

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТОКТОГОНОВА АТЫРКУЛ АКМАТБЕКОВНА

**ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Алишеров Автандил Шермаматович

доктор медицинских наук, доцент

Колпакова Татьяна Анатольевна

Бишкек–Новосибирск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1 Современные представления о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью.	18
1.2 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью в мире.	24
1.3 Основные принципы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	30
1.4 Предпосылки для развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике.	41
1.5 Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	48
1.6 Методы диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.	54
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	84
3.1 Характеристика штаммов микобактерий туберкулеза по результатам теста лекарственной чувствительности в Кыргызской Республике в 2016 году.	84
3.2 Сравнительный анализ частоты штаммов микобактерий туберкулеза с разными видами лекарственной устойчивости среди различных контингентов больных туберкулезом легких в Кыргызской Республике за 2016–2017 годы.	105
ГЛАВА 4 СРАВНЕНИЕ XPERT-MTB/RIF С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ	

ДИАГНОСТИКИ И ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ РАННЕГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.	127
4.1 Сравнение метода XPERT-MTB/RIF с другими методами диагностики туберкулеза.	127
4.2 Преимущества метода выявления XPERT-MTB/RIF для раннего начала лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	139
ГЛАВА 5 КЛИНИКО-РЕНТГЕНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.	143
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.	162
6.1 Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при приеме противотуберкулезных препаратов.	162
6.2 Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью по бактериологической и рентгенологической динамике.	165
6.3 Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике за период с 2005 по 2015 годы.	167
6.4 Отдаленные результаты лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	171
ГЛАВА 7 ПРИЧИНЫ ОТРЫВОВ ОТ ЛЕЧЕНИЯ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ПРИЕМЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.	178
7.1 Отрывы от лечения у больных туберкулезом с множественной	

лекарственной устойчивостью при приеме противотуберкулезных препаратов.	178
7.2 Неблагоприятные исходы химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	189
7.3 Летальные исходы у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	199
ГЛАВА 8 ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.	211
8.1 Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	211
8.2 Частота устранимых и неустранимых нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	220
8.3 Результаты лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от наличия нежелательных реакций.	231
ГЛАВА 9 КОМПЛЕКС МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОТРЫВОВ ОТ ЛЕЧЕНИЯ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.	245
9.1 Результаты внедрения современных тестов диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью за период с 2005 по 2015 годы.	246
9.2 Анализ эффективности лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации социально-уязвимых больных туберкулезом с	

множественной лекарственной устойчивостью.	254
9.3 Анализ эффективности краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при ограниченном поражении легких.	257
9.4 Анализ эффективности мотивационной поддержки при ведении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	263
9.5 Хирургическое лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.	266
ГЛАВА 10 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	273
ВЫВОДЫ.	312
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	315
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	317
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	320
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	351
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное) Таблица П 1.1 – Успешность лечения больных МЛУ ТБ в зависимости от типа случаев, зарегистрированных в Кыргызской Республике за период с 2005 по 2015 гг.	360
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное) Таблица П 1.2 – Результаты лечения случаев МЛУТБ в зависимости от ранее полученного лечения, зарегистрированных в Кыргызской Республике за период с 2005 по 2015 гг. . .	362

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В 1996 году началось поэтапное внедрение в Кыргызской Республике стратегии DOTS (лечение больных туберкулезом (ТБ) короткими курсами химиотерапии под непосредственным наблюдением медперсонала – контролируемое лечение), рекомендованной ВОЗ, и принятой за основу Национальной противотуберкулезной программы (НТП) «Туберкулез 1», утвержденной Постановлением Правительства Кыргызской Республики от 03.06.1995 № 389 [4, 5].

В результате внедрения этой стратегии улучшилось выявление ТБ среди населения. Пик заболеваемости ТБ был зарегистрирован в 2001 году – 127,3 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от ТБ в том же году составлял 27,0 на 100 тыс. населения. Начиная с 2002 года по 2017 годы в стране отмечается ежегодное снижение основных эпидемиологических показателей: заболеваемость ТБ снизилась до 90,2, смертность уменьшилась более, чем в 5 раз – 5,0 на 100 тыс. населения [27, 42, 103].

Анализ результатов реализации НТП показал, что при 100 % охвате впервые выявленных больных краткосрочными курсами контролируемой химиотерапии препаратами первого ряда (2005–2015 гг.) эффективность лечения пациентов с бациллярными формами туберкулеза легких составляла 82,3–84,6 %, но не достигала целевых показателей НТП – 85 % и более [1, 17]. Более низкие показатели эффективности лечения – 41,8–81,4 % были получены у пациентов, повторно взятых на лечение препаратами первого ряда (2005–2015 гг.) [4]. По данным многих исследователей недостаточная эффективность лечения больных ТБ с положительным результатом микроскопии наблюдалась и в пенитенциарной системе – 79,6 % в 2016 году [6, 42, 163, 277].

Степень разработанности темы диссертации

Ряд таких причин как, рост числа больных ТБ, социально-экономические

неблагополучные факторы, активная внутренняя и внешняя миграция населения, отсутствие стандартного, контролируемого лечения больных туберкулезом в прошлом и в тоже время, нарушение принципов непрерывного контролируемого лечения по стратегии DOTS, привели к формированию резервуара лекарственно устойчивого туберкулеза среди населения Кыргызской Республики [1, 27, 32, 36, 45, 103, 106, 163], с тенденцией распространения ЛУ среди впервые выявленных больных (новых случаев ТБ) [108].

В связи с вышеизложенным, возникла необходимость внедрения в 2005 году стратегии «DOTS plus», рекомендованной ВОЗ, и направленной на выявление, диагностику и лечение больных с ЛУ ТБ. По данным Национальной референс-лаборатории при НЦФ выявление первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя с 1997 по 2015 год возросло с 8,8 % до 20,2 %, а приобретенной МЛУ – с 30,9 % до 63,2 % [105]. В динамике наблюдается рост уровня первичной МЛУ до 31,4 % в 2015 году, тогда как приобретенная – имеет некоторую тенденцию к снижению – до 59,8 % [27, 42, 103].

Рост ТБ с ЛУ скорее связан с внедрением высокотехнологических молекулярно-генетических методов (МГМ) диагностики туберкулеза – Xpert-MTB/RIF и LPA (Hain-test), способствующих быстрому выявлению случаев ЛУ ТБ [42, 76, 212, 225, 277].

В Кыргызской Республике до 2005 года лечение больных ТБ с МЛУ проводилось препаратами первого и второго ряда (15-18KmOfPtCsZE) согласно результатам ТЛЧ, но при этом не было программного стандарта [1, 17]. Начиная с 2005 года, лечение таких пациентов проводится в соответствии с НТП, основанной на рекомендациях ВОЗ по ведению больных (случаев) МЛУТБ.

За 2005–2016 годы было зарегистрировано 6 744 больных МЛУ ТБ в стране, из них взяты на лечение препаратами второго ряда 6 123 (90,8 %). Показатель успешности лечения пациентов с МЛУ составляет 47–62,7 %, но во многих случаях противотуберкулезное лечение прерывается по разным причинам, нередки летальные исходы заболевания [108]. Удельный вес оторвавшихся от

лечения больных, самостоятельно прекративших приём противотуберкулезных препаратов (ПТП) в когортах составляет от 16 до 32 % [42].

Поиск решений для борьбы с неблагоприятными тенденциями в эпидемической ситуации, необходимость снижения уровня распространенности циркулирующих штаммов МБТ с МЛУ, уменьшение частоты отрывов от лечения, снижение неблагоприятных и летальных исходов лечения, а также оценка эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий – наиболее актуальные задачи противотуберкулезной службы Кыргызской Республики. Их решение возможно только при разработке комплекса мер, направленных на своевременное выявление больных ТБ, в том числе с МЛУ, а также повышение эффективности лечения.

Цель исследования

Разработать и обосновать комплекс организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий для повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и спектр лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда.

2. Провести анализ результатов внедрения инновационного экспресс-метода диагностики ТБ Xpert-MTB/Rif в сравнении с эффективностью других тестов лекарственной чувствительности для выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

3. Определить клинические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у впервые выявленных больных и ранеелеченных.

4. Оценить эффективность лечения больных туберкулезом

легких с множественной лекарственной устойчивостью препаратами второго ряда, выявить причины и факторы, влияющие на результаты лечения.

5. Определить причины отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при стандартной терапии.

6. Изучить частоту, спектр побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда и их влияние на эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью.

7. Разработать комплекс мероприятий по снижению числа отрывов от лечения и повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Научная новизна

Впервые изучена распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике в динамике за период с 2016–2017 годы.

Впервые дана характеристика спектра лекарственной устойчивости возбудителя ТБ в Кыргызской Республике к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов внедрения в Кыргызской Республике инновационного экспресс-метода выявления лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза Xpert-MTB/Rif с другими тестами выявления ТБ – Hain-test (LPA), посев на жидкую среду – Bactec-MGIT 960 и твердую среду Левенштейна-Йенсена (LJ), за период с 2013 по 2017 годы. Показана возможность незамедлительного начала лечения после получения положительного результата Xpert-MTB/Rif.

Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ особенностей клинико-рентгенолабораторного проявления туберкулеза с МЛУ как у впервые выявленных, так и у ранее леченных пациентов.

Изучена впервые эффективность лечения больных МЛУ ТБ препаратами второго ряда в Кыргызской Республике с 2005 по 2015 годы, причины и факторы, влияющие на результаты лечения, а также отдаленные результаты лечения пациентов МЛУ ТБ.

Впервые в Кыргызской Республике изучены частота и спектр нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты у больных туберкулезом с МЛУ и их влияние на эффективность лечения.

Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ активного внедрения инновационных методов тестирования лекарственной чувствительности МБТ МЛУ ТБ и их влияние на структуру регистрационных форм МЛУ ТБ – как среди новых случаев, так и ранее леченных.

Впервые в Кыргызской Республике с целью повышения эффективности лечения разработана и обоснована необходимость использования лечебно-реабилитационной 3-х этапной долгосрочной госпитализации больных МЛУ, склонных к отрыву от лечения.

Впервые в Кыргызской Республике проведены исследования и показана целесообразность и преимущества использования краткосрочных курсов лечения перед стандартными у больных с МЛУ ТБ при ограниченных поражениях лёгких.

Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ эффективности оказания мотивационной материально-финансовой поддержки у разных групп больных с МЛУ.

Дано обоснование необходимости использования разных видов хирургических вмешательств) у больных с МЛУ, склонных к отрыву от лечения при наличии постоянного бактериовыделения и сохранении полостных образований в легких.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные новые сведения доказывают необходимость использования инновационных молекулярно-генетических экспресс методов диагностики лекарственной устойчивости – Xpert MTB/Rif, Hain-test больным ТБ, как с

впервые выявленным, так и с ранее леченным ТБ, с целью своевременного начала адекватного лечения.

Для практического здравоохранения Кыргызской Республики с целью своевременной диагностики ТБ представлены особенности клинико-рентгено-лабораторных проявлений МЛУ ТБ как у впервые выявленных больных, так и у ранее леченых.

С целью повышения эффективности лечения больных МЛУ ТБ представлен клинико-лабораторный спектр проявлений нежелательных реакций на ПТП, обоснована необходимость их своевременной диагностики и купирования.

Для практического здравоохранения показаны преимущества и целесообразность использования краткосрочных курсов лечения перед стандартными, рекомендованными ВОЗ, у больных с ограниченными поражениями лёгких: короткий срок лечения; высокая эффективность, не уступающая стандартному курсу; меньшее число отрывов от лечения; меньшая стоимость.

Разработан комплекс мероприятий по снижению отрывов от лечения пациентов с МЛУ ТБ и повышению эффективности лечения:

- лечебно-реабилитационная 3-х этапная долгосрочная госпитализация пациентов, склонных к отрыву от лечения (Авторское свидетельство № 1326 опубликовано 12.08.2009);
- краткосрочные курсы лечения больных ТБ с ограниченным поражением легких, при отсутствии эпизодов предыдущего лечения ПВР;
- оказание материально-финансовых мотивационных поддержек больным МЛУ ТБ для повышения приверженности их к лечению;
- применение хирургического лечения, наряду с этиотропным, у больных с непрекращающимся бактериовыделением, сохраняющимися деструктивными изменениями в лёгких и склонностью к отрыву от лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа выполнена с использованием данных учетно-отчетных форм по ЛУ

ТБ, утвержденных в 2014 году Министерством здравоохранения Кыргызской Республики: ТБ 06 (результаты ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда), ТБ 09у (результаты лечения), собранные в 8 лабораториях страны, проводящих микроскопические исследования и Xpert-MTB/Rif, в 2 референс-лабораториях – тесты лекарственной чувствительности МБТ к ПТП. Дизайн исследования: когортное, ретроспективное.

В исследовании также были использованы данные историй болезней больных ТБ с лекарственной чувствительностью МБТ ($n = 240$) и МЛУ, получавших лечение долгосрочными стандартными ($n = 644$) и краткосрочными курсами ($n = 63$) в стационарах гражданского и пенитенциарного сектора страны, проводился анализ медицинских карт ТБ 01у. Дизайн исследования: случай-контроль.

Положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на внедрение стратегии DOTS, направленной на снижение показателей заболеваемости, смертности и профилактику развития множественной лекарственной устойчивости, в 2016–2017 годах доля больных туберкулозом с множественной лекарственной устойчивостью продолжает оставаться высокой (у 30–31,6 % больных, обследованных тестами лекарственной чувствительности), не имея тенденции к снижению в сравнении с 2011–2015 годами – 39,3–28,5 %.

2. Применение инновационного экспресс-метода Xpert-MTB/Rif при высоком уровне совпадений результатов с фенотипическими методами диагностики (культуральными исследованиями на жидких и твердых средах – MGIT и LJ) значительно уменьшает срок выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и позволяет своевременно начать лечение.

3. Клинико-рентген-лабораторные проявления туберкулеза у больных с множественной лекарственной устойчивостью, как с впервые установленным диагнозом, так и у ранее леченных характеризуются более частым наличием распространенных, деструктивных форм, с тяжелыми осложнениями, умеренным

бактериовыделением, чем у пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом.

4. Длительные курсы стандартного лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью, рекомендованные ВОЗ, являются недостаточно эффективными, тогда как краткосрочные курсы, обладая высокой эффективностью, не уступающей стандартному курсу, имеют ряд преимуществ: короткий срок лечения; меньшее число отрывов от лечения; меньшую стоимость лечения.

5. Факторами, ассоциированными со снижением эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью разных групп (с «отрывами от лечения», «неблагоприятными исходами», «летальными исходами») являются: отягощенный социальный анамнез у мужчин молодого возраста, другие эпизоды лечения по поводу туберкулеза, многократные перерывы в лечении, распространность процесса в легких, бактериовыделение, отсутствие рентгенологической динамики или прогрессирование туберкулёза в процессе лечения, а при «летальном исходе» не от туберкулеза – наличие сопутствующих заболеваний.

6. Снижение эффективности лечения и увеличение доли неблагоприятных исходов лечения у пациентов с МЛУ ТБ из групп с «отрывами от лечения», «неблагоприятными исходами», «умер» ассоциируются с наличием у больных сопутствующих заболеваний, с возникновением неустранимых нежелательных явлений на противотуберкулезную терапию, с увеличением числа плохо переносимых препаратов.

7. Разработанный комплекс мероприятий, направленный на повышение эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, позволяет в короткое время получить результат бактериологического обследования, в ранние сроки сформировать лечение, снизить число отрывов от лечения (3-х этапная госпитализация немотивированных на лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, краткосрочные курсы лечения при ограниченных

поражениях легких и при отсутствии предыдущего лечения препаратами второго ряда; оказание мотивационных поддержек социально-адаптированным больным; хирургическое лечение больных с непрекращающимся бактериовыделением и деструктивными изменениями в легких).

Степень достоверности

Достоверность обусловлена соответствием поставленной цели и сформулированных задач структуре исследования на основе достаточного количества наблюдений ($n = 2\,642$, $5\,612$ и 644) с применением современных методов статистического и математического анализа, позволивших решить поставленные в работе задачи.

Результаты исследования получены при когортной ретроспективной оценке обширного материала с использованием современных высокотехнологичных методов диагностики МЛУ ТБ; а также с целью повышения эффективности лечения больных МЛУ ТБ и обоснования использования комплекса методов лечения и индивидуальной длительности лечения. Результаты по эффективности лечения получены при проспективной/ ретроспективной оценке когорты больных, с изучением причин и факторов, влияющих на результаты лечения. На основе исследования случай-контроль были изучены клинические особенности проявлений МЛУ ТБ как у впервые выявленных, так и ранее леченных, при проспективном анализе были изучены частота и характер проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ на фоне лечения препаратами второго ряда.

Даны обоснования необходимости использования организационных форм программ долгосрочной госпитализации для социально уязвимых больных МЛУ ТБ, применения краткосрочных курсов лечения больных с ограниченными поражениями легких с отсутствием эпизода лечения препаратами второго ряда; использования хирургических методов в лечении больных с деструктивными формами туберкулеза и с непрекращающимся бактериовыделением, оказания мотивационных поддержек.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 3-м Конгрессе Кыргызского торакального общества (Бишкек, Кыргызская Республика, 2011), 6-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Ош, Кыргызская Республика, 2013), Международном форуме «Мультидисциплинарные подходы диагностики и лечения кардио-респираторных заболеваний» (Бишкек, Кыргызская Республика, 2014), 8-м Съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015), на международной ежегодной конференции «46th UNION World Conference on Lung Health Final programmer» (Capetown, South Africa, 2015), Республиканской научно-практической конференции по проблемам ТБ в странах ЦАР и Китая (Чолпон-Ата, Кыргызская Республика, 2016), 2-й Международной научно-практической конференции, посвященный 60-летию Национального центра фтизиатрии (Бишкек, Кыргызская Республика, 2017), 7-й ежегодной научной конференции «Современные тенденции развития фтизиатрии», посвященной Дню Российской науки и 100-летия со дня рождения выдающегося Сибирского фтизиохирурга профессора А. И. Боровинского (Новосибирск, Российская Федерация, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Бишкек, Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и проектами: «Профилактика, совершенствование методов диагностики и повышения эффективности лечения резистентных форм туберкулеза среди населения Кыргызской Республики», государственная регистрация № 0005741 (2012 г.), «Совершенствование методов диагностики и повышения эффективности лечения резистентных форм туберкулеза среди населения Кыргызской Республики»,

государственная регистрация № 0007011 (2013 г.), «Оценка современных форм оказания медицинской противотуберкулезной помощи населению Кыргызской Республики», государственная регистрация № 0007170 (2016 г.) и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Совершенствование форм и методов диагностики, профилактики и лечения туберкулеза в условиях эпидемиологического неблагополучия», номер государственной регистрации 01201355230.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность НЦФ и специализированных отделений Областных/городских центров борьбы с ТБ и учреждений первичной медико-санитарной помощи (Чуйского, Нарынского, Ошского областных центров борьбы с туберкулезом и г. Ош, Кара-Балтинской республиканской противотуберкулезной больницы). Материалы диссертационного исследования, методические рекомендации использованы в учебных программах по туберкулезу факультета усовершенствования врачей Кыргызского государственного медицинского института подготовки и переквалификации кадров (ФУВ КГМИП и ПК) и постдипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА).

В процессе работы над диссертацией оформлены 2 свидетельства Государственного Агентства интеллектуальной собственности при Правительстве Кыргызской Республики: «Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью», «Способ ведения больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом». Последнее свидетельство является результатом инновационного метода, предложенным НЦФ, предусматривающим лечебно-реабилитационную 3-х этапную госпитализацию пациентов, направленная на снижение риска прерывания лечения социально-дезадаптированными пациентами ТБ с МЛУ в процессе длительной химиотерапии.

По материалам диссертации изданы и внедрены методические

рекомендации для практического здравоохранения: «Побочные реакции на препараты второго ряда и меры по их купированию», г. Бишкек, 2011 год. В ежегодном журнале ВОЗ «Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения ТБ и ЛУ ТБ» в 2015 году опубликованы 3 сообщения-примера по улучшению приверженности больных лечению и профилактики МЛУ/ШЛУ ТБ («Совершенствование инфекционного контроля туберкулеза», «Изменение форм поддержки, предоставляемой больным МЛУ ТБ» и «Паллиативная помощь больным ЛУТБ»).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 2 авторских свидетельства и 10 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 6 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 362 страницах машинописного текста и состоит из введения, 10 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 289 источниками, из которых 156 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 69 таблиц и 32 рисунков.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи диссертационной работы, разработан дизайн исследования, проведён поиск и анализ литературы. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

ГЛАВА 1 ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью

Среди всех инфекционных болезней туберкулёт (ТБ), социально значимое и экономически зависимое заболевание, вызываемое МБТ, является основной причиной смерти людей во всём мире среди всех инфекционных заболеваний [148, 159, 170, 258]. Как и многие другие болезнетворные организмы, часть штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) оказались устойчивыми к антибиотикам [164]. Деление микобактерий на чувствительные и устойчивые виды производится на основании критериев, установленных клинико-лабораторными исследованиями [189]. Мерой или критерием чувствительности является минимальная концентрация препарата, задерживающая рост МБТ в стандартных условиях [186, 265]. Устойчивыми считают микобактерии, которые сохраняют способность к росту при определенных стандартных концентрациях ПТП в питательной среде [189].

Наряду с понятиями «чувствительность» и «устойчивость» МБТ к ПТП используют также термины, определяющие количественную и качественную стороны устойчивости к лекарствам [287]. При устойчивости к двум или более препаратам штамм микобактерий называют полирезистентным. Особое место среди полирезистентных штаммов занимают МБТ, у которых есть устойчивость к двум основным ПТП – Н и Р. Такой вид устойчивости независимо от наличия или отсутствия ее к другим препаратам называют множественной лекарственной устойчивостью или мультирезистентным туберкулезом – МЛУ ТБ [23, 281, 284]. По данным ряда исследователей [54, 55, 102] к числу основных факторов, приводящих к снижению эффективности лечения больных ТБ, способствующих распространению туберкулезной инфекции среди населения и росту показателя смертности от неё, относится лекарственная устойчивость МБТ и особенно МЛУ

[64, 114, 147, 218, 248].

В последние годы ТБ легких с МЛУ становится все более распространенным, тяжелым по течению, с высоким риском летального исхода и уровнем эпидемической опасности для окружающих, а также сложностью лечения – длительностью до 20–24 мес., развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты [15, 59, 72, 74, 75, 123, 185]. Из-за отсутствия высокого эффекта от химиотерапии больные ЛУ ТБ легких длительное время остаются бактериовыделителями и заражают окружающих уже устойчивыми штаммами возбудителя [50, 180, 280]. Это приводит к появлению новых случаев заболевания с начальной (первичной) ЛУ МБТ [57, 73, 124, 145, 146, 175].

Существуют микробиологические, клинические и программно-обусловленные предпосылки развития ЛУ при ТБ, но основной причиной развития данного феномена является человеческий фактор – это прерывание курса лечения, частые пропуски приема ПТП, низкая приверженность лечению, недостаточный контроль над приемом ПТП [58, 147, 185, 207].

С позиций микробиологии устойчивость представляет собой результат генетической мутации, в результате которой бактерии-мутанты становятся нечувствительными к определенному препарату. Неадекватная или ошибочно выбранная схема химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутант становится у больного ТБ доминирующим. Краткосрочная химиотерапия больных, инфицированных ЛУ штаммами, способна вызывать даже более высокую устойчивость к назначенным препаратам. Подобный феномен получил название «амплификационный эффект» краткосрочной химиотерапии [35, 123, 287].

Ещё в 60-х годах прошлого века G.Ganetti показал, что в любой, даже лекарственно-чувствительной, активно размножающейся микобактериальной популяции содержится определенная доля спонтанных мутантов, устойчивых к ПТП, абсолютное количество которых прямо пропорционально общему количеству МБТ в воспалительном фокусе [185]. При этом происходит развитие ЛУ микробных клеток до клинически значимых величин, что и определяет

трудности в лечении и более низкую эффективность химиотерапии ТБ [51]. Селекцию устойчивых микроорганизмов в процессе лечения приводят низкие дозировки ПТП, использование недостаточного количества препаратов в течение не продолжительного периода [138, 174, 207].

Лекарственная устойчивость МБТ способствует развитию прогрессирующих, деструктивных процессов, что требует их своевременного выявления и диагностики [46, 47, 63, 70, 183, 117].

На показатель распространенности туберкулеза существенно оказывает влияние эффективность лечения больных. По данным Эргешова А. Э. с соавторами в 2015 году к 12 месяцам лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, полости распада закрылись в 61,8 % случаев (2005 г. – 37,2 %; 2014 г. – 61,7 %), прекратилось бактериовыделение у 69,7 % больных (2005 г. – 68,3 %, 2014 г. – 69,8 %) [125].

По результатам исследований, проведенных С. Мукерджи с соавторами (1990–2000 гг.) в Гаити, Перу и России большинство больных МЛУ ТБ в прошлом прошли курсы традиционного лечения туберкулеза [257]. МЛУ ТБ ассоциируется с возникновением неудач в лечении и высокой смертностью, особенно у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией – ТБ/ВИЧ [26, 117, 181, 201, 215].

К факторам, в значительной мере способствующие инфицированию *M. tuberculosis* и дальнейшему развитию заболевания, многие авторы относят наличие таких заболеваний, как сахарный диабет, ВИЧ, хронические гепатиты, алкогольная и наркотическая зависимость, табакокурение, хронические заболевания бронхо-лёгочной системы, желудочно-кишечного тракта и другие, а также особые социальные условия – перенаселённость, миграция населения, недостаточное питание [1, 4, 9, 10, 15, 26, 40, 67, 101, 109, 111, 125]. В современных условиях одной из главных причин распространения туберкулеза в мире является значительно возросшая миграция населения. Среди мигрантов туберкулез выявляется в 6–20 раз чаще, чем у постоянного населения [27, 103]. В медико-социальном статусе больных МЛУ ТБ, преобладают лица в активном возрасте, мужского пола, наиболее часто не имеющие семьи, со средним и

средне-специальным образованием, безработные, лица, не имеющие определенного места жительства, освобожденные из мест лишения свободы, плохие жилищные условия и плохая санитария на фоне других усугубляющих факторов риска [1, 30, 36, 104, 105, 127].

Таким образом, по данным ряда исследователей [53, 54, 99] к числу основных факторов, приводящих к снижению эффективности лечения ТБ, относится лекарственная устойчивость МБТ и особенно МЛУ [15, 64, 114, 147, 218, 204, 248], а также ряд медико-социальных факторов [1, 27, 103, 110, 114, 122, 127].

Излечение больных ТБ является главным компонентом национальной туберкулезной программы (НТП) [12, 54, 72, 123, 124, 133, 184, 188, 207]. Больной, излечившийся от ТБ, обрывает цепочку передачи инфекции, и при этом не происходит дальнейшего распространения инфекции в обществе [4, 15, 55, 142, 189, 280]. Результаты исследований показали, что в некоторых городах и штатах США, особенно там, где наблюдается высокая заболеваемость ТБ, показатели завершения полного курса лечения были низкими [9, 53, 71, 108, 172, 200].

Одной из наиболее распространенных причин неудачи лечения ТБ и роста, приобретенной ЛУ МБТ является отсутствие приверженности лечению больного ТБ. Невозможно безошибочно заранее предугадать, будет ли пациент привержен к лечению или нет, завершит ли он полный курс химиотерапии. Приверженность к большинству режимов лечения обратно пропорциональна длительности терапии, числу назначенных препаратов, частоте приема препаратов и общей сложности режимов лечения [144, 150]. На отношение больного туберкулезом к лечению существенно влияют личностные особенности пациента, так как длительное течение туберкулеза легких сопровождается нарушениями эмоционально-волевой сферы. Помимо соматического недомогания в состоянии больных значительное место занимают жалобы невротического характера: апатия, тревожность, навязчивые мысли, тяжесть на душе, тоска, вспыльчивость, плаксивость, обидчивость, страхи, приводящие к снижению мотивации, дисциплины и, в конечном счёте, эффективности лечения [15, 116]. Причинами

нарушения режима лечения являются длительность терапии и наступающее после применения противотуберкулезных препаратов у многих пациентов улучшение общего самочувствия, которое воспринимается некоторыми больными как сигнал к прекращению лечения и нецелесообразности дальнейшей госпитализации.

Наиболее важными социальными факторами риска в плане уклонения больных туберкулезом от лечения являются: злоупотребление алкоголем, наркотиками, одиночество (лица БОМЖ, бездомные и не состоящие в браке), отсутствие постоянного места работы (неработающие и безработные), пребывание в прошлом в местах лишения свободы [1, 27, 111, 127].

Медицинскими факторами риска самовольного прекращения лечения являются – наличие бактериовыделения при регистрации больного, факт лечения в прошлом и перерывы в лечении в прошлом. По мнению исследователей, мужчины и женщины прерывают лечение с разной частотой – 5,6 и 4,0 % соответственно. Среди мужчин чаще прерывают лечение лица в возрасте от 31 до 50 лет. При этом, у больных с низкой эффективностью лечения чаще отмечается сочетание нескольких факторов – трех и более [185, 274, 281]. Среди больных с низкой приверженностью к лечению чаще отмечены позднее выявление, распространенные деструктивные процессы в легких, обильное бактериовыделение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя [125].

