕ М

(справочное)

**ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ
(ТЕРРИТОРИЯ «СЕВЕРНОГО РАЙОНА»)**

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

(справочное)

**ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ
(ТЕРРИТОРИЯ «ИРКУТСКОГО РАЙОНА»)**

ПРИЛОЖЕНИЕ П

(справочное)

«КАЛЬКУЛЯТОР»

<p>Гугль риска</p> <p>Пол пациента <input checked="" type="radio"/> Мужской <input type="radio"/> Женский</p> <p>Форма туберкулеза <input type="radio"/> Очаговый <input type="radio"/> Инfiltrативный <input type="radio"/> Фиброзно-кавернозный <input type="radio"/> Диссеминированный <input type="radio"/> Другие</p> <p>1 или 2х сторонняя локализация процесса <input type="radio"/> Односторонняя <input type="radio"/> Двусторонняя</p> <p>Наличие полостей распада в легочной ткани <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет</p> <p>Лекарственная устойчивость к изониазиду <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет</p> <p>Лекарственная устойчивость к рифампицину <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет</p> <p>Сопутствующая патология в виде хронических неспецифических заболеваний легких <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет</p> <p>Вредные привычки <input type="radio"/> Алкоголизм <input type="radio"/> Курение <input type="radio"/> Наркомания <input type="radio"/> Нет <input type="radio"/> Алкоголизм и курение</p>	<p>Ок</p>
<p>Результат: Пациент имеет низкую степень риска хронизации туберкулезного процесса. Рекомендовано: I. Интенсивная фаза химиотерапии: 1) Лечение в условиях стационара или дневного стационара. 2) Консультация хирурга по показаниям. II. Фаза продолжения: 1) Контролируемая химиотерапия в амбулаторных условиях.</p>	<p>Ок</p> <p>Результат: Пациент с высокой степенью вероятности имеет риск хронического течения туберкулезного процесса. Рекомендовано: I. Интенсивная фаза химиотерапии: 1) Лечение в условиях стационара. 2) Обязательная консультация хирурга с решением вопроса о раннем оперативном лечении. II. Фаза продолжения: 1) В условиях дневного стационара или амбулаторно контролируемая. 2) Социальная поддержка в виде продовольственных пайков.</p>
<p>Ок</p>	<p>Ок</p>