Таким образом, наиболее существенными потенциальными факторами низкой приверженности к лечению у неэффективно леченных больных туберкулезом легких являются: демографические – социально-экономический статус, социальная занятость больного; личностные – понимание болезни и ее последствий, мотивация больного и его семьи [1, 9, 15].

Бесспорным остается тот факт, что рекомендации относительно ДОТ являются главным компонентом, обеспечивающим эффективность лечения ТБ [19, 147, 236, 281]. Своевременное выявление больных, успешное обследование контактов и окружающих, а также эффективные программы профилактики среди групп повышенного риска, являются важными составляющими успешной борьбы

с ТБ [153, 184, 216, 229, 265, 283]. До тех пор, пока данные компоненты не будут должным образом адресованы, даже непосредственно контролируемое лечение будет неэффективным в борьбе с ТБ [185, 191].

Хотя химиотерапия по программе DOTS является целью общемировой борьбы с ТБ, проведенный краткосрочный курс не излечит больного с МЛУ ТБ и утверждение, что МЛУ ТБ просто исчезнет, если программа DOTS будет внедрена повсюду, остается спорным. Тем не менее, ведущей потребностью общемировой борьбы с ТБ остается принятие программы DOTS [31, 152, 164, 167, 240].

Однако, на территориях, где МЛУ ТБ уже является проблемой, недостаточно будет только программы DOTS по следующим причинам: те, кто уже болен, не будут излечены краткосрочным курсом химиотерапии, основанном на сочетании изониазида и рифампицина, вероятна также нозокомиальная передача инфекции [248, 280]. У пациентов с первичной устойчивостью к H и R, может развиться устойчивость и к остальным препаратам, в частности к Z и E [11, 278]. В этом ключе, правомочно применение программы "DOTS-plus", являющейся дополняющей стратегией, основанной на DOTS, целью которой является снижение трансмиссии ЛУ форм ТБ, в том числе с МЛУ МБТ среди населения [124, 155].

Ряд исследователей в стратегии по контролю за заболеванием отмечают высокую эффективность лечения больных с лекарственно – чувствительным ТБ при низкой эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ, что может привести через небольшой промежуток времени (50 лет) к всплеску МЛУ ТБ [138, 205, 248].

Эмпирический курс химиотерапии и неадекватные режимы лечения приведут к явному нарастанию устойчивости к препаратам первого ряда (ППР) [185, 241]. В Алжире и отдельных регионах Китая, где введение программы DOTS привело к быстрому снижению уровня ЛУ МБТ, устойчивость к R еще не встречалась или же встречалась крайне редко [25, 147]. Однако, когда программа DOTS была введена в других странах, показатели ТБ с ЛУ МБТ либо оставались

на прежнем уровне, либо увеличивались [87, 197, 207]. Например, в Корее уровень общей ЛУ снизился после эффективно внедренной программы DOTS, тем не менее, в том же исследовании указывается, что показатели туберкулеза с МЛУ штаммами микобактерий туберкулёза (МБТ) выросли в период с 1980 по 1995 годы [147]. Это объясняется амплификационным эффектом эмпирических стандартизованных режимов краткосрочных курсов лечения больных ТБ [58, 113, 254, 289].

Критическая переоценка некоторых исследований показывает, что там, где присутствует МЛУ ТБ, заболеваемость снижается только при условии, что больных с активными формами лечат более длительными курсами препаратами второго ряда (ПВР), отобранными в соответствии со спектром ЛУ возбудителя [18, 83, 113, 208, 248]. В результате активных действий по реализации мероприятий, направленных на борьбу с ТБ, с 2000 года заболеваемость ТБ в мире снижалась в среднем на 1,5 % в год, и в настоящее время показатель снизился на 18 % по сравнению с уровнем 2000 года. Уровень смертности от ТБ снизился на 47 % в 2015 году по сравнению с уровнем 1990 года. По оценкам ВОЗ, 43 миллиона человеческих жизней было спасено с 2000 по 2014 год благодаря наличию инновационных диагностических и лечебных методов и интервенционных возможностей [155, 237, 228, 281]. Устойчивое снижение уровня заболеваемости ТБ на протяжении 20 лет наблюдается в таких странах как Бразилия и Китай [207, 237]. Организация диагностики и лечения больных с МЛУ штаммами возбудителя требует значительных финансовых затрат в части достоверной лабораторной диагностики, организации специализированных отделений для лечения, приобретения ПВР и лекарственных средств на купирование побочных эффектов [25, 40, 208, 230, 270].

1.2 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью в мире

Туберкулез присутствует везде в мире, но распространен неравномерно,

даже в пределах одного континента или государства [87, 207, 208, 258, 265]. В 2016 году наибольшее число новых случаев заболевания туберкулезом произошло в Азии – 45 % новых случаев. Далее следует Африка, где имело место 25 % новых случаев.

В 2016 году 87 % новых случаев заболевания туберкулезом произошло в 30 странах с тяжелым бременем туберкулеза. На долю семи стран – Индии, Индонезии, Китая, Нигерии, Пакистана, Филиппин и Южной Африки – пришлось 64 % новых случаев заболевания туберкулезом. Улучшение глобальной ситуации зависит от продвижения вперед в деле профилактики и лечения заболевания в этих странах [237, 265, 272].

Самый низкий уровень заболеваемости ТБ – 1,9 случаев на 100 000 наблюдался в Исландии, 3,8, 4,2 и 4,5 в США, Швейцарии и Германии соответственно. ТБ не зарегистрирован в Монако и Люксембурге [237, 272].

Однако самый высокий уровень заболеваемости ТБ – 281 случай на 100 000 человек – был зарегистрирован в Африке (по сравнению с мировым средним уровнем заболеваемости – 133 случая). В то же время в разных странах Южной Америки уровень заболеваемости разный – от 29 до 187 на 100 000 населения [207, 237].

В 2016 году туберкулезом заболели 10,4 миллиона человек, и 1,7 миллиона человек (в том числе 0,4 миллиона человек с ВИЧ) умерли от этой болезни. Более 95 % случаев смерти от туберкулеза происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, и эта болезнь является одной из трех основных причин смерти женщин в возрасте от 15 до 44 лет [237, 272]. К людям продуктивного возраста 15–50 лет относится 80 % всех случаев ТБ. По оценкам ВОЗ, произошло 600 000 новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину – самому эффективному препарату первой линии, – из которых в 490 000 случаях был МЛУ ТБ. По оценкам, в 2016 году 1 миллион детей заболели туберкулезом, и 250 000 детей умерли от него (включая детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом). Одна треть людей с ВИЧ в мире были инфицированы возбудителем туберкулеза [190, 235].

Вероятность того, что у лиц с ВИЧ, инфицированных ТБ, разовьется активная форма ТБ, очень высока [38, 110, 138, 196]. Заболеваемость ТБ ВИЧ, инфицированных в 21–34 раза, превышает аналогичный показатель среди людей, неинфицированных ВИЧ [190, 251, 276]. По оценкам, в 2016 году было диагностировано 1,4 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом среди людей с положительным ВИЧ статусом, 74 % которых были из Африки. Известно, что ВИЧ и туберкулез представляют собой смертельное сочетание и ускоряют, утяжеляют развитие, течение друг друга. В 2016 году от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза умерли около 0,4 миллиона человек [237]. В 2016 году примерно 40 % случаев смерти среди людей с ВИЧ были вызваны туберкулезом [53, 92, 99, 190, 207, 235].

Туберкулез продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ. По последним оценкам, в 2016 г. в регионе туберкулезом заболело около 290 000 человек и около 26 000 человек умерли от этой болезни – в основном в странах Восточной и Центральной Европы. Далее, 85 % случаев заболевания ТБ в регионе приходятся на 18 стран высокого приоритета по борьбе с ТБ и к ним относятся Азербайджан, Армения, Белоруссия, Болгария, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдавия, Россия, Румыния, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Эстония [10, 31, 82, 155, 272]. В последние 10 лет заболеваемость ТБ в Европейском регионе снижалась в среднем на 4,3 % в год, быстрее, чем в любом другом регионе ВОЗ. По оценкам, за период с 2000 по 2016 год благодаря своевременной диагностике и лечению туберкулеза было спасено 53 миллиона человеческих жизней [22, 33, 227, 258].

В последние годы на Украине в связи с недостатком ПТП, социально-экономического кризиса, наблюдается увеличение числа больных с ЛУ штаммами МБТ [78]. По данным Министерства здравоохранения Украины, 75 % тех, кто впервые заболел туберкулезом, – представители незащищенных слоев населения, 58,4 % из них – безработные лица трудоспособного возраста, 5 % – лица без постоянного места жительства, 1 % – лица, которые вернулись из мест

лишения свободы. Среди впервые зарегистрированных больных ТБ 12,1 % составляли больные, которые злоупотребляют алкоголем, 7 % – являлись потребителями инъекционных наркотиков.

Общемировое исследование устойчивости к ПТП, проведенное ВОЗ, показало, что проблема МЛУ ТБ возникает по всему миру и во многих регионах эта ситуация вызывает опасения [23, 208, 248, 254, 265].

В некоторых странах – включая Россию, Эстонию, Латвию, Побережье Слоновой Кости и Доминиканскую Республику – были выделены как "горячие точки" продолжающего распространения заболевания [22, 241, 251, 272]. На сегодняшний день, МЛУ ТБ уже является общемировой пандемией с очаговыми "горячими точками" повышенной трансмиссии [101, 261, 263, 283]. В Кыргызстане эпидемиологическая ситуация по ТБ и ТБ с МЛУ остается все еще неблагополучной.

По данным авторитетных западных ассоциаций и специалистов, поддержанных экспертами ВОЗ, региональный уровень первичной МЛУ МБТ выше 5 % может стать причиной недостаточной эффективности лечения ППР и высокой смертности [23, 68, 146, 174, 242]. В 2016 г. по оценкам ВОЗ в мире МЛУ ТБ составил 3,5 % среди новых случаев и 20,5 % среди ранее леченых случаев.

В Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано 1,6 % от всех случаев туберкулеза в мире и 1,9 % от случаев туберкулеза, зарегистрированных в странах с наибольшим бременем туберкулеза. Если рассмотреть страны Европейского региона ВОЗ, то здесь доля Российской Федерации в общем числе зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза более существенна – 37,7 % [22].

На конец 2016 года в противотуберкулезных учреждениях субъектов Федерации было зарегистрировано 37 925 пациентов туберкулезом с МЛУ, а их доля среди всех больных туберкулезом органов дыхания составила 51,2 %. В последние годы нарастает удельный вес новой опасной формы лекарственно устойчивого туберкулеза – туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [70, 109].

В развитых в экономическом и культурном отношении государствах, отмечается спад инфицированности, заболеваемости и смертности. В странах Западной Европы эпидемиологическая ситуация по туберкулезу улучшается медленнее, чем в других. Так, в Испании и ФРГ ежегодно заболеваемость снижается в среднем на 5 %, а в Венгрии, Польше, Румынии – более чем на 10 % [265, 272].

Существенно снизились заболеваемость и смертность от туберкулеза в Нидерландах, Дании и Скандинавских государствах, а также в Англии, США, Канаде. Среднее место по этим показателям занимают Франция, Италия и Швейцария. Однако в разных социальных слоях населения этих стран заболеваемость не одинакова. Например, в Англии рабочие болеют в 3 раза чаще, чем владельцы торгово-промышленных предприятий. Во Франции смертность от туберкулеза среди шахтеров, рыбаков и моряков в 3–5 раз выше, чем среди промышленников и государственных служащих. В Западной Европе туберкулезом чаще заболевают иностранные рабочие-иммигранты, скитающиеся в поисках работы [265, 272].

В Индии насчитывается более 6 миллионов больных, половина из них – бактериовыделители. Ежегодно в этой стране выявляется 600 000 новых больных. Не менее распространен туберкулез в Бангладеш, Пакистане, Таиланде и других странах этого субконтинента. Туберкулез остается основной причиной гибели людей в возрасте 15–44 лет на Филиппинах и в других странах Юго-Восточной Азии и Океании. По данным экспертов ВОЗ, ежегодно на 100 000 жителей в развивающихся странах Африки туберкулезом заболевает около 350 человек. Обследованием 18 стран экваториальной Африки пораженность населения туберкулезом выявлена в 4–6 % случаев [265, 272].

Существующая слабая система здравоохранения в развивающихся странах дает возможность выявлять только 20 % от действительного числа больных. Есть основания утверждать, что более 1 миллиона больных туберкулезом в Южной Америке неизвестны органам здравоохранения [265, 272].

Из 74 000 расчетных случаев МЛУ ТБ, имевших место в Европейском

регионе в 2016 г. распространенность МЛУ ТБ среди впервые выявленных больных ТБ легких составила 16,0 % и 48 % среди ранее леченных больных. Был представлен анализ тенденций в мировом масштабе в 2016 году на глобальном уровне, где доля новых случаев МЛУ ТБ остается неизменной на уровне около 3,0 %. В глобальной базе данных ВОЗ по ТБ (2016 г.) расчетная доля случаев МЛУ ТБ среди зарегистрированных новых случаев ТБ составила 18 % (14–25) и ранее леченных 48 % (40–59) [272].

Непрекращающийся рост МЛУ ТБ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в эпоху инфицирования ВИЧ представляет собой серьезную угрозу эффективной борьбе с туберкулезом [68, 110, 139, 148, 156, 198, 287]. В Российской Федерации распространение МБТ, устойчивых к основным ПТП, также является одной из главных проблем фтизиатрической службы страны и стало серьезной угрозой эффективности противотуберкулезных программ [29, 64, 101, 126, 128]. Расчетное число случаев с устойчивостью к рифампицину/ МЛУ ТБ среди всех 121 046 зарегистрированных случаев ТБ составляет 47 000 больных. Расчетная доля случаев с устойчивостью к рифампицину/ МЛУ ТБ среди зарегистрированных новых случаев ТБ в 2016 году составил 27 % (27–28), а среди ранее леченых больных ТБ – 65 % (65–66). Количество больных с коинфекцией равно 16 570 (21 %), из них антиретровирусную терапию получают 10 549 (64 %) [29, 64, 101, 126, 128].

Исследуя городское население Перу (2003–2004 гг.), ученые пришли к заключению, что МЛУ ТБ может появиться и на территориях, где хорошо организована работа по программе DOTS: из 258 пациентов с неудачным исходом или, имевших близкий контакт с пациентами МЛУ ТБ, у 55 % был подтвержден МЛУ ТБ возбудителя [153, 154]. Данные, основанные на традиционной и молекулярной эпидемиологии, указывают на высокий уровень передачи МЛУ ТБ возбудителя внутри лечебных учреждений и в домашних условиях. Более того, у двух третей пациентов когорты, состоящей из 75 больных, первичная устойчивость была амплифицирована повторяющимися курсами по программе DOTS [170].

Изучение лекарственного спектра устойчивости штаммов МБТ у больных, безуспешно леченных от ТБ легких, показало, что у 42,5 % штаммов установлена устойчивость к одному или нескольким ПТП, в том числе к Н у 31,9 %, к R – у 21 %, а к их сочетанию (МЛУ) – у 14,6 % штаммов МБТ. Отмечена значительная частота ЛУ и к другим препаратам: к S – 28,5 %, E – 21,5 %, Tb – 21,3 %, ПАСК – 21 %, к Eto – 19,3 %, Am – 18,7 %, Km – 18,4 %, Cfx – 17,8 %, Cs – 17,8 %, Ofx – 10,6 % [115].

И, несмотря на заметный прогресс, достигнутый в последнее десятилетие, в большинстве стран Европейского региона ВОЗ (2016 г.), туберкулез по-прежнему остается значимой проблемой общественного здравоохранения. Одна из задач в области здравоохранения в рамках недавно принятых Целей в области устойчивого развития заключается в том, чтобы к 2030 году покончить с эпидемией туберкулеза [83, 145].

В Европейском плане действий по борьбе с ТБ поставлены целевые ориентиры на 2020 г. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. устанавливает такую общую региональную цель, как прекращение распространения ТБ и МЛУ ТБ путем обеспечения всеобщего доступа к профилактике, диагностике и лечению во всех странах региона, что также будет способствовать достижению к 2030 г. целевых ориентиров, являющихся частью Глобальной стратегии и целей ВОЗ в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. (Стратегия по ликвидации ТБ). В Европейском плане действий по борьбе с ТБ поставлены следующие целевые ориентиры на 2020 г.: снижение смертности от ТБ на 35 %; снижение числа новых случаев ТБ на 25 %; повышение уровня успешности лечения больных МЛУ ТБ до 75 % [282].

1.3 Основные принципы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Выявление и успешное лечение больных ТБ – неотъемлемое условие для

достижения эпидемиологического благополучия по данному заболеванию [59, 91, 234, 241, 264]. В связи с этим разработаны глобальные цели ВОЗ и сообщества «STOP ТБ на 2006–2015 годы», предусматривающие необходимость излечения 85 % больных с чувствительным к ППР ТБ [261]. Несмотря на упрощённость данной модели, её практическая применимость подтверждена на примере стран, которые обеспечили требуемую эффективность лечения, в результате чего было достигнуто ежегодное снижение показателей заболеваемости на 8–12 %, смертности – на 9–13 % [153, 221]. Бразилия и Китай входят в число 22 стран, где на протяжении последних 20 лет наблюдается устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом [91].

У большинства больных ТБ можно достичь излечения, несмотря на наличие ЛУ микобактерий туберкулеза, сопутствующих заболеваний и развития побочных эффектов на прием ПТП [21, 97, 115, 130, 131]. При этом рекомендуется начинать соответствующее лечение туберкулеза как можно раньше [28, 114, 261]. Своевременно выявленные больные с МБТ, чувствительными к основным ПТП, практически всегда излекиваются от ТБ [239, 274]. Но воздействие ПТП рано или поздно приводит к созданию популяции высокоустойчивых к лекарственному воздействию бактерий [59, 264]. Известно, что массивное лекарственное воздействие не приводит к полной элиминации МБТ из организма человека, что является дополнительным фактором их направленной эволюции, мутации, создавая ситуации приобретения МБТ устойчивости к основным ПТП, с последующим развитием МЛУ ТБ [44, 70, 90, 131, 245].

Для успешного решения проблемы МЛУ ТБ и ШЛУ устойчивостью к ПТП также необходимо добиваться успешного излечения не менее 75 % случаев МЛУ ТБ и ТБ с ШЛУ. Это целевое значение заложено в глобальный план борьбы с МЛУ ТБ [31, 245]. Показатель успешного лечения в Европейском регионе у впервые выявленных больных и рецидивов составил 75,6 %. Среди ранее леченных больных (за исключением случаев рецидивов) он составил 57,1 %. Показатель успешного лечения в когорте больных с МЛУ ТБ (в 2014 г.) составил 51,5 % [152, 224, 261, 284, 287].

Мета-анализ (2003 г.) по результатам обследованных 9 153 больным из 32 стран установил, что лечение больных с МЛУ ТБ в стационаре Соединенных Штатов зафиксировало успешные исходы у 65 % пациентов. В докладах стран со средним уровнем дохода, проценты таковых колебались от 50 % на Тайване, более чем 80 % в Гонконге, Корее и Турции [221]. Среди амбулаторных пациентов из Флориды только 48 % «завершили лечение», а в Корее и Перу (исследование с использованием стандартизированного режима) 48 % были излечены. Однако имеются единичные примеры того, что можно достигнуть более высоких показателей излечения при МЛУ ТБ. В 34 из 107 стран был, достигнут показатель в 75 % и более, успешного лечения пациентов МЛУ ТБ. К примеру, в 2010г. в таких странах как Бангладеш, Эфиопия, Кения и Вьетнам он колебался от 75 % до 84 %, благодаря чему достигнута цель $\geq 75\%$ в Глобальном плане «STOP ТВ на 2006–2015 годы» [153].

В северной Лиме, работая в основном с бедными семьями, проживающими в районе трущоб, согласно этой программе, опирающейся на усилия и помощь местного населения (общины), было введено индивидуализированное лечение под непосредственным наблюдением более чем 50 пациентов с хроническим течением туберкулёза. Большая часть представителей этой когорты, имели устойчивость ко всем четырем препаратам, используемым в НТП в Перу, у большинства на момент начала лечения имелись обширные деструктивные изменения в легких. Однако, получая индивидуализированные режимы лечения, все пациенты показали отрицательные результаты микроскопии, и более чем у 85 % больных результаты мазков и посева мокроты оставались отрицательными в течение всего года лечения. Это самый высокий показатель излечения, регистрируемый в мире [19, 154]. В то же время в Латвии по данным когортного анализа в 2000 г. была достигнута успешность лечения МЛУТБ в 62 % при использовании индивидуальной схемы лечения [151]. Данные об эффективности лечения МЛУ ТБ неоднозначны.

Данные о результатах лечения касаются пациентов, у которых лечение МЛУ ТБ было начато в 2014 году [224]. Медианный показатель успешного

лечения во всем мире составил 51,5 % (в диапазоне 40–70 %). Высокие показатели успешного лечения на уровне $\geq 70\%$ были достигнуты в пяти из 27 стран с высоким бременем МЛУ ТБ: Эфиопии, Казахстане, Мьянме, Пакистане и Вьетнаме [139, 185]. Неприемлемо низкие показатели излечения в некоторых странах объясняются слабостью систем здравоохранения, отсутствием эффективных схем лечения и другими проблемами, связанными с выявлением и лечением больных ТБ, а также недостаточным финансированием [175, 188, 245, 261].

Существуют разнообразные стратегии лечения: стандартизованные, эмпирические и индивидуальные [151, 191]. Стандартизованные схемы основаны на репрезентативных данных обзоров о ЛУ у различных категорий больных и все пациенты, включенные в определенную группу или категорию, лечатся по одинаковой схеме [197, 264, 280]. Эмпирическая же схема лечения подбирается индивидуально на основе предшествовавшего опыта противотуберкулезной терапии и с учетом репрезентативности обзорных данных о ЛУ. Обычно эмпирические схемы лечения корректируются для каждого отдельного пациента, если имеются достоверные сведения о результатах тестирования на ЛЧ МБТ [185, 255].

Индивидуализированные схемы лечения подбираются на основе предшествующих сведений о принимавшихся ПТП и на основе результатов индивидуального теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) [149, 151]. Одним из достоинств данной схемы является то, что при этом исключается прием токсичных для пациента и дорогостоящих препаратов, к которым имеется устойчивость возбудителя [51, 255, 261].

Любой режим лечения основан на следующих основных принципах: 1) назначение не менее четырех ПТП (пиразинамид + аминогликозид либо полипептид + фторхинолон + препарат резервного ряда), в эффективности, которых имеется полная или значительная убежденность; 2) препараты должны приниматься не менее 6 дней в неделю [16, 97]; 3) по возможности, их следует принимать в единой суточной дозе, поскольку при этом достигается более

высокая пиковая концентрация препарата, способная обеспечить более выраженный лечебный эффект; 4) дозы ПТП должны определяться с учетом массы тела пациента [62, 266]; 5) инъекционные препараты должны назначаться на срок не менее 8 мес.; 6) продолжительность лечения должна быть не менее 18 мес., после наступления конверсии по результатам посева [185]. Продление сроков лечения до 24 мес. может быть показано больным, квалифицированным как «хроники», и пациентам с распространённым поражением лёгких [14, 37, 71, 90, 197].

E. W. Orenstein и другими исследователями (2014 год) был проведен мета-анализ существующих доказательств в отношении успешности режима лечения МЛУ ТБ [263]. Анализ показал, что доля пациентов, с успешным лечением выше, когда продолжительность лечения составляла не менее 18 месяцев, и если при этом строго соблюдался требования DOT. Исследования, которые включали оба фактора, имели значительно более высокие результаты успешности лечения (69 %, 95 % ДИ 64–73 %), чем в других исследованиях, которые имели 1 из них (58 %, 95 % ДИ 52–64 %) [263].

Индивидуализированные режимы лечения имели более высокий успех лечения (64 %, 95 % ДИ 59–68 %), чем стандартные режимы лечения (54 %, 95 % ДИ 43–68 %), хотя разница не была значительной. Мета-анализ также установил, что лечение пациентов со штаммами МБТ, устойчивыми к четырем или пяти препаратам первого ряда является более сложным и более дорогим, чем при лечении тех, чьи штаммы чувствительны к одному или двум из этих препаратов. Было также обнаружено, что у пациентов со штаммами, устойчивыми к Z и E, имелись неудовлетворительные результаты лечения (E. W. Orenstein и другими исследователями (2014 год).

Несмотря на то, что ПТП обладают активностью против *M. Tuberculosis*, ни один из них не имеет такой силы и такой хорошей переносимости, как сочетание H и R [86, 266]. Терапия МЛУ ТБ включает в себя назначение более слабых и плохо переносимых пациентами ПВР [72, 197]. И поэтому режимы лечения должны включать несколько препаратов, к которым сохранена чувствительность

МБТ, и длительность лечения должна составлять не менее 18–24 месяца [22, 113]. МЛУ ТБ штаммами МБТ представляет собой проблему с точки зрения контроля над лечением, так как пациенты не выдерживают сроков лечения, их лечение является дорогостоящим, и у них часто наблюдаются побочные реакции на препараты [186].

Большинство больных получают лечение 5 или 6 препаратами с включением инъекционных препаратов, фторхинолонов, а также других, менее сильных ПВР – Cs, PAS, Eto, к которым сохранена чувствительность МБТ [37, 99]. В случае, когда МБТ не устойчивы к минимальной критической концентрации Н, больным можно назначить данный препарат [91, 110, 185]. Кроме ППР и ПВР, режимы лечения могут быть «усилены» препаратами, которые продемонстрировали antimикобактериальное действие *in vitro*, такими как Cfx, Amx/Clv и Clr [264]. Эти препараты рекомендуются только при широком спектре устойчивости МБТ и при ограниченных терапевтических возможностях [18, 172]. При подборе режимов лечения МЛУ ТБ, большое значение имеют данные клинических и лабораторных исследований, наблюдение за динамикой заболевания, а также своевременное выявление побочных реакций на ПТП [149, 281].

Ежемесячные микроскопия и посев мокроты, основные показатели состояния больного – динамика симптомов интоксикации, в том числе, вес – масса тела и так далее, динамика респираторного синдрома – частота дыхания, состояние вентиляционной способности бронхо-лёгочной системы, инструментальные и лабораторные исследования, позволяют объективно определять эффективность проводимого лечения и своевременно пересмотреть тактику лечения [186]. В то же время, наиболее важное средство для контроля над динамикой процесса лечения – это ежедневное наблюдение за приемом больными ПТП и своевременное выявление побочных действий ПТП, которое возможно только при следовании системе DOT [189, 197].

Проблема МЛУ ТБ и в том, что даже в случаях полного завершения курса лечения с длительностью 20–24 месяца, с хорошими клинико-рентгенологическими

и бактериологическими результатами (или «излечеными»/«завершенными лечениями») у пациентов часто возникает рецидив заболевания [9, 18, 68, 79, 93, 225, 261, 272]. Так, в Ивановской области России исследования показали, что в отдаленных исходах лечения случаев МЛУ ТБ, которые считались «излечеными», по крайней мере, у 27,8 % пациентов, возник рецидив заболевания. Большинство случаев рецидива ТБ возникали на протяжении первых 12 месяцев контрольного периода наблюдения [65, 122]. Далее результаты мета-анализа, охватывающие 9 153 больных из 32 стран, показали 8 % рецидивов у лиц, с «успешным исходом» при лечении ПВР [219]. Другое наблюдение проводилось в среднем 67 месяцев – 5,5 лет за 87 больными, которые были признаны излечеными от МЛУ ТБ в Перу только у одного больного (3 %) произошел рецидив. Это привело к тому, что уровень трудовой занятости людей увеличился с 34 %, до начала лечения, до 71 % после излечения [31, 286].

Туберкулез с МЛУ ТБ часто развивается на фоне заболеваний, которые приводят к нарушению функции органов и систем, а при совместном течении оказывают взаимно отягощающее взаимодействие. Это затрудняет выявление и лечение, влечет за собой вынужденную полипрагмазию, развитие лекарственных осложнений [50, 67, 235]. Частота фоновых заболеваний у больных ТБ колеблется в широких пределах от 1–5 до 75–87 %. Нередко регистрируются несколько сопутствующих фоновых заболеваний, при этом 1–2 из них являются прогрессирующими, приобретают роль основного процесса. Структура сопутствующих заболеваний разнообразна. Туберкулез развивается на фоне алкоголизма, заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, у лиц, длительно принимающих кортикоステроиды, ВИЧ-инфицированных. Требует особого внимание случаи ТБ/ МЛУ ТБ у пациентов с алкогольным поражением печени, хроническими вирусными гепатитами В и С. Взаимно отягощающее воздействие заболеваний, необходимость длительного использования ПТП, каждый из которых и их метаболиты могут привести к изменениям в системе детоксикации и метаболизма ксенобиотиков, создают условия для развития лекарственных осложнений.

Двойная инфекция ВИЧ/ТБ, сопровождаемая наркоманией, кандидозами, гепатитами, создает большие препятствия для проведения полноценного лечения (Т. А. Колпакова, 2011 г., В. Н. Зимина с соавторами, 2013 г.).

Особую группу среди больных ТБ/ МЛУ ТБ составляют лица пожилого и старческого возраста, как правило, имеющие несколько длительно протекающих заболеваний, каждое из которых имеют свои специфические проявления, особенности течения, осложнения, различный прогноз и требует соответствующей индивидуализированной терапии, предпосылки для развития побочных реакций на ПТП у этой категории больных [50, 281, 235].

Нередко в силу сложности течения и лечения больных Т с Б МЛУ ТБ с наличием сопутствующих заболеваний затрудняется проведение полноценной противотуберкулезной терапии, приводящее к перерывам в лечении, отмене некоторых препаратов, порой даже отказываться от лечения, что отражается на результатах и эффективности лечения [281].

По данным В. Н. Зиминой с соавторами (2013 г.), И. С. Гельберга с соавторами (2015 г.), половина пациентов (50,0 %) имели одно или более сопутствующее заболевание на момент лечения; наиболее часто выявлялась только депрессия, или она в сочетании с другими расстройствами – 38,3 % пациентов, алкоголизм (3,3 %), ВИЧ, сахарный диабет II типа, эпилепсию, гипертрофию простаты и патологию сосудов головного мозга (по 1,7 %) [67, 111]. В исследовании Т. А. Колпаковой (2011 г.) сахарный диабет среди 732 больных, включенных в анализ, был у 112 (15,3 %), хронический описторхоз – у 94 (12,8 %), выраженные проявления нарушения функции гепатобилиарной системы – у 62 (8,5 %). Лица пожилого и старческого возраста, имеющие патологии сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем и желудочно-кишечного тракта составили 40,6 % (в 297 случаев) [50].

Сотрудники противотуберкулезных учреждений работают с определенными социальными группами, имеющими проблемы с эмоциональной сферой, деструктивное поведение, отсутствие беспокойности за свое здоровье и мотивации к лечению. Всемирная организация здравоохранения определяет

приверженность как степень соответствия поведения, приема медикаментозных средств, диеты и/или изменений образа жизни согласованным рекомендациям. Под приверженностью к лекарственному лечению понимается: 1) готовность больного к началу терапии; 2) способность пациента к правильному выполнению режима лечения; 3) постоянство в выполнении предписанной схемы дозирования; а также сотрудничество и партнерство врача и пациента с активным вовлечением последнего в процесс лечения [4, 9, 44, 53, 67, 81, 103].

Приверженность к лечению состоит из комплекса составляющих: 1) регулярное посещение лечащего врача; 2) лабораторное обследование в установленные сроки; 3) выполнение всех назначенных врачом процедур; 4) прием ПТП согласно правилам приема и предписаний врача: в назначенных дозах, в указанное время; 5) с учётом взаимодействия ПТП с другими лекарственными средствами. Термин «приверженность терапии» (с англ. *Adherence to therapy*) означает соблюдение указаний врача. Несмотря на незначительные различия, данный термин близок по своему содержанию к термину «соблюдение» (с англ. *compliance*) и означает «соблюдение больным режима и схемы лечения». Приверженность терапии обычно определяется как характеристика поведения пациента, связанного с лечением, и правильное выполнение им рекомендаций врача. Приверженность также рассматривается как комплексное взаимодействие пациента, врача и системы здравоохранения: поведение пациента подвергается сильному влиянию той среды, в которой пациент прибывает, медицинские работники практикуют, система охраны здоровья функционирует [12, 53, 54, 64, 71, 72, 80, 133].

Изолированный подход в ведении больных ТБ, нацеленный исключительно на лечение заболевания, не дает требуемой эффективности. Лечение туберкулеза невозможно без учета и решения проблем конкретного пациента [15, 55, 75, 108, 109, 110, 124]. Для каждого медицинского, социального или психологического фактора, препятствующего регулярному лечению, специалисты соответствующего профиля предлагают результативное решение. При оказании социальной поддержки больным туберкулезом в виде выдачи продуктовых и

гиgienических наборов, возмещение оплаты проезда дала положительные результаты лечения у 73 % больных, без социальной поддержки – у 56,9 % больных [17, 60, 78, 114, 131, 133]. Количество больных, прервавших лечение, было в 1,5 раза меньше, неэффективный курс лечения при поддержке наблюдался только у 7,6 % больных, а без поддержки – в 2 раза больше (14,9 %) [32, 33, 62, 79, 122, 123].

По данным Богородской Е. М. и др. (2011г.) медицинская эффективность лечения больных, которым оказывалась социальная помощь составила 94,4 %, а которым не оказывалась – 68,4 %. Коэффициент эффективности дополнительной социальной помощи больным туберкулезом во время первого курса лечения составляет 7,4, что позволяет сэкономить прямые затраты на химиотерапию за счет сокращения повторных курсов лечения и мотивирует больных к соблюдению режима [33, 64, 80, 124, 131].

Хирургические методы лечения являются дополнением этиотропной терапии. Вне зависимости от специфики операции проведение её должно быть приурочено ко времени, наиболее благоприятному для лечения пациента с наименьшими осложнениями [39, 66, 77, 120, 255]. Хирургическое лечение проводится на возможно более раннем периоде заболевания, когда опасность осложнений и летального исхода наименьшая, а поражение ограничено одним легким или его долей [69, 95, 133, 255]. Химиотерапия перед проведением операции должна продолжаться не менее 4–6 мес., а после операции не менее 6–8 мес. при отсутствии бактериовыделения, и не менее 18 мес. после конверсии культуры при наличии бактериовыделения у МЛУ ТБ больных [24, 43, 85, 102, 119, 257]. Даже после эффективной резекции обязательным остается продолжение лечения на протяжении последующих 12–24 месяцев [84, 121].

Показаниями для выполнения резекции легкого ограниченный характер легочного процесса, сохранение бактериовыделения по данным исследования микроскопии мазка мокроты, устойчивость к ПТП [34, 88, 89, 102, 132, 257]. При сохранении или возобновлении бактериовыделения после 4-х месяцев лечения, необходимо рассмотреть возможность проведения хирургического вмешательства

или назначения дополнительных ПТП [94, 258]. В Латвии хирургическому вмешательству были подвергнуты 9 % пациентов и в 84 % случаев (16 из 19) имели успешный результат [151].

Подходы, используемые в настоящее время для лечения МЛУ ТБ, требуют очень длительного курса лечения, значительных финансовых и трудовых ресурсов, и, в связи с этим реализация данных подходов является затруднительной. Уровень успешных показателей в лечении МЛУ ТБ остается на неприемлемо низком уровне, составляя 51,5 % в целом (Глобальный доклад по ситуации с ТБ, ВОЗ 2016).

В мае 2016 года ВОЗ выпустила рекомендации по применению укороченной схемы лечения МЛУ ТБ [223]. Одним из основных требований, предъявляемых к успешному внедрению краткосрочных режимов лечения МЛУ ТБ, является эффективное исключение пациентов с устойчивостью к основным ПВР, учитывая зависимость краткосрочного режима от данных препаратов. Приобретенный в последнее время международный опыт показывает, что для пациентов с МЛУ ТБ, не имеющих дополнительной формы непереносимости или устойчивости к основным препаратам второго ряда, т. е. к Fq и Inj (фторхинолонам и инъекционным препаратам), длительность лечения может быть значительно сокращена, что позволяет снизить нагрузку на пациентов и национальные программы по борьбе с ТБ.

Bedaquiline (Bdq), разработанный компанией Janssen Pharmaceuticals, является первым новым бактерицидным противотуберкулезным препаратом, появившимся за последние 40 лет. Bdq был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). ВОЗ включила Bdq в свой перечень основных лекарственных средств и к концу апреля 2016 года данный препарат был использован в лечении более чем 3 000 пациентов с МЛУ ТБ по всему миру. ЮСАИД запустил программу по сбору пожертвований для закупки Bdq для лечения пациентов с МЛУТБ. Программа поддержит проведение 30 000 курсов лечения с применением Bdq в более чем 100 странах [283].

Delamanid (Dlm), созданный компанией Otsuka Pharmaceuticals, представляет собой новый ПТП, который был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Японским Агентством по фармацевтическим препаратам и медицинским устройствам (PMDA). Он также был включен в перечень основных лекарственных средств ВОЗ. Доступ к Dlm предоставляется через Глобальный механизм по обеспечению лекарственных средств (GDF) в рамках Партнерства «Остановить ТБ» для всех стран, которые участвуют в реализации программ Глобального фонда. Оба препарата являются цennыми дополнениями в рамках национальных стратегий и программ по борьбе МЛУ ТБ [160, 283].

ВОЗ опубликовала промежуточное руководство по использованию Dlm и Bdq при лечении взрослых пациентов с МЛУ ТБ. Их использование в соответствии с руководством ВОЗ в сочетании с существующими ПТП, расширяет выбор возможных схем лечения, дает новую надежду для пациентов с МЛУ ТБ [160, 283].

Таким образом, лечение больных МЛУ ТБ представляет собой сложный процесс, состоящий из комплекса лечебных мероприятий. Не существует единой стратегии, пригодной для всех возможных ситуаций. Выбор той или иной стратегии должен проводиться с учетом эпидемиологических факторов, финансовых и технических возможностей, а также, медико-социальных факторов, характеризующих больного с МЛУ ТБ [91, 258].

1.4 Предпосылки для развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике

По данным ВОЗ, Кыргызстан является одной из 27 стран мира с высоким бременем МЛУ ТБ, занимая в среднеазиатском регионе второе место после Казахстана. Уровень МЛУ ТБ равен 27 % (25–29) среди новых случаев ТБ и 60 % (57–63) среди ранее леченых ТБ случаев за 2016 год [1, 42, 48, 49, 106, 272, 274]. Согласно национальным данным, количество лабораторно подтвержденных

случаев МЛУ ТБ увеличилось с 438 в 2011 году до 1 157 случаев в 2016 году. Это связано с улучшением выявления и охватом лечения больных МЛУ ТБ (отчетные данные РЦИиЭ НЦФ, 2016г.) [269, 277].

В Кыргызской Республике ситуация по туберкулезу, как и для большинства стран, после распада СССР, являлась одной из важнейших медико-социальных проблем. Низкий уровень социально-экономических условий жизни населения, недостаточное финансирование противотуберкулезных программ и системы здравоохранения в целом со стороны государства, миграционные процессы были основными причинами неблагополучной эпидемиологической ситуации по ТБ в стране [2, 7, 27, 30, 36, 42, 103, 111].

В 1996 году началось внедрение в Кыргызской Республике стратегии DOTS – лечение туберкулеза короткими курсами химиотерапии под непосредственным медицинским контролем, рекомендованной ВОЗ. Стратегия была принята за основу Национальной противотуберкулезной программы «Туберкулез 1», утвержденной Постановлением Правительства Кыргызской Республики № 389 от 3 июня 1995 года. Кыргызская Республика одна из первых стран СНГ, начала в 1996 году внедрение стратегии DOTS, вначале в 3 pilotных районах [4, 5, 41, 104, 111, 267].

В 1998 году этот метод борьбы с ТБ внедрен повсеместно, за исключением пенитенциарной системы. С 2003 года началось внедрение этой стратегии и в системе Государственной службы исполнения наказаний (ГСИН) [4, 5, 45, 105, 203, 277].

В результате внедрения этой стратегии улучшилось выявление ТБ среди населения. Пик заболеваемости ТБ был зарегистрирован в 2001 году: 127,3 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от ТБ в этом же году составлял 27,0 на 100 тыс. населения. Далее, начиная с 2002 года по 2017 годы, в стране отмечается ежегодное снижение основных эпидемиологических показателей по ТБ: заболеваемость ТБ снизилась до 90,2 и смертность от ТБ уменьшилась более, чем в 5 раз (5,0 на 100 тыс. населения) [27, 42, 103, 163, 268, 275].

Лечение больных ТБ проводились тремя курсами (категориями).

Первая категория назначалась впервые выявленным больным ТБ с положительными результатами исследования мазков и больным ТБ при отрицательных мазках мокроты при экстенсивном поражении лёгких. Лечение по 2-й категории получали больные с рецидивами ТБ, либо при повторных курсах лечения после перерыва или при неэффективности лечения по 1-й категории. Терапия по 3-й категории назначалась при ограниченных процессах без бактериовыделения [3, 6, 7, 107, 203, 247].

Анализ результатов реализации Национальной противотуберкулезной программы (НТП) в 2005–2010 годы показал, что при 100 % охвате впервые выявленных больных краткосрочными курсами контролируемой химиотерапии препаратами первого ряда эффективность лечения больных с бациллярными формами туберкулеза легких составила 82,3–84,6 %, однако не достигала целевых показателей НТП – 85 % и более [1, 8, 17, 247, 275]. Низкие показатели эффективности лечения (41,8–81,4 %) были получены среди больных туберкулезом, повторно взятых на лечение препаратами первого ряда [4, 30, 42, 49, 104, 111]. Недостаточная эффективность лечения больных ТБ с положительным результатом микроскопии наблюдается и среди больных пенитенциарной системы – 79,6 % в 2016 году. Отрывы от лечения в республике в 2015 году достигали до 15,6 % у больных, получавших лечение препаратами первого ряда [6, 42, 48, 105, 163, 277].

Целый ряд причин, такие, как социально-экономические, отсутствие стандартного, контролируемого лечения больных туберкулезом в прошлом, нарушения принципов непрерывного контролируемого лечения по стратегии DOTS (1995–2015 гг.), а также активная внутренняя и внешняя миграция населения привели к формированию резервуара резистентных форм туберкулеза среди населения [42, 48, 49, 103, 106, 163, 247, 277].

К социальным проблемам, способствующим прерыванию лечения, относятся отсутствие у внутренних мигрантов, больных туберкулезом регистрации, постоянного места жительства и работы, в связи с этим, отсутствие приписки к лечебным учреждениям и доступа к ним, а также некачественное и

недостаточное питание. Так, например, среди впервые выявленных больных ТБ г. Бишкек, 37 % пациентов не имеют постоянного места жительства и 55 % постоянной работы (2011–2016 гг.) [5, 27, 31, 42, 103, 106, 163].

В связи, с чем требовалось внедрение стратегии «DOTS PLUS» по всей территории Кыргызской Республики, так как указанный контингент лиц являлся одной из причин не достижения целей программы в КР.

До 2005 года в стране лечение больных ТБ с МЛУ проводилось препаратами первого и второго рядов (15–18 KmOfPtCsZE) согласно результатам ТЛЧ, но при отсутствии программного стандарта [1, 17, 104, 105, 107, 275].

В КР лечение больных ТБ с ЛУ проводится в течение 11 лет в соответствии с Национальной туберкулезной программой (НТП). За этот период зарегистрированы 6 744 больных МЛУ ТБ по стране, из них взяты на лечение препаратами второго ряда 6 123. Показатель успешности лечения пациентов МЛУ ТБ составляет 47–62,7 %, во многих случаях лечение прерывается, нередки летальные исходы [8, 107, 108, 163, 267, 269]. Удельный вес оторвавшихся от лечения больных в когортах составляет от 16 до 32 %. В настоящее время для снижения показателя «прерванное лечение» активно проводятся мероприятия по повышению приверженности больных к лечению: оказание социальной помощи, проведение информационно-образовательных программ [3, 27, 36, 42, 107, 203, 247].

Продолжается распространение ТБ, связанного с ВИЧ-инфекцией. За период по отчетным данным РО СПИД (2016 г.) с 2006 по 2016 годы отмечен рост числа случаев двойной инфекцией с 112 до 210 (ТБ/ВИЧ) [5, 27, 31, 36, 42, 156, отчетные данные РЦИ и Э НЦФ].

Анализ контингента умерших от ТБ больных показал, что из общего числа умерших 60–75 % составляли ранее лечившиеся от ТБ и состоящие на учете, 4,5 % – не состоящие на диспансерном учете – это лица БОМЖ, алкоголь – и наркозависимые, из мест лишения свободы, около 20–35 % составили больные с впервые выявленным туберкулезом, состоявшие на учете менее 1 года [2, 3, 7, 27, 36, 42, 106].

Значительно ухудшает положение по ТБ в республике ситуация, сложившаяся в системе государственного управления исполнения наказаний Министерства юстиции (ГУИН МЮ) КР, где показатели заболеваемости и смертности от ТБ в десятки раз превышают республиканский уровень [2, 3, 4, 7, 42]. Снижение показателя «успеха лечения» очень часто связано с переводом больных ТБ в гражданский сектор [1, 42, 104, 105, 106, 107]. После освобождения бывшие заключенные, больные ТБ, представляют угрозу населению, т.к. большая их часть не обращаются в противотуберкулёзные учреждения [3, 27, 42, 49, 104, 247, 277].

Одними из основных причин, влияющих на показатели заболеваемости и смертности от ТБ, на ухудшение его структуры, явились неблагоприятные социально-экономические факторы и миграционные процессы, в связи с этим отрывы от лечения достигали до 15,6 % у больных, получавших лечение препаратами первого ряда [6, 36, 42, 45, 163, 277]. По данным Нацстата КР (2017 г.) годы в ходе процесса как внешней, так и внутренней миграции населения в последние годы сохраняется тенденция выбывания трудоспособной части населения [27, 30, 36, 42, 103, отчетные данные РЦИ и Э НЦФ]. Так, в 2012–2016 годы на долю лиц трудоспособного возраста внешних мигрантов приходилось 84 %, внутренних мигрантов – 90 %. Каждое четвертое домохозяйство (26 %) имеет как минимум одного трудового мигранта. Удельный вес молодежи в возрасте 17–29 лет в обоих потоках миграции составлял 47 %. Треть мигрирующего населения являются социально уязвимыми, переезжающими в поисках работы. По экспертным оценкам, миграционный поток составляет примерно 50 тысяч человек в год. За пределами республики трудовую деятельность осуществляют от 650 до 750 тысяч граждан Кыргызской Республики. По данным Государственной службы миграции КР (2017 г.), в Республике Казахстан пребывают 113 тысяч граждан Кыргызстана, в Южной Корее – 15 тысяч, в Турции – 14 тысяч, в других странах дальнего зарубежья до 30 тысяч. Значительная часть мигрантов (свыше 95 %), осуществляющих трудовую деятельность за рубежом, работают на территории государств – членов

ЕАЭС. Наибольшее число кыргызстанцев пребывает в Российской Федерации. Согласно данным ФМС РФ, их количество к концу 2015 года составило 540 тыс. человек. Если, основным «центром притяжения» внешних мигрантов являются регионы России (77 %) и Казахстана (16,1 %), то для внутренних мигрантов – г. Бишкек (39,5 %), столица Кыргызской Республики [27, 30, 36, 42, 103].

Важными для мигрантов с наличием болезней остаются вопросы, связанные с охраной здоровья. Это часто туберкулез, ВИЧ/СПИД, сердечно-сосудистые заболевания, а также осложнения, связанные с беременностью и родами [2, 108, 110, 112, 156, 163].

Анализ, проведенный О. С. Гончаровой (2017 г.) показал, что за период 2012–2016 годы удельный вес новых случаев ТБ среди мигрантов составляет 21,8 % (6 202 больных ТБ) от всех 28 379 впервые выявленных случаев ТБ [27, 30, 36, 41, 42, 49].

При выявлении ТБ у мигрантов их депортируют из страны пребывания в Кыргызскую Республику. Больные начинают лечение на родине, затем при выписке из стационара с улучшением их состояния для продолжения лечения в амбулаторных условиях уезжают, возвращаются на прежнее место жительства, прерывая лечение [1, 5, 8, 27, 32, 36].

Численность граждан, официально зарегистрированных в качестве безработных, по данным Национального статистического комитета КР (2017 г.), в Кыргызстане составляет 56 тысяч 703 человека, или 2,3 % от экономически активного населения. Численность граждан, обратившихся в областные службы занятости на 1 октября 2017 года, составила 148,9 тыс. человек, что на 10 % больше уровня прошлого года [32, 36].

Одной из весомых причин, затрудняющих выявление и лечение ТБ в настоящее время, является сочетание туберкулезного процесса с другими заболеваниями. Сопутствующие заболевания утяжеляют течение ТБ и отрицательно влияют на эффективность его лечения. Одним из наиболее актуальных и серьезных является сочетание ТБ с сахарным диабетом (СД). Результаты научных исследований Г. К. Турдумамбетовой (2011) показали, что

у больных СД при ТБ легких отмечалась более выраженная симптоматика, распространенные процессы имели место в 1,5 раза больше, осложнения – в 2 раза чаще; нормализация клинических, микробиологических, рентгенологических показателей на фоне лечения у больных данной группы происходила более медленными темпами, удельный вес рецидивов туберкулезного процесса был почти в 6,5 раз чаще, летальных исходов – примерно в 2 раза больше по сравнению с больными впервые выявленным ТБ легких без сопутствующего СД, а успешно пролечены 77,7 % больных ТБ и сахарным диабетом против 91,8 % при отсутствии таковых [111]. В Кыргызской Республике наиболее часто встречаются такие заболевания как хронические обструктивные болезни легких, железодефицитные анемии, болезни ЖКТ, опорно-двигательного аппарата [2, 32, 36, 42, 103, 163].

Таким образом, несмотря на внедрение стратегии DOTS и снижение показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ среди населения, страна имеет высокий уровень ежегодно диагностируемых случаев МЛУ ТБ [41, 107]. Количество пациентов МЛУ ТБ неуклонно растет как в гражданском, так и в пенитенциарном секторе. Лечение больных ТБ с полирезистентностью в стране не проводилось длительное время (до 2015 года). Данный факт также послужил увеличению уровня МЛУ ТБ в Кыргызской Республике [1, 27, 45, 106, 110].

Особенно тревожит факт имеющейся тенденции распространения резистентных форм заболевания среди впервые выявленных больных [108]. По данным национальной референс-лаборатории (НРЛ) при НЦФ выявление первичной МЛУ с 1997 по 2015 год возросло с 8,8 % до 20,2 %, а приобретенной МЛУ – с 30,9 % до 63,2 %. В динамике наблюдается рост уровня первичной МЛУ до 31,4 % в 2015 году, но приобретенная – имеет тенденцию к снижению до 59,8 %. Охват лечением пациентов с МЛУ ТБ увеличился с 61,2 % в 2011 году до 92,6 % в 2017 году. Охват лечением пациентов МЛУ ТБ с резистентностью к рифампицину (РР) составляет 95,5 %, в 2017 году из 1407 диагностированных 1344 пациентам были назначены ПТП. Заболеваемость МЛУ ТБ в Кыргызской

Республике в 2017 году составила 17,6 на 100 000 населения, с ШЛУ – 1,9, а в целом – 19,5 [42, 105, 106, 107, 277].

Рост числа больных ТБ с ЛУ можно объяснить внедрением методов лабораторной диагностики, а именно, MGIT (2008 г.), Hain-test (2012 г.), автоматизированного теста Xpert-MTB/RIF (2011 г.) в организациях противотуберкулезной службы и первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), способствующих быстрому выявлению устойчивых случаев ТБ [42, 76, 104, 105, 106, 107, 203, 247, 268, 277].

1.5 Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Химиотерапия больных ТБ требует длительного применения ПТП, которые могут вызывать нарушение ферментных систем, обменных процессов и расстройство функционального состояния некоторых органов (печень, почки и др.) и систем, что обуславливает развитие тех или иных нежелательных побочных явлений (НПР) [20, 48, 49, 60, 61, 155, 186]. Нежелательные побочные реакции существенно ограничивают возможности лечения и снижают её эффективность [12, 15, 64, 110, 135, 137]. Каждый ПТП и его метаболиты могут вызвать развитие побочных эффектов, которые могут быть дозозависимыми, а также могут возникать в результате взаимодействия ПТП между собой [48, 49, 51, 52, 60, 155, 186].

Значительную группу НПР составляют осложнения токсического характера, обусловленные как самими химиопрепаратами, так и их метаболитами [60, 74, 100]. При этом, в основе НПР, как правило, проявляется органотропное действие ПТП и развиваются чаще у больных с сопутствующими туберкулёзу заболеваниями – хронический вирусный гепатит, нефрит, болезни ЖКТ, ССС, слуха, сахарный диабет [13, 59, 67, 110, 111, 112, 156, 184].

В процессе приёма ПТП – фторхинолонов, бедаквилина возможны

нарушения состава электролитов, особенно у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что требует наблюдения за больными, лабораторного контроля, консультации кардиолога. При снижении уровня калия необходимо определять также уровень магния и кальция [60, 95, 189, 204, 213, 247]. Нефротоксические реакции вызывают все аминогликозиды (AG), особенно Km, Am, полипептид Ст – реже, чем AG, поэтому при появлении ПР можно использовать полипептид в интермиттирующем режиме – 2–3 раза в неделю при тщательном контроле уровня креатинина [80, 99, 138, 186, 230, 282, 283]. Частота таких реакций составляет 5–25 %. Нефротоксичность аминогликозидов дозозависима [48, 49, 50, 75, 80, 110, 184]. Кроме этого, инъекционные препараты вызывают вестибулярные расстройства, а также снижение остроты слуха и даже наступление глухоты. Ст реже вызывает ототоксический эффект, особенно при интермиттирующем режиме 3 раза в неделю. Потеря слуха обычно бывает необратимой и составляет 3–14 % [48, 49, 128, 129, 156], теряется слух, как правило, на низких частотах [21, 81, 135, 141, 156].

Гепатотоксические реакции на ПТП развиваются у больных с нарушением функции желчевыделительной системы, с заболеваниями печени, что чаще всего требует комплексного лечения [20, 21, 59, 57, 75, 81]. Гепатотоксическое действие оказывает целый ряд препаратов – пиразинамид, этионамид, протионамид, ПАСК, бедаквилин, фторхинолоны, каждый из которых может вызывать развитие и других проявлений НПР. Так, пиразинамид вызывает артриты, напоминающие приступы подагры, связанные с задержкой мочевой кислоты [20, 52, 61, 76, 221, 255, 274].

Различного рода нейротоксические реакции могут возникать при приеме циклосерина (Cs), Fq (фторхинолонов) и Pto (протионамида), а также бедаквилина, фторхинолонов: изменение поведения, галлюцинации, спутанность мыслей и агрессия, в редких случаях возможен острый психоз, суицидальные попытки [61, 80, 95, 99, 188, 230, 231, 263]. Чаще проявления психоза обратимы после отмены препарата [80, 85, 88, 189, 274].

Клинические проявления гипотиреоза могут возникать при приеме Pto и Pas

(парааминосалициловая кислота) после нескольких месяцев лечения, и диагноз лекарственного гипотиреоза подтверждается при исследовании тиреотропного гормона. Тиамиды (Eto, Pto) часто вызывают диспепсические расстройства (металлический вкус во рту, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, жидкий стул, потеря массы тела), в ряде случаев развивается симптомокомплекс пеллагры (дерматит, диспепсический синдром, нарушения функции нервно-мышечного аппарата, а также деменция, могут наблюдаться нарушения деятельности ЦНС в виде бессонницы, депрессии [51, 52, 61, 72, 112, 135, 221, 255].

Диспепсические расстройства, может вызвать Pas, как и другие препараты, принимаемые внутрь, (понижение аппетита до полного отказа от приема пищи, горький вкус во рту), реже – развитие лекарственной язвы желудка, желудочные кровотечения. Из других побочных эффектов препарата следует отметить гепатотоксичность, гематологические изменения (гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз) [20, 50, 51, 52, 54, 75, 110, 137, 141, 155, 184, 186].

Тошнота, рвота и диарея – наиболее часто встречающиеся побочные эффекты Pto, PAS, Z. Хотя эти побочные эффекты не угрожают жизни больных, они требуют внимания для предупреждения, исключения возможности перерывов в лечении [20, 48, 59, 72, 75, 95, 153].

Fq – фторхинолоны могут быть причиной токсических поражений ЦНС (1–2 %), которые проявляются головной болью, головокружением, оглушенностью, нарушением сна, редкими судорогами. Кардиотоксичность характеризуется удлинением интервала Q–T на ЭКГ и возможным нарушением ритма [12, 72, 95, 96, 99, 135, 136, 185]. Нефротоксические реакции составляют 0,2–0,8 %, а при приеме офлоксацина (Ofx) – 1,3 %.

Необходимость использования одновременно нескольких ПТП приводит к трудности определения препарата, виновника развития побочного эффекта. В связи с этим является важным вопрос профилактики, предупреждения развития лекарственных осложнений, так как необоснованное исключение даже одного препарата из схемы лечения может привести к риску амплификации ЛУ МБТ и

неэффективности химиотерапии [12, 15, 21, 51, 72, 74, 155].

Следует также отметить, что диапазон возникновения ПР на ПТП колеблется от незначительных (головная боль) до выраженных реакций, создающих угрозу для жизни (гепатит, почечная недостаточность) [20, 50, 61, 79, 81, 99, 184, 186]. Ряд ПР встречается повсеместно у больных, получающих ПТП. Так, поверхностный гастрит, как правило, чаще приводит к временной (либо полной) отмене «виновного» препарата [81, 135, 155, 205, 247]. Другие, более серьезные реакции, такие как лекарственный гепатит, почечная недостаточность, тяжелые формы гастрита, нейротоксические – судорожный синдром, психозы, депрессия, суицидальные мысли и попытки, кардиотоксичные требуют отмены ПТП нередко на длительное время и проведения вспомогательной терапии для их купирования [20, 54, 57, 59, 91, 276].

В исследованиях J. J. Furin, C. D. Mitnick и др. (2000) в северной Лиме, Перу, частота возникновения побочных реакций на ПВР при индивидуализированной схеме лечения составила 50–54 % [153, 154]. А исследования латвийских ученых показали частоту ПР у 86 % пациентов, связанных с лечением, с медианой четырех эпизодов на одного пациента (межквартильный интервал (МКИ) – 0–28). Самые распространенные НПР были тошнота, рвота и боли в животе [135, 151]. Другие исследования в Намибии, показали, что доля больных ТБ с ЛУ, которые испытывали какие-либо побочные реакции, были у 89 % (51/57). Из этих 51 пациентов, 26 (51 %) испытали, по меньшей мере, одну ПР от умеренной до тяжелой. Медицинское вмешательство по купированию побочных реакций было проведено 57 % пациентам, а другие ПР были преходящими. Мероприятия включали снижение дозы лекарства или отмены предположительно «виновного» препарата у 29 %, купированы с помощью лекарств для купирования НПР – у 27 %, или полностью изменены режимы лечения ТБ с ЛУ у 18 %. В 39 % случаев НПР были стойкими и не купировались в течение трех или более месяцев, а в 29 % случаев ПР были неустранимыми [80, 110, 141, 155, 185, 186, 231].

В руководстве ВОЗ по менеджменту МЛУ ТБ за 2016 г. приведена частота

серьезных ПР на ПТП, данные основаны на результатах мета-анализа: на Z – 2,8 % (2,1–3,7 %), Е (этамбутол) – 0,5 (0,2–1,1 %), инъекционные препараты – 7,3 % (6,2–8,4 %), Of/Cfx – 2,8 % (1,9–4,1 %), другие Fq (Lfx, Mfx) – 1,2 % (0,6–2,4 %), Eth/Pth – 8,2 % (7,0–9,6 %), Cs – 4,5 % (3,6–5,5 %), PAS – 12,2 % (10,6–13,9 %) и Lzd (линезолид) – 14,7 % (10,0–20,6 %) [281].

В исследованиях Э. Левчане (Москва, 2003 г.) НПР наблюдались у 72,8 % больных. Наиболее часто встречалось нарушение функции ЖКТ (у $(44,9 \pm 3,1)$ % пациентов), нефротоксичность ($17,7 \pm 2,4$ %), нейротоксичность (ЦНС) ($13,8 \pm 2,1$ %) и ототоксичность ($12,9 \pm 2,1$ %). Большинство видов ПР возникали в течение первых 3-х месяцев лечения. В более поздние сроки развивались нарушения со стороны ЦНС и системы кроветворения [52].

Исследования, проведенные в Томске (2000 по 2002 гг.) среди 244 больных, выявили, что возраст, низкий индекс массы тела больных ТБ, как в гражданском, так и пенитенциарном секторе, низкая приверженность к лечению не ассоциировалась с возникновением ПР. Возникновение большинства ПР отмечалось в течение первых восьми месяцев лечения. Показатели возникновения ПР и отмены препаратов в результате развития ПР не имели статистически значимого различия при сравнении приверженных и не приверженных к лечению больных. Несмотря на опасения того, что (сложные) серьезные НПР трудно поддаются лечению и приводят к отрывам и неудачам в лечении, данное предположение в ходе проведения исследования не подтвердилось [72, 75, 136].

Сроки возникновения побочных эффектов разные, но наиболее часто они возникают в период фазы интенсивной терапии [12, 15, 20, 21, 22, 72, 79, 99, 136]. К ранним проявлениям относятся побочные эффекты, возникающие до 3 месяцев лечения: тошнота, рвота, диарея, чувство тревоги, бессонница, утомляемость, головокружение, головная боль и аллергические проявления [61, 64, 72, 156, 230, 231, 254]. В сроки от 3 до 12 месяцев лечения чаще возникают почечная недостаточность, периферическая нейропатия, артриты, артриты, психозы, депрессия, изменение поведения, судороги, нарушение слуха, электролитные нарушения, кожные реакции и гипотиреоз [54, 186, 204, 213, 221, 230, 231].

Результаты проведенных исследований Н. В. Золотовой (2017 г.) и других показало, что у пациентов, лечение которых осложнялось НПР, до начала химиотерапии диагностировали наличие более выраженных невротических и ипохондрических личностных характеристик, форм деструктивного реагирования, а также более высокий уровень эмоциональной напряженности и фruстрированности, что способствует дисрегуляции адаптационных систем организма. В результате исследования продемонстрирована необходимость учета психологических аспектов в изучении проблемы переносимости противотуберкулезной химиотерапии [81].

Первоначальное обследование необходимо для уточнения исходного состояния пациентов и по возможности идентификации тех из них, кто подвержен повышенному риску развития лекарственных осложнений или неблагоприятного исхода [80, 128, 129, 258]. Мониторинг процесса химиотерапии и устранение ПР должны быть более интенсивными у пациентов с ранее существовавшими или вновь идентифицированными при обследовании предпосылками к плохой переносимости препаратов [48, 49, 72, 74, 75, 80, 102]. К их числу относятся: сахарный диабет, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания печени, болезни щитовидной железы, психические заболевания, алкогольная или наркотическая зависимость, ВИЧ-инфекция, беременность, лактация и др. [54, 77, 186, 235, 236].

Своевременный и интенсивный мониторинг и устранение побочных эффектов ПВР являются непременными компонентами программ борьбы ТБ с ЛУ [184, 185, 186, 231, 234, 247]. Неполноценное ведение больных с побочными эффектами по данным многих авторов повышает риск прекращения лечения или его нерегулярного проведения, что способно стать причиной смерти [205, 208, 240, 242, 280]. Купирование НПР – чрезвычайно важный компонент лечения больных ТБ с МЛУ [204, 213, 230, 231, 235, 265].

1.6 Методы диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

Выявление и успешное лечение больных ТБ – неотъемлемое условие для достижения эпидемиологического благополучия по данному заболеванию [59, 91, 234, 241, 264].

У большинства больных ТБ можно достичь излечения, несмотря на наличие ЛУ микобактерий туберкулеза, сопутствующих заболеваний и развития побочных эффектов на прием ПТП [21, 97, 115, 130, 131]. При этом рекомендуется начинать соответствующее лечение туберкулеза как можно раньше [28, 114, 261]. Своевременно выявленные больные с МБТ, чувствительными к основным ПТП, практически всегда излекиваются от ТБ [239, 274].

Выявление больных с множественной лекарственной устойчивостью может основываться на разных методиках. Тестирование на питательных средах лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам остается ключевым фактором выбора стратегии лечения. Схема химиотерапии основывается на результатах теста лекарственной чувствительности [14, 23, 45, 54, 134].

Повышение эффективности лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ, возможно за счет использования ускоренных методов обнаружения лекарственной устойчивости МБТ, что позволяет своевременно изменять режим химиотерапии, отменив препараты, к которым выявлена устойчивость МБТ, и назначить противотуберкулезные средства, к которым чувствительность сохранена [155, 165, 168, 169, 176].

Исследование лекарственной устойчивости МБТ непрямым методом осуществляют после получения культуры МБТ, выделенных от больного, что требует от 30 до 45 суток. Коррекция химиотерапии в таком случае носит отсроченный характер и проводится, как правило, уже на конечном этапе интенсивной фазы химиотерапии [28, 177, 178, 193, 199, 203].

Лекарственную устойчивость МБТ в настоящее время определяют методом

абсолютных концентраций, который основан на добавлении в плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена стандартных концентраций противотуберкулезных препаратов [114, 134, 155, 165, 261].

Применение прямого метода определения лекарственной устойчивости МБТ возможно при массивном бактериовыделении и осуществляется путем посева исследуемого материала на питательные среды, содержащие противотуберкулезные препараты, без предварительного выделения культуры МБТ. Результаты его учитываются на 21–28-й день, что позволяет раньше провести коррекцию химиотерапии.

Для ускоренного тестирования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза (ТЛЧ МБТ) к ПТП основного и резервного рядов микробиологическими методами исследования, в соответствии с которым ЛЧ МБТ к ПТП резервного ряда рекомендуется определять модифицированным нитратредуктазным методом Грисса с использованием в качестве микобактериальной суспензии культуры, выращенной на автоматизированной системе «Вастес MGIT 960» [14, 203, 214, 238, 246]. Применение предлагаемой методики тестирования позволяет сократить время получения результатов ЛЧ МБТ к ПТП резервного ряда до 16–28 сут с момента поступления в лабораторию диагностического материала. Сравнение результатов изучения ЛЧ МБТ к ПТ резервного ряда с использованием традиционного метода абсолютных концентраций, стандартного нитратредуктазного метода и предлагаемой методики с культурой МБТ, выращенной на «Вастес MGIT 960», не выявило достоверных различий между указанными методами по чувствительности, специфичности и эффективности [261, 277, 279, 285].

Тест-системы Хайн-теста (Hain Lifescience) для молекулярно-генетической диагностики микобактерий, основаны на уникальной DNA•Strip® технологии (гибридизация с ДНК-зондами (MLPA) (ВОЗ). Преимущества данного метода заключается в быстроте – результаты теста можно получить через 2 суток [21, 97, 115, 130, 131].

Использование экспресс-теста Xpert MTB/RIF® широко распространяется,

начиная с 2010 года, когда ВОЗ впервые рекомендовала его применение. При помощи теста одновременно выявляются туберкулез и устойчивость к рифампицину – наиболее важному ПТП. Результат может быть получен в течение двух часов. В настоящее время этот тест рекомендуется ВОЗ в качестве первоначального диагностического теста для обследования пациентов с признаками и симптомами туберкулеза. Тест используется более чем в 100 странах. В 2016 году во всем мире было закуплено 6,9 миллиона картриджей для его проведения [177, 178, 184, 186, 187]. Достоинством автоматизированного экспресс-метода Xpert/Rif является скорость, быстрота получения результата исследования – 2 часа, при этом его результаты почти полностью совпадают ($p > 0,05$) с результатами уже апробированными других долгосрочных (28–42 дней) фенотипических тестов.

Выводы из исследований многоцентровой реализации, которые включали случаи ТБ из таких эндемичных стран, как Южная Африка, Перу, Индия, Азербайджан, Уганда и Республика Филиппины продемонстрировали отличную производительность анализа Xpert-MTB/Rif [134, 155, 165, 169, 176, 285]. О точности Xpert-MTB/Rif также сообщается в обзоре Cochrane, с рекомендацией его использования в качестве чувствительного и специфического метода для обследования пациентов с предположительным диагнозом ТБ, МЛУ ТБ или ВИЧ-ассоциированным ТБ [140].

По данным Марлоу Е. М. и соавторов Xpert-MTB/Rif и LPA продемонстрировали высокое совпадение обнаружения МБТ – в 93,9 % ($p < 0,001$, 95 % ДИ 58,0–124,8).

Особенно сложно диагностировать туберкулез у детей, и единственным широкодоступным тестом, помогающим обнаруживать у них болезнь, пока что является Xpert MTB/RIF [177, 178, 184, 186, 214, 215].

Российские исследователи (И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, А. Э. Эргешов и др., 2012 г.) установили, что раннее назначение химиотерапии из 5 ПТП резервного ряда больным с впервые выявленным МЛУ ТБ позволяет добиться высокоэффективных результатов лечения в течение первых 6 мес.:

прекращение бактериовыделения у 97,7 % и заживление полостей распада у 82,7 % больных. В то же время запоздалая диагностика МБТ с МЛУ и позднее назначение адекватного режима терапии спустя 2–3 мес. от начала лечения приводят к замедлению темпов абациллирования мокроты (62,2 %) и процессов инволюции воспалительно-деструктивных изменений в легких (57,8 %) в эти же сроки ($p < 0,05$) [118].

Резюме. Все вышеизложенное явилось основанием для более углубленного изучения проблемы МЛУ ТБ в стране с целью оценки существующего положения и поиска решений. Главными задачами было изучение распространенности комбинированных штаммов МБТ, спектра, первичной и вторичной МЛУ ТБ, результатов внедрения Xpert-MTB/Rif, особенности клинического течения ТБ с МЛУ, а также поиск различных факторов влияющие на исходы лечения. Все это являлось важной составляющей, как для оценки эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий, так и для разработки рекомендаций по проведению дополнительных путей повышения эффективности химиотерапии больных ТБ с МЛУ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач выполнено ретроспективное-проспективное когортное, случай-контроль исследование, объектом которого явились учетно-отчетные формы по ТБ с лекарственной устойчивостью, утвержденные 2014 году Министерством здравоохранения Кыргызской Республики ТБ 06 (результаты ТЛЧ к препаратам первого и второго рядов), ТБ 09у (результаты лечения), медицинская карта пациентов ТБ 01у (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Программа исследования

Задача № 1 решена с использованием данных отчетной формы ТБ 06/таблица 3: «Результаты тестирования лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда» за 2016 год на основании когортного ретроспективного исследования. Результаты получены из республиканского центра информатики и эпидемиологии (РЦИиЭ) Национального центра фтизиатрии (НЦФ) Кыргызской Республики (КР) (см. рисунок 2.1).

Тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя ТБ проводились в Национальной референс-лаборатории при НЦФ, бактериологических лабораторий г. Бишкек и г. Ош, проводившие ТЛЧ по регионам за 2016 год. Частота штаммов туберкулеза с разной степенью лекарственной устойчивости среди различных контингентов ТБ легких была проанализирована на основе когортного ретроспективного исследования у 2 642 (41,4 %) больных, которые имели результат ТЛЧ среди 6 377 больных, зарегистрированных в 2016 году (таблица 3.1.1 и рисунок 2.2).

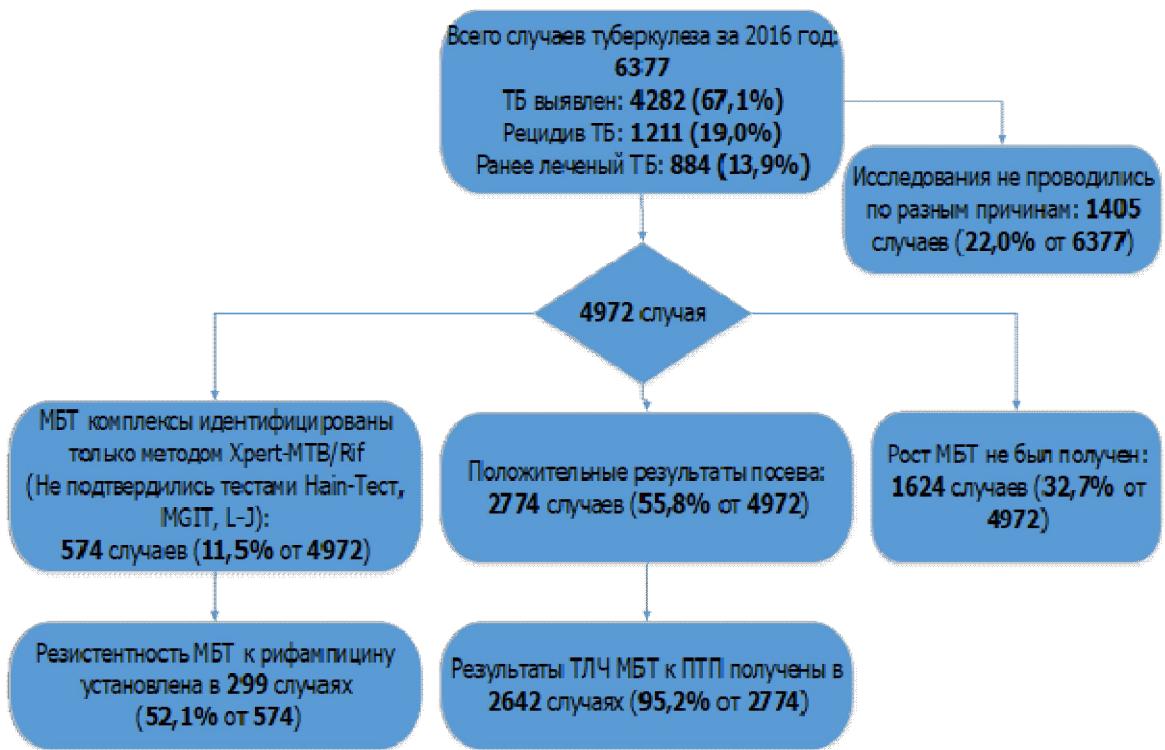


Рисунок 2.2 – Формирование выборок случаев туберкулеза в Кыргызской Республике за 2016 год, анализируемая в исследовании

В соответствии приложению 7 приказа № 670 Министерства здравоохранения КР случаи туберкулеза в каждом регионе республики случаи заболевания туберкулезом распределены на три типа следующим образом:

1) *новый случай*. Больной ТБ, который никогда ранее не получал противотуберкулезные препараты или получал их не более одного месяца;

2) *рецидив*. Больной ТБ, у которого выявлен ТБ с бактериовыделением, который получал ранее лечение и считался излеченным или успешно завершившим лечение;

3) *ранее леченый (повторное лечение)*. Больной ТБ, который получал лечение противотуберкулезными препаратами один или больше месяцев в прошлом. Далее они классифицируются на основании результатов последнего по времени курса лечения:

а) *неэффективное лечение*. Впервые выявленный больной ТБ, у которого результаты бактериоскопии мазка мокроты остаются положительными на 5 месяце лечения или более после начала лечения;

б) *потерян для последующего наблюдения (перерыв лечения)*. Больной ТБ, у которого выявлен ТБ с бактериовыделением, и который прервал лечение более двух месяцев;

в) *другой ранее леченый больной*. Больной ТБ, который получал ранее лечение, но результат последнего курса лечения не известен или не задокументирован.

Ниже приводится регистрация случаев МЛУ ТБ по типам больных:

1) новый случай МЛУ ТБ – больной МЛУ ТБ, который никогда не получал лечения по поводу ТБ, или получал противотуберкулезные препараты в течение не более 4-х недель;

2) рецидив – больной МЛУ ТБ, который выздоровел после полного курса химиотерапии, и у которого снова возобновилось бактериовыделение;

3) лечение после перерыва (ЛПП) – больной МЛУ ТБ, который прервал лечение не менее чем на 2 месяца и затем вновь обратился в медицинское учреждение для продолжения лечения;

4) неудача во время первого курса лечения (1-й категории) – больной МЛУ ТБ, у которого во время лечения первого эпизода ТБ, результаты исследований мокроты остались, или вновь стали положительными через 5 месяцев или позже после начала химиотерапии;

5) неудача во время повторного лечения (2-й категории) – больной МЛУ ТБ, у которого во время лечения повторным курсом, результаты исследований мокроты остались, или вновь стали положительными через 5 месяцев или позже после начала химиотерапии;

6) другие – все случаи МЛУ ТБ, за исключением перечисленных случаев (например, предыдущее лечение неизвестно).

Регистрация больных МЛУ ТБ в зависимости от ранее проведенного режима лечения в соответствии рекомендациям ВОЗ:

1) новый случай МЛУ ТБ – Больной МЛУ ТБ, который никогда не получал лечения по поводу ТБ, или получал противотуберкулезные препараты в течение не более 4 недель;

2) случай МЛУ ТБ, ранее леченный только препаратами первого ряда, это пациент, который ранее получал противотуберкулезное лечение только препаратами первого ряда;

3) случай МЛУ ТБ, ранее леченный препаратами первого и второго рядов, это пациент, который ранее получал противотуберкулезное лечение препаратами первого и второго рядов.

Необходимо отметить, что для статистической обработки составлена таблица (см. таблицу 3.1.1), включающая информацию о регионах, включая ГСИН и случаях туберкулеза среди контингентов. В каждой строке таблицы указывается регион, где был зарегистрирован случай туберкулеза и отмечается, к какому из перечисленных типов ТБ он относится. По столбцам представлена следующая информация: всего случаев легочного ТБ, доля случаев, когда удалось получить посев культуры, доля случаев, когда удалось получить посев культуры (столбцы 2, 3 и 4) и результаты теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)

(столбец 5). В свою очередь, последняя графа разделяется на несколько подграф согласно результатам ТЛЧ (столбцы 6, 7.1, 7.2, 7.3 и 7.4).

В связи с поставленной задачей анализировались только те случаи туберкулеза, у которых были определены тесты лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго рядов, что отражены в нескольких столбцах таблицы (см. таблицу 3.1.1):

- 1) случаи ТБ с сохраненной чувствительностью к препаратам;
- 2) с монорезистентностью;
- 3) с полирезистентностью – к ES;
- 4) с полирезистентностью – к H, но не к R;
- 5) с рифампицин-устойчивостью;
- 6) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ);
- 7) с широкой множественной лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Все случаи с полирезистентностью (к ES и к H, но не к R) были объединены в один столбец.

В результате была создана таблица из 6 столбцов и 30 строк.

В настоящей работе статистические расчеты и построение графиков проводились с помощью языка программирования R, версия 3.4.4 и среды анализа данных RStudio, версия 1.1.442.

Значения в ячейках таблицы преобразованы по формуле:

$$a_{ij} = \sqrt{\frac{x_{ij}}{\sum_{j=1}^m x_{ij}}},$$

где x_{ij} – исходное значение в ячейке таблицы,

i – номер строки,

j – номер столбца, m – число столбцов в таблице,

a_{ij} – преобразованное значение,

$\sum_{j=1}^m x_{ij}$ – суммарное число всех случаев, записанных в i -ую строку таблицы [161, 194].

Преобразование проводилось вначале с целью осуществления перехода от числа случаев определенного типа (впервые выявленные, рецидивы, ранее леченные больные) и лекарственной чувствительности возбудителя ТБ в отдельно взятом регионе к относительным частотам возникновения таких случаев, расчет которых производился по отношению к маргинальной абсолютной частоте по строке. Затем из полученных относительных частот извлекался корень. Операция внесения под квадратный корень необходима по двум причинам. Во-первых, она требуется для приближения имеющейся формы распределения данных к форме нормального распределения. Во-вторых, такое преобразование при дальнейшем разведочном анализе позволит лучше учитывать редко регистрируемые случаи туберкулеза с особыми характеристиками (например, рецидивы туберкулеза с ШЛУ).

Для разведочного анализа преобразованных величин использовался метод главных компонент. Его применение полезно в том случае, когда требуется сопоставить объекты, которые описываются несколькими или даже множеством коррелирующих либо не коррелирующих между собой признаков и упростить интерпретацию данных, представленных в многомерной выборке.

Выборки из n объектов, каждый из которых характеризовался p переменными, представлены в виде облака точек в p -мерном пространстве. Выделение первой главной компоненты описывался как ориентация новой координатной оси вдоль направления наибольшего разброса данных, т. е. наибольшей вытянутости облака. Эта же выборка представлена в виде таблицы, где переменным соответствуют столбцы, а наблюдениям – строки. Если x_1, x_2, \dots, x_p – это значения исследуемых переменных, подвергнутых нормализации, то первая главная компонента Z_1 является их линейной комбинацией.

$$Z_1 = w_{11} \times x_1 + w_{12} \times x_2 + \dots + w_{1p} \times x_p$$

Нормализованные переменные – это исходные переменные, преобразованные таким способом, что разброс их средних и дисперсий сводится к минимуму. Сумма квадратов коэффициентов $w_{11}, w_{12}, \dots w_{1p}$ равна единице. Совместно эти коэффициенты определяют расположение первой главной компоненты по направлению, вдоль которого отмечается наибольший разброс данных. Это направление представимо в виде линии в p -мерном пространстве, наиболее близкой ко всем p наблюдениям. Мерой близости в этом случае является сумма квадратов евклидовых расстояний. Другими словами, первая главная компонента максимизирует дисперсию проецированных на нее точек с координатами $x_1, x_2, \dots x_p$.

В случае, когда отклонения точек от первой главной компоненты достаточно малы, допустимо сказать, что они являются шумом и не несут существенную информацию. Тогда все изначальные данные описываются одним агрегированным показателем. Однако, если расстояния от точек до первой главной компоненты достаточно велики, тогда возникает необходимость выделения второй главной компоненты Z_2 , которая также является комбинацией нормализованных переменных и захватывает оставшийся разброс данных.

$$Z_2 = w_{21} \times x_1 + w_{22} \times x_2 + \dots + w_{2p} \times x_p$$

Если представлять Z_1 и Z_2 в виде линий, задающих направление, то они будут перпендикулярны друг другу. В зависимости от поставленной задачи выбраны, главные компоненты, которые необходимы для рассмотрения. Выделение главных компонент предполагает переход к новой системе координат $Z_1, Z_2, \dots Z_p$ в исходном пространстве признаков $x_1, x_2, \dots x_p$. Вкратце, процесс выделения описывается так:

- 1) ищется центр облака данных и туда переносится новое начало координат;
- 2) выбирается направление максимального изменения данных и проводится прямая линия регрессии, которая и является первой компонентой;

3) выбирается направление, перпендикулярное к первому, через новое начало координат проводится вторая компонента, описывающая остаточное изменение данных;

4) процесс повторяется, пока оставшаяся информация не будет оценена как шум. Число полученных главных компонент не превышает число признаков.

Для всех главных компонент выполняются следующие условия:

- 1) $\sum_{j=1}^p w_{rj}^2 = 1$;
- 2) $\sum_{j=1}^p w_{rj} \times w_{qj} = 0$,

где r и q – индексы произвольно взятых главных компонент;

3) если переменные x_1, x_2, \dots, x_p подвергнуты нормализации, то коэффициенты корреляции главных компонент равны или близки к нулю (в зависимости от примененного метода нормализации).

Коэффициенты $w_{q1}, w_{q2}, \dots, w_{qp}$ называют нагрузками переменных, а весь набор коэффициентов, записанный для q -й компоненты, называется собственным вектором.

Каждой компоненте сопоставляется ее собственная величина, которая характеризует меру разброса, отразившейся на главную компоненту. Собственная величина линейно связана с долей дисперсии, приходящейся на главную компоненту. В свою очередь, сумма всех долей дисперсии равна 100 %. Если после обработки данных МГК получается 2-3 оси с относительно большими собственными величинами, охватывающими в сумме более 50 % общей дисперсии, при том у остальных осей значения собственных величин малы, то преобразование данных считается информативным. В таком случае, можно весьма удобно и наглядно представить субъекты в виде точек на двумерном или трехмерном графике либо на нескольких двумерных графиках. Чем ближе точки располагаются друг к другу, тем больше сходства между субъектами, которые им сопоставлены.

Дисперсии исследуемых количественных признаков должны быть близкими друг к другу или вовсе одинаковыми, иначе многих статистических алгоритмов

будет слабо учитываться влияние показателей с малым разбросом, что чревато не соответствующими действительности выводами из исследования. Преобразованные значения в ячейках таблицы 3.1.1 представляют собой квадратные корни относительных частот, следовательно, они могут принимать значения только в диапазоне от 0 до 1. Далее, недопустимо пренебрегать первым пунктом в процессе выделения главных компонент. Благодаря проведенному выше преобразованию (внесению частот под корень), можно утверждать, что анализируемые показатели распределены по нормальному закону или их распределение близко к таковому. Если облако данных распределено по многомерному нормальному закону, то его центром будет точка с координатами, которые тождественны средним от каждого показателя.

После проведения еще одного преобразования

$$b_{ij} = a_{ij} - \bar{a}_j$$

центр облака данных, состоящего из значений b_{ij} , будет располагаться в начале координат. То есть, начала старой системы координат и новой, полученной при реализации МГК, будут совпадать. В приведенной формуле: a_{ij} – значение корня частоты, расположенное в ячейке на i -й строке, в j -м столбце; \bar{a}_j – среднее арифметическое по j -му столбу; b_{ij} – конечное преобразованное значение.

Таким образом, МГК использовался для анализа таблицы, состоящей из значений b_{ij} .

Интерпретация значений компоненты проводилась на основе значений нагрузок переменных, кроме того, рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена между значениями компоненты и исходными частотами случаев туберкулеза, представленными в таблице по строкам.

В работе собраны данные о долях случаев ШЛУ ТБ среди случаев с рецидивами туберкулеза и ранее леченых больных по всем регионам Кыргызской Республики.

Сравнивались:

- частота ШЛУ ТБ среди случаев рецидива туберкулеза за 2016-й год против таковой среди случаев РЛ ТБ за 2016-й год (тестом Манн – Уитни);
- частота ШЛУ ТБ среди случаев рецидива туберкулеза за 2017-й год против таковой среди случаев РЛ ТБ за 2017-й год (тестом Манн – Уитни);
- частота ШЛУ ТБ среди случаев рецидива туберкулеза за 2016-й год против таковой среди случаев рецидива туберкулеза за 2017-й год (тестом Вилкоксона);
- частота ШЛУ ТБ среди случаев РЛ ТБ за 2016-й год против таковой среди случаев РЛ ТБ за 2017-й год (тестом Вилкоксона).

Для того чтобы избежать ошибок перепредсказания, значения р-величин в полученном наборе таковых корректировались с помощью метода Холма.

В настоящей работе статистические расчеты и построение графиков проводились с помощью языка программирования R, версия 3.4.4 и среды анализа данных RStudio, версия 1.1.442.

В 2017 году были зарегистрированы 6 031 больных ТБ легких, среди которых 4 132 (68,5 %) были впервые выявленными (новыми случаями туберкулеза), 961 (15,9 %) – с рецидивами и 938 (15,5 %) – ранее леченными.

Проведен анализ ситуации по всем штаммам в сравнении данных двух лет – 2016 года и 2017 года.

Для решения задачи № 2 «Результаты реализации внедрения Xpert-MTB/Rif» и получения необходимой информации об эффективности теста и программных оперативных последствий в Кыргызстане, был разработан ретроспективный протокол исследования и утвержден комитетом по биоэтике Министерства здравоохранения в Кыргызстане. Исследование было освобождено от информированного согласия, поскольку анализ Xpert был использован в качестве рутинной клинической практики. Данные для исследования были получены из 8 областных лабораторий, а также из 2 референс лабораторий Национального центра фтизиатрии (НЦФ) и Ошского областного центра борьбы с туберкулезом. В качестве эталонных стандартов использовались традиционные посевы и

тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Приемлемым эталонным стандартом считался посев с использованием плотных сред (LJ) или жидких сред промышленного производства (MGIT Bactec 960), рекомендованных ВОЗ. В качестве эталонных методов ТЛЧ для выявления устойчивости к рифампицину использовались методы, рекомендованные ВОЗ, которые включали в себя метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA).

«Ложноотрицательными» считали результаты с высокой вероятностью клинического диагноза туберкулёз, назначаются лечение, даже если получен отрицательный результат при помощи Xpert MTB/RIF [176].

«Ложноположительным» отнесли результаты с высокой вероятностью отсутствия клинического диагноза туберкулёз, даже если получен положительный результат при помощи Xpert MTB/RIF и не назначается противотуберкулезное лечение (т.е. лица, у которых неверно диагностирован диагноз туберкулез) [176].

Ретроспективный анализ включал результаты исследований образцов мокроты больных с ТБ легких, были представлены в период с июля 2012 по декабрь 2014 годы. В общей сложности на наличие МБТ в мокроте всеми методами ТЛЧ (Xpert, LPA, MGIT и LJ) проанализированы результаты исследований от 5 612 пациентов.

Результаты ТЛЧ на рифампицин проанализированы у 2 330 пациентов, прошедших в дополнение к результатам Xpert методами генотип MTBDRplus анализом (LPA или Хайн-тест), фенотипическими ТЛЧ к препаратам в твердой Левенштейна – Йенсена (LJ) и жидкой (MGIT) средах. ТЛЧ для препаратов первого и второго ряда были проведены в национальных референс лабораториях страны, которые участвуют в сети ВОЗ по обеспечению качества, предоставляемых супранациональными лабораториями (СНЛ) в Борстель и Гаутинг в Германии.

Исследуемая популяция: исследование включало результаты обследований пациентов в возрасте старше 18 лет, которые прошли диагностический алгоритм ТБ, утвержденный Национальной программой по борьбе с туберкулезом (НТП) с июля 2012 года по декабрь 2014 года.

По данным клинического протокола Национальной противотуберкулезной программы (НТП) по ТБ к тестированию по Xpert направлялись следующие пациенты:

- пациенты с кашлем более двух недель, с лихорадкой, ночными потами и потерей массы тела; n = 1 158;
- пациенты, туберкулезом, имеющие положительные результаты микроскопии на кислотоустойчивой микобактерии (КУМ); n = 1 407;
- пациенты, имеющие отрицательные результаты микроскопии на КУМ, но с подозрительными на туберкулез признаками на рентгенограмме легких; n = 1 579;
- пациенты, с повторно леченными случаями ТБ; n = 413;
- лица, имеющие контакт с пациентами ТБ или МЛУ ТБ; n = 306;
- пациенты с тяжелыми клиническими состояниями с наличием симптомов интоксикации; n = 233;
- лица, ВИЧ-инфицированные или с неизвестным ВИЧ-статусом, но в состоянии высокого риска; n = 207;
- мигранты и заключенные; n = 309.

Затем исследования были продолжены. На разработку взят следующий материал за 2015, 2016 и 2017 годы. Были проанализированы сроки начала лечения ПВР больными ТБ при обнаружении у них рифампицино-устойчивых МБТ.

Особенности клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений туберкулеза с МЛУ возбудителя (задача № 3) проанализированы на материалах историй болезни, госпитализированных в стационары НЦФ 484 пациентов ТБ, получавшие стационарное лечение в 2016–2017 годы. Дизайн исследования – случай-контроль.

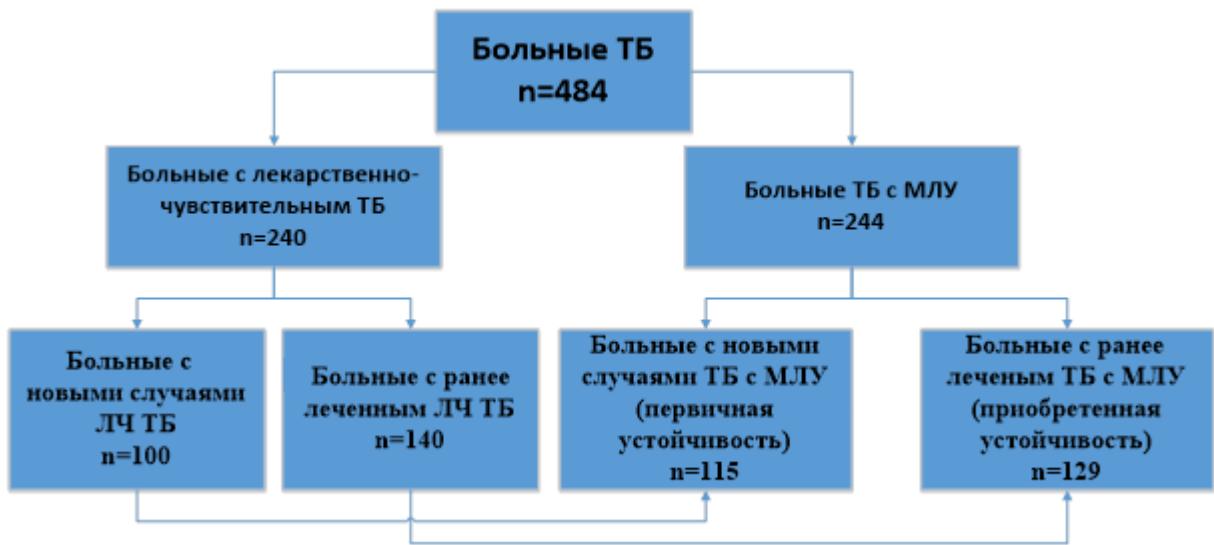


Рисунок 2.3 – Схема проведения сравнительных исследований по задаче 2

Для решения данной задачи был проведен сравнительный анализ МЛУ ТБ в зависимости от видов лекарственной устойчивости на материалах 244 пациентов МЛУ ТБ (основная группа – ОГ), группу контроля (КГ) составили 240 больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью (ТБ с ЛЧ) микобактерий к препаратам первого ряда (ППР), которые были между собой разделены на 2 составные части (рисунок 2.3):

В основную группу ОГ-1 – отнесены 115 больных, с впервые выявлением ТБ (новыми случаями – НС), но наличием МЛУ возбудителя ТБ к ПТП;

Группу ОГ-2 составили 129 больных ранее леченых (РЛ), но с МЛУ.

В контрольную группу КГ-1 – вошли 100 пациентов с впервые выявлением ТБ (новыми случаями ТБ) и сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП первого ряда.

Группу КГ-2 составили 140 пациентов ТБ ранее леченными с сохраненной ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда.

В основной группе среди больных пациентов мужского пола было 163 человека (66,8 %), женского пола – 81 (33,2 %). В контрольной группе было 139 пациентов мужского пола (57,9 %) и 101 пациент (42,1 %) женского пола, $p = 0,054$.

Среди больных МЛУ ТБ возрастной состав больных колебался от 18 до 60 лет и старше, средний возраст – $(30 \pm 15,1)$ лет. В возрастной группе МЛУ ТБ преобладали лица молодого возраста, составляющие 69,1 % от общего числа (с 18 до 29 лет – 35,1 % и с 30 до 39 лет – 34,0 %). Таковых среди больных ТБ с сохраненной чувствительностью было 67,3 % (53,6 % и 13,7 % соответственно возрастам), статистически значимой разницы в группах по половозрастному составу не выявлено ($p > 0,05$).

Возрастной состав у больных ТБ с ЛЧ возбудителя с НС был равен в среднем – $(29,0 \pm 16,0)$ лет, а в группе НС с МЛУ – $(28,0 \pm 14,5)$ лет, при этом статистического различия между сравниваемыми группами не выявлено ($p = 0,167$). У ранее леченых больных ТБ с ЛЧ среднее значение возраста было равно $(38,7 \pm 17,2)$ лет, а в группе РЛ МЛУ ТБ – $(36,4 \pm 14,5)$ лет, при этом между ними различия нет ($p = 0,981$).

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки больных ТБ «ограниченными процессами» считали поражение с распространностью не более 1–2 сегментов легочной ткани (либо площадь поражения легочной ткани на обзорной рентгенограмме в прямой проекции занимает не $>10\text{см}^2$), распространенными соответственно, протяженность патологического процесса 3 сегмента легочной ткани и более, либо 10 см^2 на рентгенограмме в прямой проекции [2, 4].

Полости распада обнаружены в целом у 92,4 % бациллярных больных туберкулезом. Деструкции определялись с одинаковой частотой, как у лиц с устойчивостью МБТ к ПТП, в том числе первичного и вторичного генеза, так и с сохраненной чувствительностью возбудителя к препаратам.

Величина каверны варьировала от нескольких миллиметров до 10–20 см и более. Малыми считали каверны диаметрами до 2 см, средними – $> 2–4$ см, гигантскими – $> 4–6$ см, множественными – в количестве 3 и более [2, 4].

Перед началом лечения у больных ТБ легких мокрота исследована трехкратно на МБТ методом прямой бактериоскопии и методом посева. Статус по мазку на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) оценивался путем

окрашивания по Цилю – Нельсену. Массивность бактериовыделения была распределена следующим образом: 3+ , 2+ – обильное, 1+ – умеренное и до 10 на 100 п/зрения – скучное (приложение 25 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013г.).

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью подтверждался у больных ТБ легких результатами культуральных исследований мокроты. Посевы для выделения чистой культуры и проведения ТЛЧ проводились на плотной среде Левенштейна – Йенсена (время диагностики – 2–3 мес.) и жидкой среде Миддлброка – на автоматизированной системе Bactec-MGIT-960 (время диагностики 2–3 недели). Изолят *M. tuberculosis* определялся как МЛУ, если при исследовании *in vitro* выявлялась устойчивость возбудителя, по меньшей мере, к Н и R.

Критериями эффективности терапии явились исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации, прекращение кашля и выделения мокроты, исчезновение влажных хрипов и восстановление везикулярного дыхания, нормализация показателей периферической крови.

Основными критериями оценки результатов химиотерапии МЛУ ТБ явились частота абациллирования мокроты и закрытия каверн. Критериями прекращения бактериовыделения служили отрицательные результаты исследования мокроты, полученные двумя посевами, выполненными ежемесячно в процессе лечения.

В группу больных с зажившими полостями распада отнесли тех пациентов, у которых при использовании многопроекционной рентгенографии и томографических исследований органов грудной клетки, проводимых ежеквартально в течение инъекционной фазы лечения, далее с 6-ти месячным интервалом установлено заживление деструктивных изменений в легких.

Для того, чтобы получить индивидуальные данные пациентов и получения результатов лабораторных исследований и лекарственной устойчивости, даты начала лечения были использованы данные электронной базы со схемами лечения ТБ и лабораторных регистров.

Результаты лечения больных МЛУ ТБ МБТ определялись через 24–36 месяцев

лечения (приложение 20 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013г.):

- как эффективный курс химиотерапии, подтвержденный конверсией микроскопии и посева мокроты и положительной клинико-рентгенологической динамикой процесса, n = 349;
- как неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный положительной микроскопией на МБТ и посевом мокроты, и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, n = 90;
- как прерванный курс химиотерапии и смерть от туберкулеза, n = 161 и n = 344.

Оценка результатов лечения проводилась в соответствии приложения 20 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013г.:

Вылечен (излечение) – больной МЛУ ТБ, который закончил лечение в соответствии с протоколом ведения, принятым в стране, и имел последовательно отрицательные результаты культуральных исследований (как минимум, пять результатов) за последние 12 месяцев лечения. Если за это время был зарегистрирован только один положительный посев, и нет сопутствующих клинических данных, говорящих об ухудшении состояния, пациент все равно может считаться извлеченным при условии, что за этим положительным посевом последовало, как минимум, три последовательных отрицательных посева, собранные не менее чем с 30-дневным промежутком.

Лечение завершено – больной МЛУ ТБ, который закончил лечение в соответствии с протоколом, но не подходит под определение излечения или безуспешного лечения из-за отсутствия результатов бактериологических исследований (т. е. за последние 12 месяцев лечения было проведено менее пяти культуральных исследований).

Умер – больной МЛУ ТБ, который умер от любой причины во время курса лечения МЛУ ТБ.

Перерыв лечения (Отрыв от лечения) – больной МЛУ ТБ, лечение которого было прервано на 2 и более месяца по любой причине.

Неблагоприятный исход (Безуспешное лечение):

- случай МЛУ ТБ с двумя или более положительными результатами из пяти посевов, зарегистрированных за последние 12 месяцев лечения;
- случай с одним положительным результатом посева из трех последних результатов культуральных исследований;
- случай, при котором имеются стойко положительные результаты микроскопии и посева после 8 месяцев лечения.

Лечение также будет считаться безуспешным, если было принято решение о раннем прекращении лечения из-за плохой восприимчивости к лечению или побочных реакций.

Для решения задачи 4 «Результаты лечения больных ТБ лёгких с МЛУ возбудителя препаратами второго ряда» было комплексно обследовано 324 больных МЛУ ТБ, получавших лечение ПВР в стационарных условиях в период с 2005 по 2010 годы. Больные получали лечение в НЦФ, РРЦ «Жети-Огуз» и в колонии № 27 ГСИН КР. После выписки они продолжали лечение в стационарах ОЦБТ/ГЦБТ или в учреждениях ПМСП амбулаторно. В исследование вошли результаты химиотерапии больных, которые завершили полный курс предписанного им лечения. Дизайн исследования – когортное ретроспективное.

Схема лечения больных была стандартная с использованием 6 препаратов (6CmOfPtCsPas(E)Z) в инъекционной фазе, затем после отмены инъекционного препарата через 6–8 месяцев OfPtCsPas(E)Z, курс лечения составил 18–24 мес. Кроме антибактериальной терапии больные получали симптоматическую, дезинтоксикационную, патогенетическую, по поводу сопутствующих патологий и т. д. терапию.

Для решения поставленной задачи проанализированы сроки прекращения бактериовыделения и заживления каверн, сроки исчезновения респираторного синдрома, клинических симптомов интоксикации и нормализации лабораторных показателей, исходы лечения, остаточные посттуберкулезные изменения у больных МЛУ ТБ.

В период лечения ежемесячно проводилось исследование мокроты на МБТ двукратно методами прямой бактериоскопии и посева.

Для мониторинга эффективности лечения использовалась карта лечения МЛУ МБТ (ТБ 01у), в которой содержится вся информация о больном ТБ, схем лечений и исходе заболевания, переносимости ПТП.

Для решения задачи № 5 причины отрывов от лечения (ОЛ) больных МЛУ ТБ и других неблагоприятных исходов ТБ (неблагоприятный исход – безуспешное лечение, умер) изучены на материале 644 историй болезней, карт лечения больного ТБ01у больных. Дизайн исследования: когортное ретроспективное. В процессе лечения из 644 больных МЛУ ТБ прервали лечение 161 (25,0 %) больной, у 90 (14,0 %) был установлен неблагоприятный исход (НИ) заболевания, летальный исход (ЛИ) наступил у 44 пациентов (6,8 %) на разных сроках химиотерапии.

В процессе химиотерапии у большинства больных (343 – 53,3 % из 644) наблюдались различные побочные реакции (ПР) на прием противотуберкулезных препараты второго ряда (ПВР) на всех этапах лечения (задача 6. «Изучить частоту и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных МЛУ ТБ»). Дизайн исследования: когортное проспективное и ретроспективное.

Для мониторинга побочных эффектов ПТП использовалась карта лечения ТБ 01у, в которой содержится вся информация о больном ТБ, схем лечений и переносимости ПТП. В соответствии «Клинического руководства/ клинического протокола по менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза, утвержденные приказом № 675 от 13 декабря 2012 г. и № 482 от 22 августа 2014 г. Министерства здравоохранения Кыргызской Республики [48, 49] проводились исследования и определялся характер побочных реакций, затем устранили побочные реакции. Ежемесячно в интенсивной фазе терапии проводили исследование креатинина, калия в сыворотке крови и аудиометрию. ЭКГ и УЗИ внутренних органов (печени, почек) проводили до начала лечения, далее по показаниям. Ежемесячно также исследовали функции печени и почек, побочные

проявления препаролов фиксировали в листе побочных реакций на ПТП в ТБ 01у. Исследование тиреотропного гормона выполняли через 6 месяцев лечения и затем повторяли каждые 3 месяца до окончания курса химиотерапии. Другие виды побочных реакций, как головная боль, диарея, бессонница, раздражительность, депрессия и т. д. также фиксировались в листе побочных реакций.

Показаниями к отмене ПТП по тяжести побочных реакций: являлись перечень «больших» побочных реакций, требующих обязательной отмены как минимум одного из ПТП (кожная сыпь, снижение слуха, вестибулярные расстройства, желтуха и гепатит, спутанность сознания, нарушение зрения, шок, пурпур, острыя почечная недостаточность) (руководство ВОЗ по лечению туберкулеза, 2011 г.) [2]. При «малых» или слабовыраженных НР проводилась медикаментозная коррекция симптомов при сохранении химиотерапии в прежнем объеме.

Приверженным к лечению считали больного, заинтересованного в лечении, находящегося в постоянном контакте с медицинским работником, принимает все назначаемые дозы всех препаратов, а также в случае пропуска приема ПТП не более 3–5 раз в месяц) (в соответствии договора-согласия между пациентом и врачом).

Своевременное выявление побочных реакций у больных МЛУ ТБ возбудителя на противотуберкулезные препараты, раннее их купирование с целью профилактики отрывов от лечения, неблагоприятных исходов и повышения эффективности длительного лечения больных МЛУ ТБ возбудителя. Регистрация всех побочных реакций на ПВР и их анализ позволяет прогнозировать объем необходимых лекарственных препаратов для их купирования как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения в масштабах всей страны.

Для решения задачи 7 («Разработать комплекс мероприятий, повышающие эффективность лечения у больных МЛУ ТБ») была проведена оценка мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения у $n = 6\,491$ больных МЛУ ТБ:

- 1) активного раннего выявления, $n = 6\,123$;

- 2) лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации, n = 111;
- 3) внедрения краткосрочных курсов лечения для больных МЛУ ТБ, n = 63;
- 4) мотивационных поддержек, оказываемых больным МЛУ ТБ, n = 211;
- 5) оперативных вмешательств при сохранении полостных образований в лёгких (деструкции) и наличии бактериовыделения, n = 52.

1. В рамках задачи № 7 были проанализированы результаты внедрения таких современных тестов выявления МЛУ ТБ (ТЛЧ) как Bactec-MGIT 960, Hain-test, Xpert-MTB/Rif. Для решения данной задачи были использованы отчетные данные формы ТБ 09у республиканского центра информатики и эпидемиологии (РЦИ и Э) НЦФ за 11 лет (2005–2016 гг.). Ретроспективный когортный анализ проводился по 6 123 больным, получавшим лечение в течение указанного времени [65], включающим информацию о регистрации больных МЛУ ТБ по типам (случаям ТБ, в соответствии определениям ВОЗ, 2006, 2008) применяемые в Кыргызской Республике; в зависимости от ранее проведенного режима лечения; исходы лечения по группам регистрации больных МЛУ ТБ возбудителя: «вылечен», «лечение завершено», «прерванное лечение», «неблагоприятный исход», умер.

Регистрация случаев МЛУ ТБ по типам больных:

- новый случай МЛУ ТБ – больной впервые выявленным МЛУ ТБ, который никогда не получал лечения по поводу ТБ, или получал ПТП в течение не более 4-х недель;
- рецидив – больной МЛУ ТБ, который выздоровел после полного курса химиотерапии и снят с диспансерного учета, и у которого вновь возобновилось бактериовыделение;
- лечение после перерыва (ЛПП) – больной МЛУ ТБ, который прервал лечение не менее чем на 2 месяца и затем вновь обратился в медицинское учреждение для продолжения лечения;
- неудача во время первого курса лечения (1-я категория) – больной МЛУ ТБ, у которого во время лечения первого эпизода ТБ, результаты исследований мокроты остались, или вновь стали положительными через 5 месяцев или позже

после начала химиотерапии;

- неудача во время повторного лечения (2-я категория) – больной МЛУ ТБ, у которого во время лечения повторным курсом, результаты исследований мокроты остались, или вновь стали положительными через 5 месяцев или позже после начала химиотерапии;
- другие – все случаи МЛУ ТБ, за исключением перечисленных случаев (например, ранее леченные больные с неизвестным исходом).

Регистрация больных МЛУ ТБ в зависимости от ранее проведенного режима лечения в соответствии рекомендациям ВОЗ:

- новый случай МЛУ ТБ – больной МЛУ ТБ, который никогда не получал лечения по поводу ТБ, или получал ПТП в течение не более 4 недель;
- случай МЛУ ТБ, ранее леченный только препаратами первого ряда, это пациент, который ранее получал противотуберкулезное лечение только ППР;
- случай МЛУ ТБ, ранее леченный препаратами первого и второго рядов, это пациент, который ранее получал противотуберкулезное лечение препаратами первого и второго рядов.

За 11 лет в стране были зарегистрированы 6 123 случая МЛУ ТБ. Среди них почти 1/3 часть составляют больные с новыми случаями (29,0 %), а случаи МЛУ ТБ «неблагоприятные исходы (НИ) после первого эпизода лечения» и «НИ после повторного эпизода лечения», встречаются одинаково часто, составляя ½ часть от общего их количества (20,2 % и 21,3 %).

Проведено сравнение 3-х периодов в течение последних 11 лет в зависимости от использования методов определения возбудителя туберкулеза и чувствительности его к ПТП для анализа динамики всех случаев (типов) МЛУ ТБ. Первый – включал период с 2005 по 2008 годы, второй – период с 2009 по 2011 годы, а третий – с 2012 по 2015 годы. Во время 1-го периода в стране посев и ТЛЧ проводились только на твердой питательной среде Левенштейна – Йенсена, время диагностики которого составляет 2–3 мес., во 2-ом периоде уже использовалась автоматизированная система BACTEC MGIT-960 на жидкой среде с короткой временной диагностикой (от 2–3 нед. до 1,5 мес.) и 3-й период, период

внедрения инновационных экспресс-методов диагностики МЛУ ТБ и с устойчивостью к рифампицину (РУ): Hain-test (1–2 дня) и Xpert-MTB/Rif (2 часа).

2. Анализ разработанной лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов МЛУ ТБ в течение всего курса терапии со сменой места пребывания, проводился в сравнении со стандартным 2-х этапным ведением «стационар-амбулатория». Данная модель была рекомендована для лиц, склонных к отрыву от лечения (лица, ведущие асоциальный образ жизни, малообеспеченные, недоступность лечения в амбулаторных условиях, бывшие заключенные и т. д.). Программа трехэтапной госпитализации предусматривала лечение в 3-х различных стационарах, каждый этап лечения рассчитан на 6–8 месяцев. Согласно программе вначале больные получали терапию в условиях НЦФ до завершения инъекционной фазы, затем переводились для продолжения лечения в реабилитационное отделение Загородной клинической базы НЦФ, расположенное в предгорьях Ала-Тоо (с. Таш-Добо) и далее пациенты направлялись в Республиканский реабилитационный центр «Жети-Огуз» на берегу озера Иссык-Куль, где они могли находиться до конца курса лечения.

При двухэтапном лечении больные после выявления у них МЛУ ТБ были госпитализированы в стационар, а после клинико-рентгенологического и лабораторного улучшения переводились на амбулаторный этап лечения. Больные с высокой приверженностью лечению имели возможность амбулаторного лечения непосредственно после прекращения бактериовыделения.

По социальному статусу ОГ была сложная – 100,0 % не работающие: из них социально-адаптированных (пенсионеры, студенты, инвалиды по ТБ и общему заболеванию) – 42 (37,8 %) и дезадаптированных – 69 (62,2 %) (из мест лишения свободы, БОМЖи, с алкогольной и наркотической зависимостью). Инфильтративный ТБ имели более половины больных (61/54,9 %), ФКТЛ – 39,6 % (44 больных) и диссеминированный ТБ – 5,4 % (6 больных).

В контрольную группу (КГ) отнесли 104 больных, получавших лечение в 2 этапа: стационарное, затем амбулаторное. Среди них мужчин было 54 (51,9 %), а женщин – 50 (48,1 %). Средний возраст больных был $(32 \pm 13,5)$ лет. Среди

больных 35 (33,6 %) были работающими, 48 (46,2 %) – социально-адаптированными и 21 (20,2 %) человек были социально-дезадаптированными.

В клинической структуре заболевания у больных данной группы также преобладал инфильтративный туберкулез легких – 63 (60,6 %) и ФКТЛ – 32 (30,8 %). Диссеминированный и цирротический ТБ были диагностированы у небольшого числа больных (6/5,8 % и 3/2,9 % соответственно формам). Таким образом, сравниваемые группы по полу, возрасту и клинической структуре МЛУ ТБ не различались, $p < 0,05$.

3. Для решения задачи по оценке эффективности краткосрочных курсов проведен анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ, получавших лечение различными курсами. Дизайн исследования: случай-контроль. В основную группу вошли 63 больных, получавших химиотерапию в краткосрочном курсе (4-5CmMfxPtCfzHEZ/5-7MfxPtCfzEZ), а в контрольную – также 63 больных, получавших лечение в стандартном курсе (8CmLfxPtCsE(Pas)Z/12-16LfxPtCsE(Pas)Z).

4. В Кыргызской Республике с 2014 года оказываются мотивационные поддержки больным МЛУ ТБ. Проведен анализ эффективности данной помощи. Дизайн исследования – когортный ретроспективный.

Мотивационная поддержка больным МЛУ ТБ на протяжении всего курса лечения, включая стационарное лечение, осуществлялась при финансовой поддержке ГФ ПРООН с 2014 года. Исследования проводились до внедрения методов мотивационной поддержки в 2012–2013 гг. (контрольная группа – КГ) и в 2014–2015 гг., в годы внедрения мотивационной помощи (основная группа – ОГ).

Мотивационная поддержка оказывалась в виде ежемесячных денежных выплат и для больных, получавших лечение амбулаторно и возмещение транспортных расходов до медицинского учреждения и обратно. Участковый фтизиатр в конце каждого месяца анализирует информацию по приему суточных доз препаратов каждого больного МЛУ ТБ и сдает отчет об этом областному координатору по ТБ с ЛУ. Координатор в свою очередь отправляет информацию по приему ПТП больными по области ответственному лицу в ГФ ПРООН. Определяются критерии выплат: при приеме больными всех суточных доз

противотуберкулезных препаратов производятся выплаты. В случае пропуска приема ПТП более 3–5 раз в месяц, больным выплаты не производятся. Также практикуется выдача продуктовых и гигиенических пакетов.

В основную группу вошли 211 больных, проживающих в Чуйской области, которые получали мотивационную помощь. Мужчин в этой группе было 132, а женщин – 79. Средний возраст составил $(32,5 \pm 13)$ лет.

По социальному статусу основная группа включала 32 (15,2 %) работающих и 179 (84,8 %) социально уязвимых лиц. Инфильтративную форму ТБ имели 126 (59,7 %) больных, ФКТЛ – 70 (33,2 %) и диссеминированный ТБ – 15 (7,1 %).

В контрольную группу (КГ) отнесли 188 больных, не получавших мотивационные выплаты. Среди них мужчин было 119 (63,3 %), а женщин – 69 (36,7 %). Средний возраст составил $(37 \pm 14,7)$ лет. Социальный статус больных в данной группе включал работающих 27 (14,4 %) и социально-уязвимых – 161 больного (85,6 %). В клинической структуре заболевания также преобладали инфильтративная форма ТБ и ФКТЛ (104/55,3 % пациентов и 66/35,1 % соответственно), а диссеминированный, кавернозный и цирротический ТБ легких были диагностированы у небольшого количества больных (13 – 6,9 %, 4 – 2,1 % и 1 – 0,5 % соответственно формам).

В обеих группах условия лечения были одинаковыми – стационар и амбулатория.

Таким образом, сравниваемые группы по полу, возрасту, трудовой занятости, социальному статусу, клинической структуре ТБ с МЛУ не различались ($p > 0,05$).

В основной группе среди больных с НС ТБ были – 85 больных (40,3 %), ранее получали лечение ППР – 110 больных (52,1 %) и противотуберкулезные ППР и ПВР – 16 пациентов (7,6 %). Рецидив ТБ диагностирован у 58 пациентов (27,5 %), ЛПП – у 21 (10 %) больного, после 1-го курса химиотерапии – 22 (10,4 %), а после 2-го курса химиотерапии – 17 (8,1 %) больных и другие – 8 (3,8 %).

В контрольной группе с НС ТБ были 37 больных (19,7 %), лечение ППР получали – 126 больных (67 %), а химиотерапию ППР и ПВР получали –

25 больных (13,3 %). Рецидив ТБ определен у 40 пациентов (21,3 %), ЛПП – у 14 (7,4 %) больных, после 1-го курса химиотерапии – 36 (19,1 %) и после 2-го курса химиотерапии – 47 (25,0 %) человек, другие (хроники) – 14 (7,4 %).

По регистрационным видам (рецидивы, ППР, ППР+ПВР, ЛПП и Другие) обе группы сопоставимы, за исключением НС (58/40,3 % и 37/19,7 %, $p < 0,001$). Увеличение в ОГ НС обусловлено с внедрением экспресс методов диагностики – MGIT и Xpert в эти годы.

5. Для улучшения результатов химиотерапии из 644 пациентов МЛУ ТБ 52 (8,1 %) больных с сохраняющимися деструктивными изменениями в легочной ткани и бактериовыделением были прооперированы, из них 8 (15,4 %) больных были с новым случаем ТБ и 44 (84,6 %) с повторным. Каждый третий (17 (32,7 %) из общего количества 52 больных ранее получали лечение ПВР.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ SPSS-16.0 – «Statistical Package for the Social Sciences» (статистический пакет для социальных наук).

При сравнении средних значений выборок предполагалось, что обе выборки подчиняются нормальному распределению (З. Гаусса). Если значения были нормально распределены ($< 0,05$) и 2 выборки связанные, то сравнение считалось парным тестом (Paired-Samples T Test), а если выборки несвязанные, то тест Independent Samples T Test. Если нет наличия нормального распределения ($> 0,05$), то вычислялись медианы и для сравнения выборок использовались непараметрические тесты. При этом, в случае связанных выборок считался 2 Related-Samples Tests (test type-Wilcoxon), а при не связанных – 2 Independent Samples T Test (U-test Mann – Whitney). Если в результате сравнений $P < 0,05$, это свидетельствует о значимой разнице.

Корреляции между двумя переменными и сила связи определялись при помощи критерия взаимосвязи, который получил название коэффициент корреляции. Этот коэффициент может принимать значения между –1 и +1, причем если значение находится ближе к 1, то это означает наличие сильной связи, а если ближе к 0, то слабой. Если коэффициент корреляции отрицательный,

то означало наличие противоположной связи: чем выше значения одной, тем ниже значения другой. Для словесного описания величины коэффициента корреляции использовались следующие градации: до 0,2 – очень слабая корреляция, до 0,5 – слабая корреляция, до 0,7 – значительная (средняя) корреляция, до 0,9 – высокая корреляция, выше 0,9 – очень высокая корреляция. Если переменные нормально распределены, применялся коэффициент корреляции Pearson, если хотя бы один из переменных не распределен нормально, то коэффициент корреляции Spearman's или Kendall's (r).

Определяли отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал. Для оценки факторов риска составлялись таблицы сопряженности, а для выяснения статистической значимости проводился тест *хи-квадрат Пирсона* (χ^2). Статистически значимыми принимали значения при уровне $p < 0,05$. При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий хи-квадрат должен рассчитываться с поправкой *Йейтса*. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа должен использоваться точный критерий *Фишера*.

Также рассчитаны 95 % доверительные интервалы с использованием биномиального метода Вильсона для оптимальной оценки доверительных интервалов для частот. Тест Манна – Уитни проводили для сравнения среднего времени между результатами устойчивости Xpert и началом лечения ЛУ ТБ в 2013 и 2014 году. Графики и статистические анализы были выполнены в программном обеспечении STATA, версия 14.0 (STATA Corporation LP, CollegeStation, TX) и MS Excel 2010.

ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

3.1 Характеристика штаммов микобактерий туберкулеза по результатам теста лекарственной чувствительности в Кыргызской Республике в 2016 году

Кыргызская Республика (рисунок 3.1.1) состоит из 7 областей (Чуйская, Нарынская, Иссык-Кульская, Таласская, Джалал-Абадская, Ошская и Баткенская) и 2 административных города (Бишкек и Ош).



Рисунок 3.1.1 – Административная карта Кыргызской Республики

Тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя ТБ проводятся в Национальной референс-лаборатории при НЦФ, бактериологических лабораториях г. Бишкек и г. Ош. Результаты этих тестов на протяжении 2016-го года представлены в настоящей работе (таблица 3.1).

Разделы таблицы 3.1.1 соответствуют перечисленным областям. В отдельный раздел были сведены показатели по туберкулезу, полученные от государственной службы исполнения наказаний (ГСИН).

Из 6 377 больных ТБ легких (из таблицы 3.1.1 «Свод по республике с ГСИН, общее»), зарегистрированных за указанный период времени, 4 282 (67,1 %) были впервые выявленными (новыми случаями туберкулеза), 1 211 (19 %) – с рецидивами и 884 (13,9 %) – ранее леченными.

Из числа пациентов ($n = 4\ 972$) у 2 774 (55,8 %) имелись положительные результаты посева, у 1 624 (32,7 %) при культуральном исследовании мокроты рост МБТ не был получен. У 574 (11,5 %) идентифицированы МБТ комплексы только методом Xpert-MTB/Rif (но не подтвердились Л-Й, MGIT и Hain-test) (рисунок 2.1, таблица 3.1.1). Среди последней группы пациентов, в 299 случаях (52,1 %) установлена резистентность МБТ к рифампицину. Наконец, у 1 405 больных (22,0 %) исследования не проводились по различным причинам.

Главными причинами, из-за которых не проводились бактериологические исследования мокроты, являются: отсутствие возможности финансирования транспортировки мокроты до Национальной/межобластной референс-лаборатории (НРЛ/ОМРЛ) и не приверженность звена общей лечебной сети. Эти 2 причины взаимосвязаны.

Еще одной причиной является выбраковка патологического материала в референс-лаборатории (РЛ) из-за плохого качества сбора мокроты (5 % от общего количества образцов). К другим причинам можно отнести закрытие горного перевала (длительно – 8 месяцев в год), дальность местности от РЛ более 300 км, в т. ч. горная местность (отчетные данные РЦИ и Э НЦФ) [103, 109].

Среди 2 774 случаев у 2 642 (95,2 %) были получены результаты теста лекарственной чувствительности МБТ к ПТП методом Левенштейна – Йенсена, MGIT и Hain-test. Среди общего количества результатов ТЛЧ ($n = 2\ 642$), 1 815 случаев относятся к больным с впервые выявленным ТБ (новых случаев ТБ), 427 – к пациентам с рецидивами и 400 – к ранее леченным больным. Наибольший удельный вес среди общего количества результатов ТЛЧ составляют штаммы

возбудителя ТБ с сохраненной чувствительностью (1 138/43,1 %), затем с МЛУ (792/30,0 %) (см. таблицу 3.1.1).

Результаты тестов с монорезистентностью, полирезистентностью, рифампицин-устойчивостью (РУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) штаммов возбудителя туберкулеза составляют небольшое количество – 330 (12,5 %), 299 (11,4 %), 11 (0,4 %) и 72 (2,7 %), соответственно перечисленным видам ТБ с ЛУ (пункты с 6 по 7.4. таблицы 3.1.1). Случаи туберкулеза с полирезистентностью к ES (этамбутолу и стрептомицину) отмечаются гораздо реже, чем случаи туберкулеза с полирезистентностью к Н, но не к R и, более того, в некоторых областях не регистрировались вовсе. Поэтому все случаи с полирезистентностью были сведены в одну градацию.

Таблица 3.1.1 – Результаты тестов лекарственной чувствительности МБТ среди случаев с легочным ТБ по регионам республики в 2016 году

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test из них								
				всего	с сохран-м чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
		легочног о ТБ	с (+) результатом посева			всего	моно	к ES (ПЛУ ТБ)	к Н, но не к R (ПЛУ ТБ)	к R, но не к Н (РУ ТБ)	МЛУ ТБ	ШЛУ ТБ
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Свод по Республике с ГСИН	НС ТБ	4 282	1 912	1 815*	947	868	247	2	215	6	390	8
	%	—	—	94,9	52,2	47,8	13,6	0,1	11,8	0,3	21,5	0,4
	Рецидив	1 211	449	427	120	307	47	2	46	2	195	15
	%	—	—	95,1	28,1	71,9	11,0	0,5	10,8	0,5	45,7	3,5
	РЛ ТБ	884	413	400	71	329	36	0	34	3	207	49
	%	—	—	96,9	17,8	82,3	9,0	0,0	8,5	0,8	51,7	12,3
	общее	6 377	2 774	2 642	1 138	1 504	330	4	295	11	792	72
	%	—	—	95,2	43,1	56,9	12,5	0,2	11,2	0,4	30,0	2,7
Свод по Республике без ГСИН	НС ТБ	4 168	1 851	1 758	926	832	236	2	207	6	373	8
	%	—	—	95,0	52,7	47,3	13,4	0,1	11,8	0,3	21,2	0,5
	Рецидив	1 133	404	383	109	274	39	2	40	1	178	14
	%	—	—	94,8	28,5	71,5	10,2	0,5	10,4	0,3	46,5	3,7
	РЛ ТБ	845	389	378	71	307	33	0	33	3	191	47
	%	—	—	97,2	18,8	81,2	8,7	0,0	8,7	0,8	50,5	12,4

Продолжение таблицы 3.1.1

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test								
				всего	из них							
		легочного ТБ	с (+) результатом посева		с сохран-м чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
	общее	6 146	2 644	2 519	1 106	1 413	308	4	280	10	742	69
	%	—	—	95,3	43,9	56,1	12,2	0,2	11,1	0,4	29,4	2,7
г. Бишкек	НС ТБ	760	428	398	198	200	43	1	70	1	82	3
	%	—	—	93,0	49,7	50,3	10,8	0,3	17,6	0,3	20,6	0,8
	Рецидив	110	61	60	13	47	6	0	16	0	23	2
	%	—	—	98,4	21,7	78,3	10,0	0,0	26,7	0,0	38,3	3,3
	РЛ ТБ	149	109	107	9	98	5	0	11	1	64	17
	%	—	—	98,2	8,4	91,6	4,7	0,0	10,3	0,9	59,8	15,9
	Общее	1 019	598	565	220	345	54	1	97	2	169	22
	%	—	—	94,5	38,9	61,1	9,6	0,2	17,2	0,4	29,9	3,9
Чуйская область	НС ТБ	931	396	385	156	229	46	0	75	2	103	3
	%	—	—	97,2	40,5	59,5	11,9	0,0	19,5	0,5	26,7	0,8
	Рецидив	285	121	119	28	91	9	1	15	1	57	8
	%	—	—	98,3	23,5	76,5	7,6	0,8	12,6	0,8	47,9	6,7
	РЛ ТБ	176	87	87	10	77	6	0	9	0	47	15

Продолжение таблицы 3.1.1

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test								
				всего	из них							
		легочног о ТБ	с (+) результатом посева		с сохран-м чувств-ти МБТ	всего	моно	к ES (ПЛУ ТБ)	к Н, но не к R (ПЛУ ТБ)	к R, но не к Н (РУ ТБ)	МЛУ ТБ	ШЛУ ТБ
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
	%			100,0	11,5	88,5	6,9	0,0	10,3	0,0	54,0	17,2
	общее	1 392	603	590	193	397	61	1	99	3	207	26
	%	—	—	97,8	30,6	67,3	10,3	0,2	16,8	0,5	35,1	4,4
	Нарынская область	НС ТБ	146	55	52	23	29	6	0	11	0	11
	%	—	—	94,5	44,2	55,8	11,5	0,0	21,2	0,0	21,1	1,9
	Рецидив	56	16	16	5	11	1	0	1	0	9	0
	%	—	—	100,0	31,3	68,8	6,3	0,0	6,3	0,0	56,3	0,0
	РЛ ТБ	22	19	19	7	12	2	0	1	0	7	2
	%	—	—	100,0	36,8	63,2	10,5	0,0	5,3	0,0	36,8	10,5
	общее	224	90	86	34	52	9	0	13	0	27	3
	%	—	—	95,6	35,1	60,5	10,5	0,0	15,1	0,0	31,4	3,5
	Таласская область	НС ТБ	157	54	52	24	28	7	0	9	0	12
	%	—	—	96,3	46,2	53,8	13,5	0,0	17,3	0	23,1	0
	Рецидив	88	16	14	2	12	0	0	1	0	10	1
	%	—	—	87,5	14,3	85,7	0,0	0,0	7,1	0,0	71,4	7,1

Продолжение таблицы 3.1.1

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test								
				всего	из них							
		легочног о ТБ	с (+) результатом посева		с сохран-м чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Иссык-Кульская область	РЛ ТБ	37	14	14	4	10	1	0	0	0	7	2
	%	—	—	100,0	28,6	71,4	7,1	0,0	0,0	0,0	50,0	14,3
	общее	282	84	79	30	50	9	0	9	0	29	3
	%	—	—	94,0	36,7	63,3	11,4	0,0	11,4	0,0	36,7	3,8
г. Ош	НС ТБ	200	92	90	45	45	13	0	11	0	21	0
	%	—	—	97,8	50,0	50,0	14,4	0,0	12,2	0,0	23,3	0,0
	Рецидив	34	15	14	3	11	1	1	2	0	7	0
	%	—	—	93,3	21,4	78,6	7,1	7,1	14,3	0,0	50,0	0,0
	РЛ ТБ	23	14	12	1	11	0	0	2	1	5	3
	%	—	—	85,7	8,3	91,7	0,0	0,0	16,7	8,3	41,7	25,0
	общее	257	121	115	49	67	14	1	15	1	33	3
	%	—	—	95,0	41,7	58,3	12,2	0,9	13,0	0,9	28,7	2,6
	НС ТБ	204	95	87	50	37	19	0	2	1	15	0
	%	—	—	91,6	57,5	42,5	21,8	0,0	2,3	1,1	17,2	0,0
	Рецидив	20	9	7	1	6	1	0	0	0	4	1

Продолжение таблицы 3.1.1

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test								
				всего	из них							
		легочног о ТБ	с (+) результатом посева		с сохран-м чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
	%	—	—	77,8	14,3	85,7	14,3	0,0	0,0	0,0	57,1	14,3
	РЛ ТБ	33	19	19	3	16	5	0	4	1	6	0
	%	—	—	100,0	15,8	84,2	26,3	0,0	21,1	5,3	31,6	0,0
	общее	257	123	113	54	59	25	0	6	2	25	1
	%	—	—	91,9	47,8	52,2	22,1	0,0	5,3	1,8	22,0	0,9
Ошская область	НС ТБ	791	385	367	232	135	64	0	14	1	56	0
	%	—	—	95,3	63,2	36,8	17,4	0,0	3,8	0,3	15,3	0,0
	Рецидив	225	93	88	38	50	15	0	1	0	33	1
	%	—	—	94,6	43,2	56,8	17,0	0,0	1,1	0,0	37,5	1,1
	РЛ ТБ	144	58	55	28	27	8	0	3	0	14	2
	%	—	—	94,8	50,9	49,1	14,5	0,0	5,5	0,0	25,4	3,6
	общее	1 160	536	510	298	212	87	0	18	1	103	3
	%	—	—	95,1	58,4	41,6	17,1	0,0	3,5	0,2	20,2	0,6

Продолжение таблицы 3.1.1

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test								
				всего	из них							
		легочного ТБ	с (+) результатом посева		с сохран-м чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
		всего	всего	всего	моно	к ES (ПЛУ ТБ)	к Н, но не к R (ПЛУ ТБ)	к R, но не к Н (РУ ТБ)	МЛУ ТБ	ШЛУ ТБ		
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Жалал-Абадская область	НС ТБ	714	303	290	177	113	35	1	15	1	60	1
	%	—	—	95,7	61,0	39,0	12,1	0,3	5,2	0,3	20,7	0,3
	Рецидив	179	59	54	16	38	2	0	5	0	30	1
	%	—	—	91,5	29,6	70,4	3,7	0,0	9,3	0,0	55,5	1,9
	РЛ ТБ	245	65	63	13	50	6	0	3	0	35	6
	%	—	—	96,9	20,6	79,4	9,5	0,0	4,8	0,0	55,5	9,5
	общее	1 138	427	407	206	201	43	1	23	1	125	8
	%	—	—	95,3	50,6	49,4	10,6	0,2	5,7	0,2	30,7	2,0
Баткенская область	НС ТБ	265	43	37	21	16	3	0	0	0	13	0
	%	—	—	86,0	56,8	43,2	8,1	0,0	0,0	0,0	35,1	0,0
	Рецидив	136	14	12	4	8	3	0	0	0	5	0
	%	—	—	85,7	33,3	66,7	25,0	0,0	0,0	0,0	41,7	0,0
	РЛ ТБ	16	6	6	0	6	0	0	0	0	6	0
	%	—	—	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
	общее	417	62	54	24	30	6	0	0	0	24	0
	%			87,1	44,4	55,6	11,1	0,0	0,0	0,0	44,4	0,0

Окончание таблицы 3.1.1

	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGIT и Hain-test								
				всего	из них							
		легочног о ТБ	с (+) результатом посева		с сохран-м чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
ГСИН	НС ТБ	114	61	57	21	36	11	0	8	0	17	0
	%	—	—	93,4	36,8	63,2	19,3	0,0	14,0	0,0	29,8	0,0
	Рецидив	78	4	44	11	33	8	0	6	1	17	1
	%	—	—	97,8	25,0	75,0	18,2	0,0	13,6	2,3	38,6	2,3
	РЛ ТБ	39	24	23	1	22	3	0	1	0	16	2
	%	—	—	95,8	4,3	95,7	13,0	0,0	4,3	0,0	69,6	8,7
	общее	231	130	123	32	91	22	0	15	1	50	3
	%	—	—	94,6	26,0	74,0	17,9	0,0	12,2	0,8	40,6	2,4

Примечание: * НС ТБ – новые случаи туберкулеза, РЛ ТБ – ранее леченые больные ТБ, ГСИН – государственная служба исполнения наказаний, ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности, L-J – посев на твердые среды Левенштейна – Йенсена, MGIT – метод посева на жидкие среды, Hain-test – молекулярно-генетический метод диагностики ТБ и ЛУ ТБ, Е – этамбутол, С – стрептомицин, Н – изониазид, Р – рифампицин, ПЛУ ТБ – полилекарственно-устойчивый ТБ, РУ ТБ – ТБ с устойчивостью к рифампицину, МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

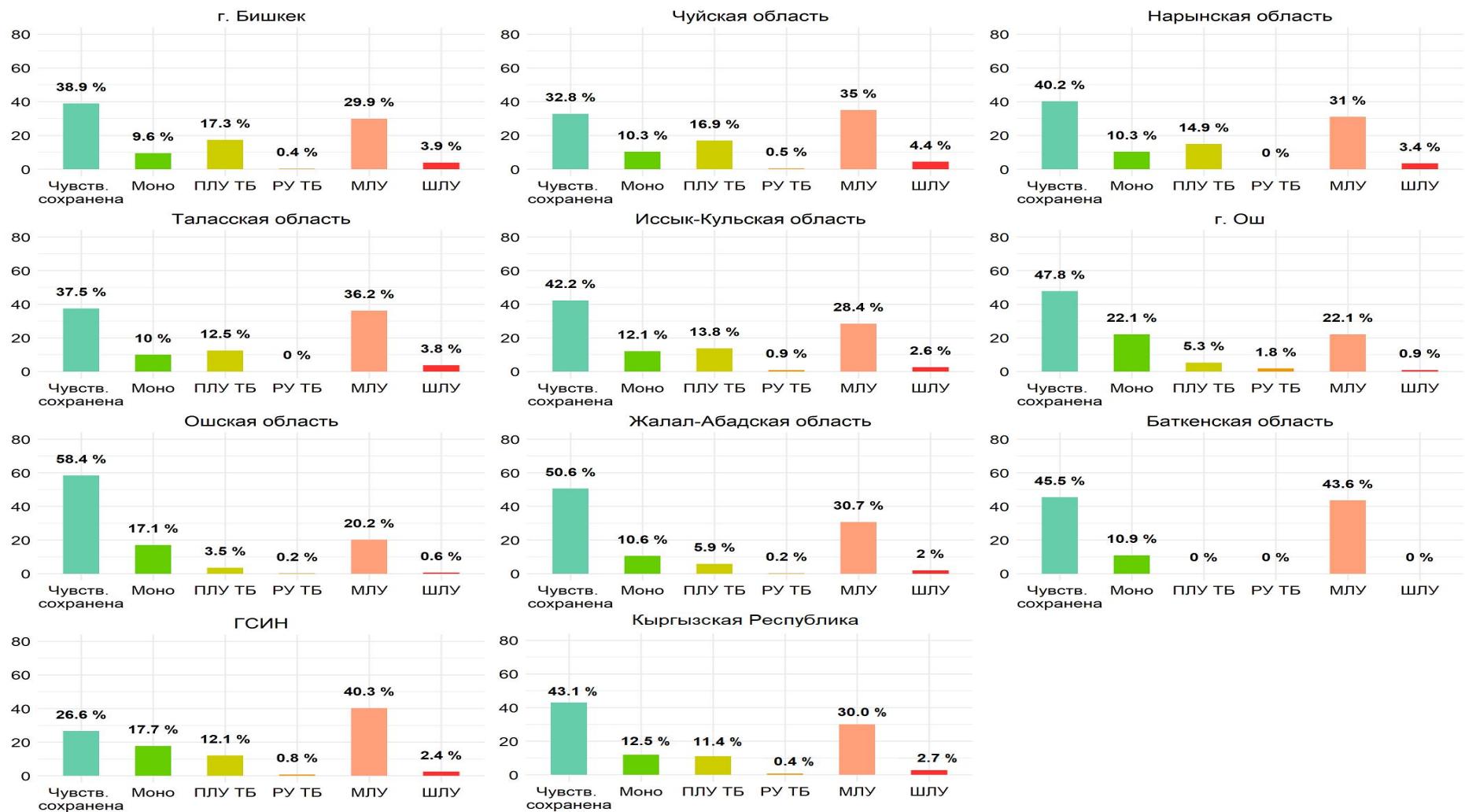


Рисунок 3.1.2 – Частота штаммов МБТ с различными видами лекарственной устойчивости среди всех случаев туберкулеза легких в Кыргызской Республике в 2016 году, % (от $n = 2642$, 6–7.4 столбики, строка «общее» каждого региона таблицы 3.1.1.)

Таблица 3.1.2 – Сравнительное распределение случаев туберкулеза по характеристике лекарственной устойчивости в г. Бишкек и в других регионах Кыргызской Республики

Регион, по которому проводится сравнение с г. Бишкеком*	p	Скорректированная p
Чуйская область	0,312	0,445
Нарынская область	0,991	1
Таласская область	0,809	0,884
Иссык-Кульская область	0,663	0,76
г. Ош	< 0,001	< 0,001
Ошская область	< 0,001	< 0,001
Жалал-Абадская область	< 0,001	< 0,001
Баткенская область	0,001	0,002
ГСИН	0,004	0,011

Примечание: * Для анализа взяты данные рисунка 3.1.2; использовалась модификация ТТФ для таблиц размером m x n, p-величина рассчитывалась методом Монте-Карло, число симуляций при каждом расчете – 1 млн [161, 194].

Результат теста на лекарственную чувствительность МБТ к ПТП целесообразно рассматривать как качественный признак, который может принимать несколько значений (чувствительность МБТ сохранена, МБТ с монорезистентностью, ПЛУ, РУ, МЛУ, ШЛУ). Следовательно, сведения о лекарственной устойчивости штаммов на территории отдельно взятого региона представлены в виде распределения этого признака. На рисунке 3.1.3 видно, что формы распределений штаммов по характеристике лекарственной устойчивости в г. Бишкеке, Чуйской, Нарынской, Таласской и Иссык-Кульской областях весьма схожи. Различия между г. Бишкек и этими областями по распределению штаммов по характеристике лекарственной устойчивости являются статистически незначимыми (таблица 3.1.2). Здесь и далее в качестве объекта для сравнения со всеми другими регионами будет, в основном, использоваться, г. Бишкек. Этот город является столицей Кыргызской Республики и крупным транспортным

узлом, отличается от большинства других городов в провинции более развитой инфраструктурой, высоким уровнем и качеством жизни, а также большей доступностью и качеством медицинских услуг, и лучшей оснащенностью противотуберкулезных служб.

Распределения результатов ТЛЧ в г. Ош, Ошской, Жалал-Абадской и Баткенской областях, а также среди контингента ГСИН статистически значимо различаются с тем распределением, что наблюдается на территории Бишкека (таблица 3.1.2 по данным рисунка 3.1.2).

При анализе данных ТЛЧ по регионам (рисунок 3.1.3) за 2016 год наиболее высокий удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью отмечен в г. Ош, Ошской и Жалал-Абадской областях (47,8 %, 58,4 % и 50,6 % соответственно). В г. Бишкек удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью составляет 38,9 %. Кроме того, в г. Ош, Ошской и Жалал-Абадской областях отмечается относительно низкий уровень ПЛУ ТБ по сравнению с г. Бишкек. Частота встречаемости ТБ с ПЛУ составляет на этих территориях 5,3 %, 3,5 % и 5,9 % соответственно; в г. Бишкек доля полирезистентных изолятов составляет 17,3 %. Город Ош и Ошская область характеризуются самой низкой частотой штаммов с МЛУ (22,1 % и 20,2 % соответственно), для сравнения, в г. Бишкек доля штаммов с МЛУ составляет 29,9 %.

В Баткенской области и среди контингента ГСИН, напротив, отмечен высокий вес штаммов с МЛУ (43,6 % и 40,3 % соответственно).

Необходимо выделить несколько причин, из-за которых Баткенскую область необходимо рассматривать как регион с особо неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу. Во-первых, не хватает кадровых ресурсов и медицинского оборудования [103, 109]. По данным Минздрава, на 1 апреля 2018 года в этом регионе находится 123 медицинских сотрудника, из них 87 врачей. Численность постоянного населения на конец 2017 года составляет 492,6 тысяч человек. Численность врачей на 10 000 населения – 16,7. Норма нагрузки на одного семейного врача составляет минимум от 3 000 и максимум до

15 000–18 000 при нормативе 1 500 городского и 2 000 сельского населения. В Баткенской области функционируют только лаборатории с возможностью микроскопического исследования и 2 платформы Xpert-MTB/Rif. Во-вторых, существуют проблемы, связанные с транспортировкой патологического материала для проведения посевов и ТЛЧ. Материал перевозится из районов в областной центр (100–386 км), оттуда доставляется в Ошскую референс-лабораторию, расстояние между областным центром борьбы с туберкулезом и лабораторией – 302 км. Финансирование транспортных расходов по всей республике возложено на организации первичного звена здравоохранения, но данный вопрос часто не решается и отсутствует регулярность его решения, как и в других областях.

Географическое положение Баткенской области отличается тем, что на её территории расположено несколько анклавов (архипелаги), принадлежащие соседним государствам. В связи с этим, транспортные артерии проходят через многие границы и анклавы. Еще одной причиной, почему на Баткенскую область необходимо обратить особое внимание в аспекте противотуберкулезной деятельности, является недостаточная объективность данных об эпидемической обстановке на ее территории.

Полученные данные о распределении случаев туберкулеза по характеру лекарственной устойчивости являются весьма неполными. На протяжении 2016-го года бактериологические исследования образцов мокроты из Баткенской области с последующим ТЛЧ были проведены в 55 из 417 зарегистрированных случаев туберкулеза (13,2 %), а на протяжении 2017-го года – в 116 из 406 случаев (28,6 %). Для сравнения, в остальных регионах процентное соотношение случаев туберкулеза, для которых выполнялась диагностика ТЛЧ к общему числу случаев зарегистрированных на их территориях, составляло от 28,4 % до 55,4 % в 2016-м году и от 36 % до 55 % в 2017-м году. Наконец, существенный вклад в заболеваемость туберкулезом в Баткенской области вносится за счет иммиграции населения. Согласно отчетным данным республиканского центра информатики и эпидемиологии (РЦИиЭ) НЦФ, доля мигрантов среди новых случаев ТБ в

Баткенской области составляет 24,5 % [27, 103, 109]. Очевидно, что если в область продолжится приток инфицированных лиц или больных ТБ, то это приведет к росту распространенности туберкулеза, что, в свою очередь, вызовет еще большее обострение сложившейся эпидемической ситуации.

Эпидемическая обстановка в ГСИН, по сравнению со всеми рассматриваемыми выше регионами, является еще более неблагополучной. Доля штаммов с сохраненной чувствительностью составляет 26,6 %, среди всех случаев ТБ, отмеченных в ГСИН в 2016-м году, в то время как в регионах Кыргызстана эта величина находится в пределах от 32,8 % до 58,4 %. Низкий уровень штаммов чувствительных к ПТП в ГСИН связан с частыми перерывами в лечении (до 50 %) осужденных из-за их социального статуса, наличием сопутствующих заболеваний и т. д. [3, 42, 106]. По отчетным данным 2016 года РЦИиЭ НЦФ у больных, получавших лечение в пенитенциарной системе низкий процент прекращения бактериовыделения 55,2 % через 2 месяца и 63,6 % через 3 месяца лечения. Эффективность лечения больных МЛУ ТБ составила 40,7 % (50 больных из 123), «прерванное лечение» – 13,0 % (16 больных), «неудача лечения» – 31,7 % (39 больных) и «кумерли» – 5,0 % (7 больных).

Оценка эпидемической ситуации туберкулеза в регионах Кыргызской Республики будет неполной, если не учитывать, что случаи заболевания туберкулезом подразделяются на три типа: 1) впервые выявленные, 2) рецидивы, 3) ранее леченные больные. Для анализа эпидемиологической обстановки с учетом такого разделения случаев туберкулеза был использован метод главных компонент (МГК).

Таблица 3.1.1. состоит из 30 строк (10 регионов и 3 типа случаев) и 7 столбцов:

- 1) случаи ТБ с сохраненной чувствительностью к препаратам (столбец 7);
- 2) ТБ с монорезистентностью (столбец 7.1);
- 3) ТБ с полирезистентностью (столбец 7.2.1 к ES (ПЛУ ТБ);
- 4) ТБ с полирезистентностью (столбец 7.2.2 к H, но к R (ПЛУ ТБ);
- 5) ТБ с рифампицин-устойчивостью (столбец 7.3.1);

- 6) ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (столбец 7.3.2);
- 7) ТБ с широкой множественной лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (столбец 7.4).

В 2016 году наиболее высокая доля штаммов с ШЛУ у ранее леченых пациентов отмечена в Иссык-Кульской (25 %), Чуйской (17,2 %), г. Бишкек (15,9 %) и Таласской областях (14,3 %). Предполагается, что основной причиной, почему распространенность штаммов ТБ с ШЛУ достигла столь тревожных уровней является частое прерывание лечения (в Таласской обл. – 33,3 %, Чуйской обл. – 28,4 %, Иссык-Кульской обл. – 12,5 %, в г. Бишкеке – 30,4 %), приведшее к неблагоприятным исходам лечения у больных МЛУ ТБ (12,5 %, 9,5 %, 25,0 % и 9,8 % соответственно регионам, данные за 2015 год).

В Ошской области эпидемическая ситуация по ТБ характеризуется как наиболее благополучная в аспекте распространенности форм туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью на этой территории составляет 63,2 % среди НС ТБ, 43,2 % среди рецидивов, 50,9 % среди РЛ ТБ. Удельный вес изолятов с МЛУ для этих же групп больных составляет: 15,3 % среди НС ТБ, 37,5 % среди рецидивов, 25,4 % среди РЛ ТБ. В Ошской области отмечены единичные случаи ШЛУ ТБ, в частности, среди новых случаев туберкулеза не отмечено ни одного такого изолята, удельный вес ТБ с ШЛУ среди рецидивов и РЛ ТБ составляет 1,1 % и 3,6 % соответственно.

Эти группы больных являются наиболее проблемными, в самом деле, доля штаммов с сохраненной чувствительностью среди больных ранее леченых ТБ составляет в Баткенской области 0 %, в ГСИН 4,3 %, в г. Бишкек 8,4 % и в Иссык-Кульской 8,3 %. При том высокая доля МЛУ штаммов среди РЛ ТБ зарегистрирована в Баткенской области (100,0 %), ГСИН (69,6 %) и г. Бишкек (59,8 %). Следует также обратить внимание на высокий удельный вес изолятов с МЛУ среди рецидивов туберкулеза в Талассской области (71,4 %) при относительно низкой доле штаммов с сохраненной чувствительностью (14,3 %) и отсутствии изолятов МБТ сmonoустойчивостью.

О том, как в дальнейшем преобразовывались данные из этой таблицы, как с помощью метода главных компонент (МГК) можно охарактеризовать наблюдения или объекты, которые описываются исключительно категориальными переменными, описано в главе 2 «Материал и методы исследования».

Собственные величины были определены для всех главных компонент. Первые две главных компоненты захватывают в сумме более 70 % разброса исходных данных. Рассмотрением остальных главных компонент целесообразно пренебречь, так как значения их собственных величин оказались весьма малы.

Первая компонента охватывает 53,8 % дисперсии исходных данных. Если отдельный объект в таблице представим как точка в многомерном пространстве признаков, то все наблюдения можно отобразить как облако точек в этом пространстве. Выделение первой главной компоненты описывается как ориентация новой координатной оси вдоль направления наибольшего разброса данных, т. е. наибольшей вытянутости облака. Нагрузка переменной «ТБ с ШЛУ» для первой компоненты является положительной величиной, нагрузки переменных «Чувствительность МБТ сохранена» и «Моноустойчивость МБТ» являются отрицательными величинами. Более того, заметна положительная корреляционная связь средней силы между первой компонентой и переменной «ТБ с ШЛУ». Обнаружена также обратная взаимосвязь первой компоненты с переменными «Чувствительность МБТ сохранена» и «Моноустойчивость МБТ» (см. таблицу 3.1.3). Рассеяние и расположение точек в координатах глав и компонент представлены на рисунке 3.1.3. Каждая точка на рисунке 3.1.3 характеризует эпидемическую обстановку по туберкулезу определенного типа на территории отдельно взятого региона. Чем больше значение точки в координатах первой компоненты, тем реже в соответствующем регионе встречаются штаммы туберкулеза с сохраненной чувствительностью и моноустойчивостью МБТ.

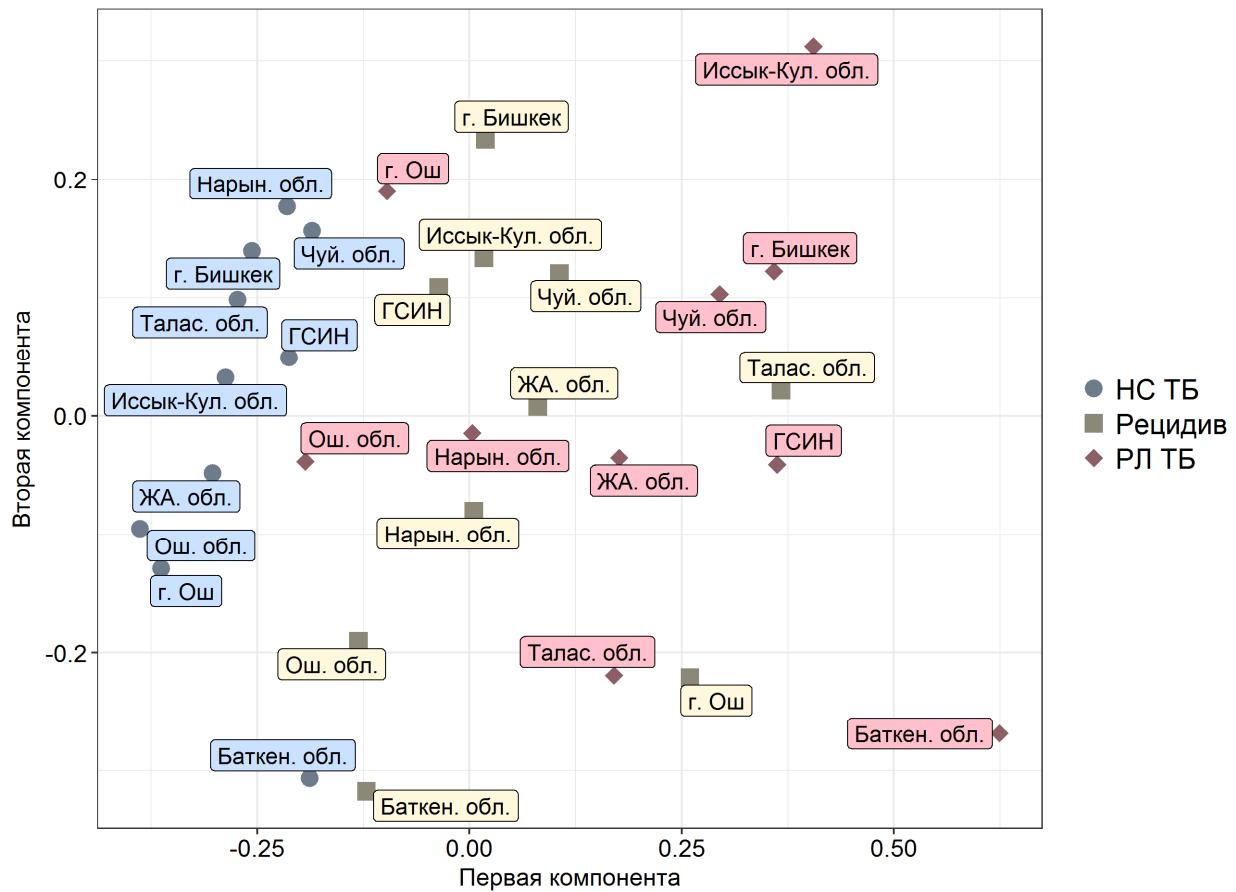
Таблица 3.1.3 – Результаты разведочного анализа эпидемиологических данных штаммов МБТ по Кыргызской Республики за 2016-й год

Степень устойчивости МБТ	Номер компоненты	Коэффициент корреляции	Нагрузка переменной
Чувствительность МБТ сохранена	Первая	-0,82	-0,67
Моноустойчивость МБТ		-0,76	-0,36
ТБ с ПЛУ		-0,41	-0,11
ТБ с РУ		-0,22	0,02
МЛУ ТБ		-0,29	0,51
ТБ с ШЛУ		0,45	0,39
Чувствительность МБТ сохранена	Вторая	0,04	-0,12
Моноустойчивость МБТ		0,08	-0,1
ТБ с ПЛУ		0,53	0,92
ТБ с РУ		0,32	0,22
МЛУ ТБ		0,2	-0,19
ТБ с ШЛУ		0,28	0,22
Примечание: * Нагрузки переменных на первую и вторую главные компоненты и коэффициенты корреляции значений главных компонент с исходными переменными. Коэффициенты корреляции рассчитывались по Спирмену.			

Вторая компонента охватывает 21 % дисперсии исходных данных и коррелирует только с одним показателем «ТБ с ПЛУ», причем корреляционная связь прямая. Следовательно, чем большее значение по второй компоненте соответствует региону, тем чаще случаи туберкулеза с ПЛУ отмечается на его территории (см. таблицу 3.1.3).

Заметно, что точки, соответствующие новым случаям туберкулеза вне зависимости от региона, сосредоточены в области отрицательных значений первой компоненты. Точки, соответствующие рецидивам туберкулеза, распределены как в области положительных, так и в области отрицательных значений первой компоненты. Напротив, точки, отображающие эпидемические ситуации по ранее леченому туберкулезу (РЛ ТБ), находятся, в основном, в области положительных значений первой компоненты. Информации,

представленной на рисунке 3.1.3 достаточно, чтобы заключить, что распределение случаев туберкулеза по степени лекарственной устойчивости различается у всех трех типов заболевания (впервые выявленный ТБ, рецидив или РЛ ТБ).



Примечание: НС ТБ – новые случаи туберкулеза, РЛ ТБ – ранее леченые больные туберкулезом. Каждая точка отображает информацию о случаях туберкулеза определенного типа на отдельно взятой территории за 2016-й год

Рисунок 3.1.3 – Расположение точек в координатах главных компонент

На рисунке 3.1.3 заметно, что точки, соответствующие ранее леченным случаям туберкулеза в Баткенской области, ГСИН, г. Бишкек и Иссык-Кульской области, обладают самыми высокими значениями по первой координате.

Для того чтобы охарактеризовать эти различия, для каждого региона Кыргызской Республики можно рассчитать удельный вес (т. е. доли) изолятов

с сохраненной чувствительностью среди всех случаев туберкулеза определенного типа, для которых был выполнен ТЛЧ. В результате получится три выборки одинакового объема, соответственно числу рассматриваемых регионов. Сравнение этих выборок по критерию Краскелла – Уоллиса показало, что доля изолятов с сохраненной чувствительностью среди впервые выявленных случаев туберкулеза составляет по регионам Кыргызской Республики 0,5 % [0,45 % – 0,57 %] и превышает значение этого показателя для рецидивов и ранее леченого туберкулеза (0,24 % [0,21 % – 0,31 %] и 0,14 % [0,08 % – 0,27 %], $p < 0,001$ и $p < 0,001$ по post hoc тесту Коновера, см. таблицу 3.1.4).

Удельный вес изолятов МБТ в зависимости от вида лекарственной устойчивости и типа случаев туберкулеза в 2016 году представлен в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 – Характеристика лекарственной устойчивости у разных контингентов больных туберкулезом в 2016 году в Кыргызской Республике

Группа пациентов	НС ТБ (%)	Рецидив (%)	РЛ ТБ (%)	p	Скорректированная p
Чувствительность МБТ сохранена	0,5 [0,45–0,57]	0,24 [0,21–0,31]	0,14 [0,08–0,27]	< 0,001	0,001
Моноустойчивость МБТ	0,13 [0,12–0,17]	0,09 [0,06–0,16]	0,08 [0,05–0,12]	0,133	0,223
ТБ с ПЛУ	0,13 [0,04–0,18]	0,08 [0,02–0,14]	0,05 [0,04–0,1]	0,562	0,714
МЛУ ТБ	0,22 [0,21–0,26]	0,49 [0,39–0,56]	0,52 [0,38–0,59]	< 0,001	0,001
ТБ с ШЛУ	0 [0–0,01]	0,02 [0–0,06]	0,1 [0,05–0,15]	0,005	0,011

Примечание: НС ТБ – новые случаи туберкулеза, РЛ ТБ – ранее леченые больные туберкулезом. ПЛУ ТБ – туберкулез с полирезистентностью, МЛУ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ШЛУ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. Метод статистической обработки – критерий Краскелла – Уоллиса.

Аналогичное сравнение, проведенное для удельного веса монорезистентных и полирезистентных изолятов МБТ среди новых случаев, рецидивов и ранее леченых случаев туберкулеза, показало отсутствие различий.

Удельный вес изолятов МБТ с МЛУ среди новых случаев туберкулеза достоверно ниже, чем среди рецидивов и РЛ ТБ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ по post hoc тесту Коновера, см. таблицу 3.1.4). Изоляты ТБ с ШЛУ обнаруживаются реже среди новых случаев туберкулеза только по сравнению с ранее леченными случаями ($p = 0,001$ по post hoc тесту Коновера).

Штаммы ТБ с ШЛУ чаще диагностировались у пациентов, недавно прошедших курс лечения от туберкулеза: 0 % [0 % – 0,01 %] при НС ТБ, 0,02 % [0 % – 0,06 %] – при рецидивах и 0,1 % [0,05 % – 0,15 %] у лиц с ранее леченным ТБ.

Резюме. Результаты проведенных исследований показали, что, несмотря на внедрение стратегии DOTS и снижение показателей заболеваемости, распространенности, смертности от ТБ среди населения, в 2016-м году в стране сложилась неблагополучная ситуация по ТБ с ЛУ. В 30 % от всех случаев туберкулеза, для которых была проведена диагностика с помощью ТЛЧ, обнаруживается множественная лекарственная устойчивость.

Случаи туберкулеза по-разному распределяются по видам лекарственной устойчивости у разных групп больных (впервые выявленный туберкулез, рецидив, РЛ ТБ). Изоляты возбудителя ТБ с сохраненной чувствительностью к лекарственным препаратам чаще выделяются среди пациентов с впервые выявленным ТБ, по сравнению с рецидивами и ранее леченными. Напротив, изоляты с МЛУ обнаруживаются реже среди новых случаев туберкулеза по сравнению с рецидивами и ранее леченными больными ($p < 0,001$).

Наиболее напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу складывается в Баткенской области и среди контингента ГСИН.

Высокий уровень МЛУ ТБ наблюдается в Баткенской области (35,1 %), возможно связанный из-за недостаточного управления ТБ/МЛУ ТБ в регионе. Причинами этого являются большая нехватка кадровых ресурсов и, соответственно, высокая нагрузка врача (от 3 000 и максимум до 15 000–18 000

человек при нормативе 1 500 городского и 2 000 сельского населения), внутренняя и внешняя миграция населения, сложность месторасположения, сложности транспортировки мокроты в референс лабораторию для проведения ТЛЧ и т. д. [отчетные данные РЦИиЭ НЦФ].

Низкий уровень чувствительных штаммов в ГСИН связан с частыми перерывами в лечении больных осужденных (до 50 %), наличием у них сопутствующих заболеваний – наркомания, алкоголизм, хронические вирусные гепатиты, заболевания ЖКТ и т. д., следствием чего явилась амплификация чувствительных штаммов в штаммы МЛУ ТБ. По отчетным данным 2016 года РЦИиЭ НЦФ у больных, получавших лечение в пенитенциарной системе низкий процент прекращения бактериовыделения 55,2 % через 2 месяца и 63,6 % через 3 месяца лечения. Эффективность лечения больных МЛУ ТБ составила 40,7 % (50 больных из 123), у больных с прерванным лечением – 13,0 % (16 больных), у больных с неудачей в лечении – 31,7 % (39 больных), умерших было 5,0 % (7 больных) (2015 год).

3.2 Сравнительный анализ частоты штаммов микобактерий туберкулеза с разными видами лекарственной устойчивости среди различных контингентов больных туберкулезом легких в Кыргызской Республике за 2016–2017 годы

По аналогии с таблицей 3.1.1 была создана таблица 3.2.1 «Результаты тестов лекарственной чувствительности МБТ среди случаев с легочным туберкулезом по регионам республики в 2017 году» (столбцы 7.1 и 7.4 соответствовали видам лекарственной чувствительности).

В 2017 году из 6 031 больного ТБ легких (строки 2 и 3 таблицы 3.2.1) 4 132 (68,5 %) были впервые выявленными (новыми случаями туберкулеза), 961 (15,9 %) – с рецидивами и 938 (15,5 %) – ранее лечеными случаями туберкулеза.

Процент охвата посевами составил 69 % в 2016 году (4 398 из 6 377) и

70,3 % в 2017 году (4 242 из 6 031). При культуральном исследовании мокроты в 2016-м году было получено 2 774 (63,1 %) положительных и 1 624 (36,9 %) отрицательных результатов, в 2017-м году, соответственно, 2 786 (65,7 %) положительных и 1 455 (34,3 %) отрицательных результатов. Приведенные проценты рассчитывались каждый год от тех случаев, для которых проводилось культуральное исследование мокроты (т. е. случаев, попавших в охват посевами). Процент охвата ТЛЧ методами Л-Й, MGIT и Hain-test, составил 95,2 % (2 642 из 2 774 случаев с положительными посевами) в 2016 году и 93,9 % (2 616 из 2 786 случаев ТБ) в 2017 году (пункт 4 таблиц 3.1.1 и 3.2.1).

Среди 2 786 случаев у 2 616 (93,9 %) были получены результаты теста лекарственной чувствительности МБТ к ПТП методом Левенштейна – Йенсена, MGIT и Hain-test. Среди общего количества результатов ТЛЧ ($n = 2616$), 1 749 случаев относятся к больным с впервые выявленным ТБ (новых случаев ТБ), 347 – к пациентам с рецидивами и 520 – к ранее леченным больным. Наибольший удельный вес среди общего количества результатов ТЛЧ составляют штаммы возбудителя ТБ с сохраненной чувствительностью (1 012/38,7 %), затем с МЛУ (827/31,6 %) (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Результаты тестов лекарственной чувствительности МБТ среди случаев с легочным ТБ по регионам республики в 2017 году

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test из них								
				всего	с сохран- м чувств- ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			всего	моно	к ES (ПЛУ ТБ)	к H, но не к R (ПЛУ ТБ)	к R, но не к H (РУ ТБ)	МЛУ ТБ	ШЛУ ТБ
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Свод по Республике с ГСИН	НС ТБ	4 132	1 888	1 749	839	910	262	4	226	5	392	21
	%	—	—	92,6	48,0	52,0	15,0	0,2	12,9	0,3	22,4	1,2
	Рецидив	961	369	347	104	243	30	0	35	1	162	15
	%	—	—	94,0	30,0	70,0	8,6	0,0	10,1	0,3	46,7	4,0
	РЛ ТБ	938	529	520	69	451	53	2	31	1	273	91
	%	—	—	98,3	13,3	86,7	10,2	0,4	6,0	0,2	52,5	17,5
	общее	6 031	2 786	2 616	1 012	1 604	345	6	292	7	827	127
	%	—	—	93,9	38,7	61,3	13,2	0,2	11,2	0,3	31,6	4,8
Свод по Республике	НС ТБ	4 016	1 820	1 690	833	857	248	4	204	5	376	20
	%	—	—	92,8	49,3	50,7	14,4	0,2	12,1	0,3	22,2	1,2
	Рецидив	899	339	317	97	220	28	0	31	1	145	15
	%	—	—	93,5	30,6	69,4	8,8	0,0	9,8	0,3	45,7	4,7
	РЛ ТБ	902	500	491	68	423	51	2	30	1	250	89
	%	—	—	98,2	13,8	86,2	10,4	0,4	6,1	0,2	50,9	18,1

Продолжение таблицы 3.2.1

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test								
				всего	с сохр-м чувств-ти МБТ	из них						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
	общее	5 817	2 659	2 498	998	1 500	327	6	265	7	771	124
	%	—	—	93,9	39,9	60,1	13,1	0,2	10,6	0,3	30,9	5,0
г. Бишкек	НС ТБ	719	391	372	141	231	58	2	65	2	100	4
	%	—	—	95,1	37,9	62,1	15,5	0,5	17,5	0,5	26,9	1,1
	Рецидив	99	54	54	9	45	7	0	11	0	23	4
	%	—	—	100,0	16,7	83,3	13,0	0,0	20,4	0,0	46,6	6,8
	РЛ ТБ	128	85	84	9	75	6	0	10	0	43	16
	%	—	—	98,8	10,7	89,3	7,1	0,0	11,9	0,0	35,7	4,8
	Общее	946	529	510	159	351	71	2	86	2	166	24
	%	—	—	96,4	31,2	68,8	13,9	0,4	16,9	0,4	32,5	4,7
Чуйская область	НС ТБ	915	451	439	175	264	68	1	85	0	103	7
	%	—	—	97,3	39,9	60,1	15,5	0,2	19,4	0,0	23,5	1,6
	Рецидив	219	120	113	22	91	10	0	11	1	63	6
	%	—	—	94,2	19,5	80,5	8,8	0,0	9,7	0,9	55,7	5,3
	РЛ ТБ	196	134	134	10	124	14	2	13	0	76	19

Продолжение таблицы 3.2.1

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test								
				всего	с сохр-м чувств-ти МБТ	из них						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Нарынская область	%	—	—	100,0	7,5	92,5	10,4	1,5	9,7	0,0	56,7	14,2
	общее	1 330	705	686	207	479	92	3	109	1	246	32
	%	—	—	97,3	30,2	69,8	13,4	0,4	15,9	0,1	35,9	4,7
	НС ТБ	117	49	44	20	24	5	0	7	0	11	1
Таласская область	%	—	—	89,8	45,5	54,5	11,4	0,0	15,9	0,0	25,0	2,3
	Рецидив	38	13	12	1	11	0	0	1	0	8	2
	%	—	—	92,3	8,3	91,7	0,0	0,0	8,3	0,0	66,7	16,7
	РЛ ТБ	21	15	15	1	14	0	0	2	0	8	4
	%	—	—	100,0	6,7	93,3	0,0	0,0	13,3	0,0	53,3	26,7
	общее	176	77	71	22	49	5	0	10	0	27	7
	%	—	—	92,2	31,0	69,0	7,0	0,0	14,0	0,0	38,0	9,8
Таласская область	НС ТБ	137	59	58	15	43	13	0	14	0	16	0
	%	—	—	98,3	25,9	74,0	22,4	0,0	24,1	0,0	27,6	0,0
	Рецидив	61	13	13	2	11	0	0	2	0	7	2
	%	—	—	100,0	15,4	84,6	0,0	0,0	15,4	0,0	53,8	15,4

Продолжение таблицы 3.2.1

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test								
				всего	с сохр-м чувств-ти МБТ	из них						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Иссык-Кульская область	РЛ ТБ	41	24	23	0	23	1	0	0	0	19	3
	%	—	—	95,8	0,0	100,0	4,3	0,0	0,0	0,0	82,6	13,0
	общее	239	96	94	17	77	14	0	16	0	42	5
	%	—	—	97,9	18,1	81,9	14,9	0,0	17,0	0,0	44,7	5,3
г. Ош	НС ТБ	166	73	72	28	44	13	0	10	2	16	3
	%	—	—	98,6	38,9	61,1	18,0	0,0	13,9	2,8	22,2	4,2
	Рецидив	31	11	11	2	9	2	0	2	0	5	0
	%	—	—	100,0	18,2	81,8	18,2	0,0	18,2	0,0	45,4	0,0
	РЛ ТБ	29	20	20	0	20	1	0	2	0	10	7
	%	—	—	100,0	0,0	100,0	5,0	0,0	10,0	0,0	50,0	35,0
	общее	226	104	103	30	73	16	0	14	2	31	10
	%	—	—	99,0	29,1	70,9	15,5	0,0	13,6	1,9	30,1	9,7
	НС ТБ	199	85	65	41	25	16	0	1	0	8	0
	%	—	—	76,5	61,5	38,5	24,6	0,0	1,5	0,0	12,3	0,0
	Рецидив	32	17	14	6	8	3	0	0	0	5	0

Продолжение таблицы 3.2.1

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test								
				всего	с сохр- м чувств- ти МБТ	из них						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Ошская область	%	—	—	82,3	42,8	57,1	21,4	0,0	0,0	0,0	35,7	0,0
	РЛ ТБ	18	11	10	2	8	4	0	0	0	2	2
	%	—	—	90,0	20,0	80,0	40,0	0,0	0,0	0,0	20,0	20,0
	общее	249	113	89	48	41	23	0	1	0	15	2
	%	—	—	78,8	53,9	46,1	25,8	0,0	1,1	0,0	16,8	2,2
Кыргызстан	НС ТБ	782	339	290	196	94	33	0	6	0	54	1
	%	—	—	85,5	67,6	32,4	11,4	0,0	2,1	0,0	18,6	0,3
	Рецидив	147	50	43	26	17	4	0	0	0	12	1
	%	—	—	86,0	60,5	39,5	9,3	0,0	0,0	0,0	27,9	2,3
	РЛ ТБ	225	100	95	29	66	14	0	0	0	35	17
	%	—	—	95,0	30,5	69,5	14,7	0,0	0,0	0,0	136,8	17,9
	общее	1 154	489	428	251	177	51	0	6	0	101	19
	%	—	—	87,5	58,6	41,3	11,9	0,0	1,4	0,0	23,6	4,4

Продолжение таблицы 3.2.1

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test								
				всего	с сохр-м чувств-ти МБТ	из них						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
Жалал-Абадская область	НС ТБ	702	274	260	158	102	35	1	15	1	46	4
	%	—	—	94,6	60,8	39,2	13,5	0,4	5,8	0,4	17,7	1,5
	Рецидив	167	47	43	21	22	2	0	4	0	16	0
	%	—	—	91,5	48,8	51,2	4,6	0,0	9,3	0,0	37,2	0,0
	РЛ ТБ	222	100	98	12	86	11	0	3	1	53	18
	%	—	—	98,0	12,2	877	11,2	0,0	3,1	1,0	54,1	18,4
	общее	1 091	421	401	191	210	48	1	22	2	115	22
	%	—	—	95,2	47,6	52,4	12,0	0,2	5,5	0,5	28,7	5,5
Баткенская область	НС ТБ	279	99	90	60	30	7	0	1	0	22	0
	%	—	—	90,9	66,7	33,3	0,0	0,0	3,3	0,0	24,4	0,0
	Рецидив	105	15	14	8	6	0	0	0	0	6	0
	%	—	—	93,3	57,1	42,9	0,0	0,0	0,0	0,0	42,9	0,0
	РЛ ТБ	22	12	12	2	10	0	0	0	0	7	3
	%	—	—	100,0	16,7	83,3	0,0	0,0	0,0	0,0	58,3	25,0
	общее	406	125	116	70	46	7	0	1	0	35	3

Окончание таблицы 3.2.1

Регионы	Случаи ТБ	Всего случаев		Из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (пол., отр.) методом Л-Й, MGITи Hain-test								
				всего	с сохр-м чувств-ти МБТ	из них						
		легочного ТБ	с (+) результатом посева			с устойчивыми формами ТБ, из них:						
1	2	3	4	5	6	7	7.1	7.2.1	7.2.2	7.3.1	7.3.2	7.4
	%	—	—	92,1	60,3	39,7	6,0	0,0	0,9	0,0	30,2	2,6
ГСИН	НС ТБ	116	68	59	6	53	14	0	22	0	16	1
	%	—	—	86,8	10,2	89,8	23,7	0,0	37,3	0,0	27,1	1,7
	Рецидив	62	30	30	7	23	2	0	4	0	17	0
	%	—	—	100,0	23,3	76,7	6,7	0,0	13,3	0,0	56,7	0,0
	РЛ ТБ	36	29	29	1	28	2	0	1	0	23	2
	%	—	—	100,0	3,4	96,6	6,9	0,0	3,4	0,0	79,3	6,9
	общее	214	127	118	14	104	18	0	27	0	56	3
	%	—	—	92,9	11,9	88,1	15,3	0,0	22,9	0,0	47,4	2,5

Примечание: * НС ТБ – новые случаи туберкулеза, РЛ ТБ – ранее леченные больные ТБ, ГСИН – государственная служба исполнения наказаний, ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности, L-J – Левенштейна-Йенсена, MGIT – метод посева на жидких средах, Hain-test – экспресс метод диагностики ТБ, Е – этамбутол, S – стрептомицин, Н – изониазид, R – рифампицин, ПЛУ ТБ – полилекарственно-устойчивый ТБ, РУ ТБ – ТБ устойчивостью к рифампицину, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

Установлено, что Xpert-MTB/Rif методом МБТ комплексы чаще идентифицированы в 2017 году (706/11,7 % против 574/9,0 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 1,341, 95 % ДИ 1,19–1,51) и при этом реже установлена резистентность МБТ к рифампицину (299/52,1 % против 270/38,2 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 1,756, 95 % ДИ 1,40–2,19), чем в 2016 году.

В каждом регионе изучалась доля бактериологических исследований образцов мокроты среди зарегистрированных больных ТБ, которым проводились с последующим проведением ТЛЧ. В 2016-м году эта доля по регионам Республики составила 43,2 % [МКИ – 36,5 % – 44,8 %], в 2017-м – 39,8 % [МКИ – 36,8 % – 50 %]. За год не было достигнуто прогресса в охвате регистрируемых заболеваний туберкулеза бактериологическими исследованиями и последующей диагностикой при помощи группы тестов ТЛЧ ($p = 0,504$, тест Вилкоксона). Однако все же следует отметить позитивные изменения в Баткенской области, где охват регистрируемых случаев туберкулеза бактериологическим анализом и методами ТЛЧ вырос с 13,2 % в 2016-м году до 28,6 % в 2017-м году. По рисунку 3.2.1 видно, что в Баткенской области удельный вес случаев ТБ с МЛУ самый высокий по республике, составляя – 30,2 % в 2017 году, имея тенденцию к снижению по сравнению с данными в 2016 году – 44,4 %.

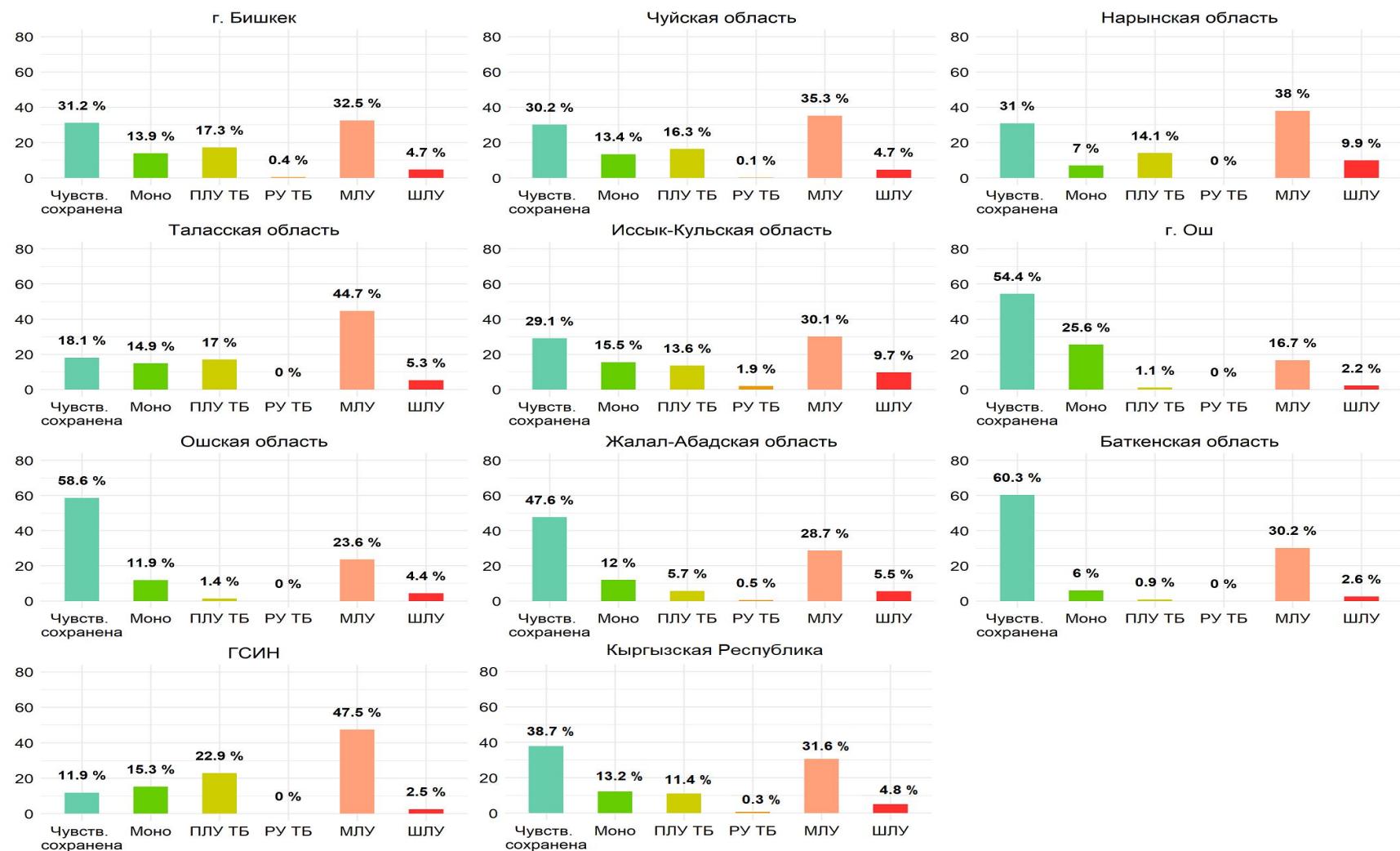


Рисунок 3.2.1 – Частота штаммов МБТ с разными видами лекарственной устойчивости среди всех случаев туберкулеза легких в Кыргызской Республике в 2017 году, % (от n = 2 616, 6–7.4 столбики, строка «общее» каждого региона таблицы 3.2.1)

Таблица 3.2.2 – Сравнение распределения случаев туберкулеза по видам лекарственной устойчивости в г. Бишкек и в других регионах Кыргызской Республики в 2017 году

Регион, по которому проводится сравнение с г. Бишкеком	p	Скорректированная p
Чуйская область	0,898	0,937
Нарынская область	0,257	0,377
Таласская область	0,111	0,201
Иссык-Кульская область	0,152	0,246
г. Ош	< 0,001	< 0,001
Ошская область	< 0,001	< 0,001
Жалал-Абадская область	< 0,001	< 0,001
Баткенская область	< 0,001	< 0,001
ГСИН	< 0,001	0,001

Примечание: *Использовалась модификация точного теста Фишера для таблиц размером $m \times n$, p-величина рассчитывалась методом Монте-Карло, число симуляций при каждом расчете – 1 млн. Сравнение проводилось по данным рис. 3.2.1.

Различия между г. Бишкек с Чуйской, Нарынской, Таласской и Иссык-Кульской областями по распределению штаммов согласно видам лекарственной устойчивости, как и в 2016 году, являются статистически незначимыми (см. таблицу 3.2.1, см. рисунок 3.2.1). Распределения результатов ТЛЧ в г. Ош, Ошской, Джалал-Абадской и Баткенской областях, а также среди контингента ГСИН статистически значимо различаются с тем распределением, что наблюдается на территории г. Бишкека (таблица 3.2.2).

Относительно 2016-го года ситуация в 2017 году в г. Ош, Ошской и Жалал-Абадской областях изменилась незначительно. По сравнению с г. Бишкек в этих регионах сохраняется высокий удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью, 54,4 % в г. Ош, 58,6 % в Ошской и 47,6 % в Жалал-Абадской областях против 31,2 % в г. Бишкек. Частота встречаемости ПЛУ ТБ среди изолятов, прошедших диагностику методами ТЛЧ в г. Ош, Ошской и

Жалал-Абадской областях остается на относительно низком уровне ТБ с ПЛУ по сравнению с г. Бишкек (1,1 %, 1,5 % и 5,7 % против 17,3 % соответственно).

Также, в 2017-м году в г. Ош и Ошской области сохранялся самый низкий вес штаммов с МЛУ (22,1 % и 20,2 % соответственно) среди всех рассматриваемых регионов, для сравнения, в этом же году в г. Бишкеке доля штаммов с МЛУ составила 32,5 % и, возможно, обусловлены с недостаточным уровнем бактериологического исследования по ряду технических причин.

По сравнению с 2016-м годом, в 2017-м году в Баткенской области в удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью увеличился и составил 60,3 %, удельный вес штаммов с МЛУ уменьшился до 30,2 %. Ситуация среди контингента ГСИН в 2017-м году ухудшилась по сравнению с 2016-м годом, если в предыдущем году в этой группе больных удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью (26,6 %) превышал таковой для штаммов с монорезистентностью (17,7 %), который, в свою очередь, превышал удельный вес штаммов с ПЛУ (12,1 %), то в 2017-м году наблюдалась обратная ситуация. Удельный вес штаммов с сохраненной чувствительностью среди всех случаев туберкулеза в ГСИН, диагностированных с помощью ТЛЧ, составил 11,9 %, удельный вес штаммов с монорезистентностью – 15,3 %, удельный вес изолятов с ПЛУ – 22,9 %. С помощью метода главных компонент был проведен анализ эпидемической обстановки в Кыргызской Республике за 2017-й год с учетом разделения случаев туберкулеза по территориальной принадлежности и типу.

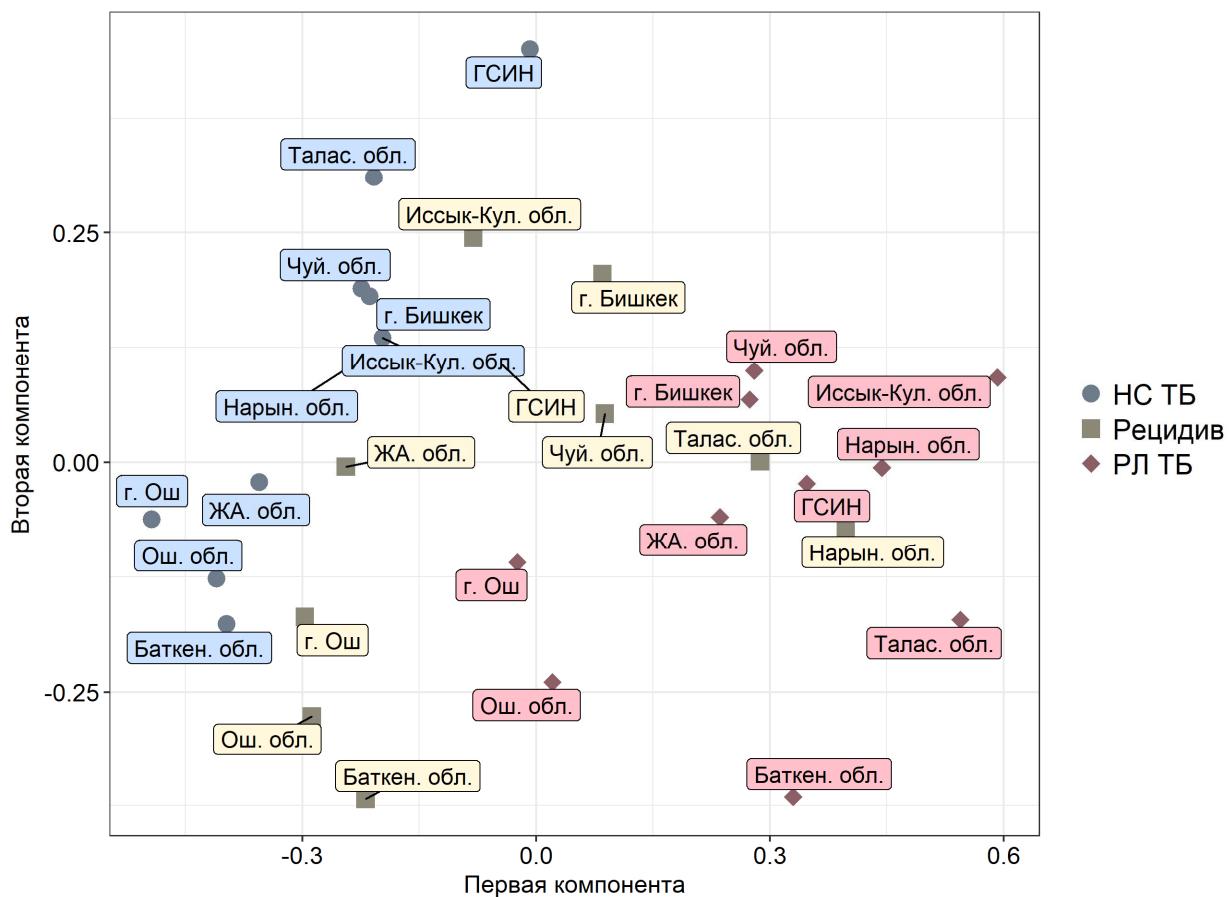
Первая и вторая компоненты охватывают около 77 % общей изменчивости рассматриваемых переменных, остальные главных компонент не принимались во внимание, так как значения их собственных величин оказались весьма малы (таблица 3.2.3).

Смысловая интерпретация первой и второй главных компонент была получена при рассмотрении соответствующих нагрузок переменных и корреляций анализируемых переменных со значениями главных компонент.

Таблица 3.2.3 – Результаты разведочного анализа эпидемиологических данных по туберкулезу по Кыргызской Республике за 2017-й год

Степень устойчивости МБТ	Номер компоненты	Коэффициент корреляции	Нагрузка переменной
Чувствительность МБТ сохранена	Первая	-0,77	-0,7
Моноустойчивость МБТ		-0,53	-0,27
ТБ с ПЛУ		-0,13	0,04
ТБ с РУ		-0,09	-0,01
МЛУ ТБ		-0,06	0,4
ТБ с ШЛУ		0,53	0,52
Чувствительность МБТ сохранена	Вторая	0,04	-0,27
Моноустойчивость МБТ		0,25	0,36
ТБ с ПЛУ		0,66	0,87
ТБ с РУ		0,15	0,03
МЛУ ТБ		0,19	-0,1
ТБ с ШЛУ		0,1	-0,16
Примечание: * Нагрузки переменных на первую и вторую главные компоненты и коэффициенты корреляции значений главных компонент с исходными переменными. Коэффициенты корреляции рассчитывались по Спирмену.			

Интерпретация первой и второй компонент для сведений об эпидемиологической обстановке за 2017-й год аналогична той, что была дана ранее, при анализе информации за 2016-й год. Чем больше значение точки в координатах первой компоненты (охватывает 55 % дисперсии исходных данных), тем реже в соответствующем регионе встречаются штаммы туберкулеза с сохраненной чувствительностью и моноустойчивостью, и тем чаще на его территории регистрируются штаммы с ШЛУ. Вторая компонента охватывает 21,5 % дисперсии исходных данных и коррелирует только с одним показателем «ТБ с ПЛУ», корреляционная связь, как и в случае с данными за 2016-й год, прямая.



Примечание: *Каждая точка отображает информацию о случаях туберкулеза определенного типа на отдельно взятой территории за 2017-й год

Рисунок 3.2.2 – Рассеяние и расположение точек в координатах главных компонент

Из расположения точек на рисунке 3.2.2 заметно, что практически во всех регионах среди новых случаев туберкулеза чаще всего будут выделяться изоляты с сохраненной чувствительностью, а среди ранее леченых случаев будут чаще обнаруживаться штаммы с МЛУ или ШЛУ.

Статистическая значимость наблюдаемых различий подтверждается, если рассчитать для каждого региона Кыргызской Республики удельный вес изолятов с сохраненной чувствительностью среди всех случаев туберкулеза определенного типа, для которых был выполнен ТЛЧ. В результате получится три выборки одинакового объема, соответственно числу рассматриваемых регионов, которые затем сравниваются тестом Краскелла – Уоллиса с последующими post-hoc тестами Коновера. Такие же расчеты проведены для изолятов ТБ с

монорезистентностью, МЛУ, ПЛУ и ШЛУ. Результаты этих расчетов приведены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 – Характеристика лекарственной устойчивости у разных контингентов больных туберкулезом в 2017 году в Кыргызской Республике

Группа пациентов	НС ТБ	Рецидив	РЛ ТБ	p	Скорректированная p
Чувствительность МБТ сохранена	0,43 [0,38–0,62]	0,21 [0,17–0,47]	0,09 [0,04–0,16]	0,001	0,003
Моноустойчивость МБТ	0,16 [0,12–0,21]	0,08 [0,01–0,12]	0,07 [0,05–0,11]	0,016	0,037
ТБ с ПЛУ	0,15 [0,03–0,19]	0,1 [0,02–0,15]	0,03 [0–0,11]	0,102	0,197
МЛУ ТБ	0,24 [0,2–0,26]	0,44 [0,39–0,55]	0,54 [0,5–0,58]	< 0,001	0,001
ТБ с ШЛУ	0,01 [0–0,02]	0,01 [0–0,07]	0,19 [0,15–0,24]	< 0,001	0,001

Примечание: *Приведены данные за 2017-й год, сравнение между тремя выборками (НС ТБ – новые случаи туберкулеза, рецидивы, РЛ ТБ – ранеелеченные случаи туберкулеза) проводилось по критерию Краскелла – Уоллиса по следующим post hoc **тестом** Коновера

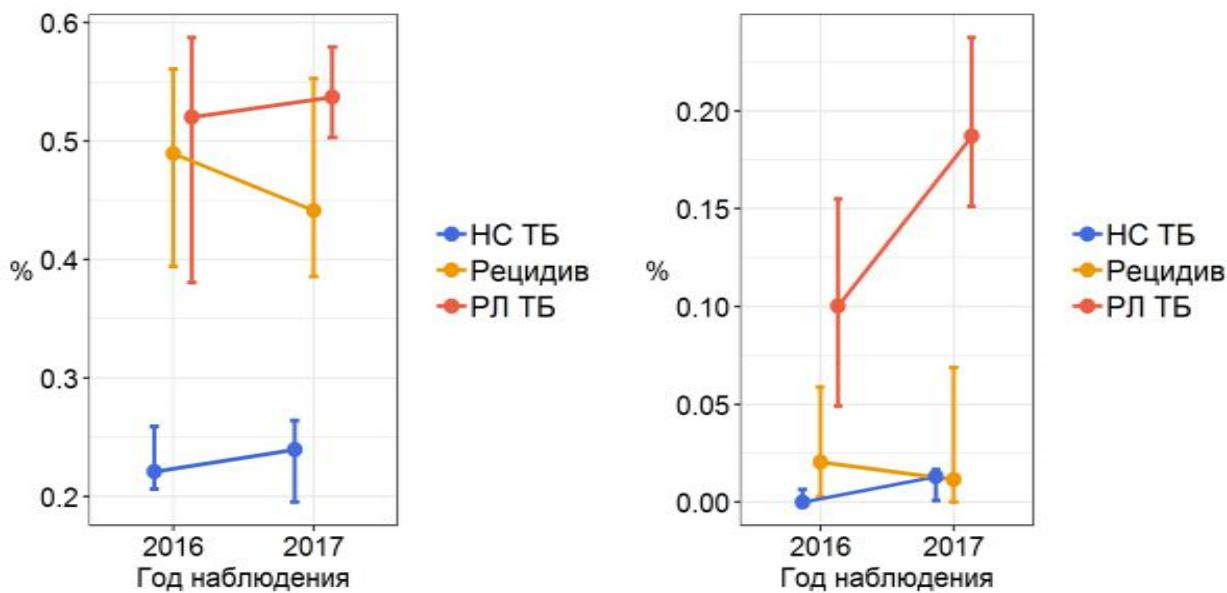
Выяснено, что удельный вес изолятов с сохраненной чувствительностью и монорезистентностью среди новых случаев туберкулеза статистически значимо выше по сравнению с удельным весом таких изолятов среди случаев РЛ ТБ ($p < 0,001$ и $p = 0,025$ по post hoc тесту Коновера соответственно). Напротив, доля изолятов с МЛУ и ШЛУ среди новых случаев туберкулеза статистически значимо ниже, чем среди случаев РЛ ТБ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ по post hoc тесту Коновера соответственно).

Результаты статистических тестов, сравнивающих удельный вес случаев туберкулеза различного типа и видам лекарственной устойчивости в Кыргызской Республике за 2016-й и 2017-й годы, представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5 – Результаты статистических тестов, сравнивающих удельный вес случаев туберкулеза различного типа и видам лекарственной устойчивости в Кыргызской Республике за 2016-й и 2017-й годы

Вид устойчивости МБТ к ПТП	Тип заболевания	p	Скорректированная p
Чувствительность МБТ сохранена	НС ТБ	0,375	0,504
	Рецидив	0,625	0,747
	РЛ ТБ	0,16	0,251
Моноустойчивость МБТ	НС ТБ	0,131	0,223
	Рецидив	0,636	0,747
	РЛ ТБ	0,722	0,808
МЛУ ТБ	НС ТБ	1	1
	Рецидив	0,557	0,714
	РЛ ТБ	0,625	0,747
ТБ с ШЛУ	НС ТБ	0,022	0,048
	Рецидив	0,834	0,89
	РЛ ТБ	0,027	0,056 (тенденция)
Примечание: Сравнение проводилось по критерию Вилкоксона.			

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в 2017 году имеется увеличение ШЛУ ТБ среди НС ($p = 0,022$) и среди ранее леченных ($p = 0,027$). Рисунок 3.2.3. наглядно демонстрирует эти статистические данные.



Примечание: * сравнение между тремя выборками (НС ТБ, рецидивы, РЛ ТБ) проводилось по критерию Краскелла – Уоллиса по следующим post hoc тестам Коновера

Рисунок 3.2.3 – Динамика доли изолятов МЛУ и ШЛУ среди различных контингентов больных в 2016 и 2017 годы

Изучена распространенность штаммов туберкулеза с МЛУ и ШЛУ за 2016 и 2017 годы. Результаты представлены в таблице 3.2.6. Динамика эпидемиологической ситуации в Кыргызской Республике оценивается при сравнении частот регистрации ТБ определенного типа и видов лекарственной устойчивости за эти годы.

Данные таблицы 3.2.6 также свидетельствуют увеличение штаммов ТБ с ШЛУ отмечается среди новых случаев (21/1,2 % против 8/0,4 %, $p = 0,020$, χ^2 с поправкой Йейтса, ОШ = 2,745, 95 % ДИ 1,21–6,21) и среди ранее леченых ТБ ($p = 0,028$, χ^2 , ОШ = 1,519, 95 % ДИ 1,04–2,21).

Проведенный анализ показал, что статистически значимо увеличился процент охвата ТЛЧ к фторхинолонам и инъекционным препаратам (47,1 % в 2016 году и 68,9 % в 2017 году, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,483, 95 % ДИ 2,05–3,0).

Установлено, что штаммы ТБ с МЛУ чувствительные к фторхинолонам и инъекционным препаратам уменьшились ($p = 0,004$, ОШ = 1,454, 95 %

ДИ 1,13–1,87) за счет их снижения среди новых случаев ТБ ($p < 0,001$, ОШ = 2,298, 95 % ДИ 1,43–3,68).

Таблица 3.2.6 – Распространенность штаммов туберкулеза с МЛУ и ШЛУ в 2016 и 2017 годы

Случаи туберкулеза легких	Число случаев МЛУ ТБ					
	включая ШЛУ	с рез-м ТЛЧ к *Fq и Ing, из них:	чувств к Fq, чувств к Ing	уст к Fq, чувств к Ing	уст к Ing, чувств к Fq	ТБ с ШЛУ
2016 год						
Новые случаи, n = 1815	398	170	139	11	12	8
%	21,9	42,7	81,8	6,5	7,0	4,7
Рецидивы, n = 427	210	81	48	10	8	15
%	49,2	74,3	59,3	12,3	9,9	18,5
Ранее леченные, n = 400	256	156	68	21	18	49
%	64,0	60,9	26,6	8,2	7,0	19,9
Общее, n = 2642	864	407	255	42	38	72
%	32,7	47,1	62,6	10,3	9,3	17,7
2017 год						
Новые случаи, n = 1749	413	242	160	25	36	21
%	23,6	58,6	66,1	10,3	14,9	8,7
Рецидивы, n = 347	177	126	73	21	17	15
%	51,0	71,2	57,9	16,7	13,5	11,9

Продолжение таблицы 3.2.6

Случаи туберкулеза легких	Число случаев МЛУ ТБ					
	включая ШЛУ	с рез-м ТЛЧ к *Fq и Ing, из них:	чувств к Fq, чувств к Ing	уст к Fq, чувств к Ing	уст к Ing, чувств к Fq	ТБ с ШЛУ
Ранее леченные, n = 520	367	291	120	47	33	91
%	70,6	79,3	41,2	16,1	11,3	31,3
Общее, n = 2616	957	659	353	93	86	127
%	36,6	68,9	53,6	14,1	13,0	19,3

Примечание: * Fq – фторхинолоны, Ing – инъекционные препараты: Км (канамицин), Ам (амикацин), См (капреомицин).

Выявлено, что другие штаммы ТБ с МЛУ как с устойчивостью к фторхинолонам, так и к инъекционным препаратам не изменились ($p = 0,08$ и $0,07$), данные подтверждаются по всем случаям регистрации (новые случаи, рецидивы и ранее леченные случаи ТБ) штаммами МБТ с устойчивостью к фторхинолонам, но имеется увеличение при новых случаях ТБ с резистентностью МБТ к инъекционным препаратам и препаратам первого ряда ($p = 0,015$, ОШ = 2,301, 95 % ДИ 1,16–4,57).

В таблице 3.2.7 проверялось, различаются ли распределения случаев туберкулеза по степени устойчивости к препаратам фторхинолонового ряда и инъекционным препаратам в зависимости от того, какого они типа (НС ТБ, рецидивы, ранее леченные). По сравнению с 2016-м годом, в 2017-м году отмечается увеличение удельного веса штаммов ТБ с ШЛУ среди новых случаев туберкулеза ($p = 0,048$), а также среди ранее леченных случаев ТБ ($p = 0,056$).

Таблица 3.2.7 – Результаты анализа данных из таблицы 3.2.6. в сравнении показателей регистрационных групп туберкулеза за 2016–2017 годы

Год	Группы сравнения	p	Скорректированная p
2016	Новые случаи против рецидивов	0,001	0,002
	Новые случаи против РЛ ТБ	0	0
	Рецидивы против РЛ ТБ	0,105	0,197
2017	Новые случаи против рецидивов	0,207	0,314
	Новые случаи против РЛ ТБ	0	0
	Рецидивы против РЛ ТБ	0	0,001
Примечание: *модификация теста Фишера для таблиц сопряженности m x n., p величина рассчитывалась методом Монте-Карло, число симуляций при каждом расчете – 1 млн.			

Резюме. По данным исследования на территории Кыргызской Республики имеется наличие большого резервуара ТБ инфекции с лекарственной резистентностью. В настоящее время происходит улучшение бактериологической диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью в результате активного внедрения инновационных методов выявления, в т. ч. к фторхинолонам и инъекционным препаратам.

Необходимо отметить сложность менеджмента ТБ с ЛУ: длительная терапия, наличие побочных реакций у больных на ПТП и т. д., которые являются предикторами низкой успешности лечения и частой долей неблагоприятных исходов лечения с увеличением регистрации в стране случаев ТБ с ШЛУ.

Ситуация по МЛУ ТБ в стране неблагополучная и за 2 года не изменилась, более того, по сравнению с 2016-м годом, в 2017-м году отмечается увеличение удельного веса штаммов ТБ с ШЛУ среди новых случаев туберкулеза ($p = 0,022$), а также среди ранее леченых случаев ТБ ($p = 0,027$).

Резюме по главе. Результаты проведенных исследований показали, что, несмотря на снижение показателей заболеваемости, распространенности, смертности от ТБ среди населения, в 2016–2017-м годах в стране сохраняется неблагополучная ситуация по ТБ с ЛУ. В настоящее время отмечается улучшение бактериологической диагностики ТБ с ЛУ в результате активного внедрения

инновационных методов выявления.

В 30–31,6 % от всех случаев туберкулеза, для которых была проведена диагностика с помощью ТЛЧ, обнаруживается множественная лекарственная устойчивость. Изоляты возбудителя ТБ с сохраненной чувствительностью к лекарственным препаратам чаще выделяются среди пациентов с впервые выявленным ТБ по сравнению с рецидивами и ранее леченными. Напротив, изоляты с МЛУ обнаруживаются реже среди новых случаев туберкулеза по сравнению с рецидивами и ранее леченными больными ($p < 0,001$).

Наиболее напряженная эпидемическая ситуация по общему уровню МЛУ ТБ складывается в Баткенской области и среди контингента ГСИН.

Причинами этого в первом случае являются большая нехватка кадровых ресурсов и, соответственно, высокая нагрузка врача, миграция населения, сложность месторасположения, сложности транспортировки мокроты в референс лабораторию для проведения ТЛЧ и во втором случае частые перерывы в лечении больных осужденных, наличие у них сопутствующих заболеваний - наркомания, алкоголизм, хронические вирусные гепатиты, заболевания ЖКТ. Немаловажную роль имеет сложность менеджмента ТБ с ЛУ: длительная терапия, наличие побочных реакций у больных на ПТП и т. д., которые являются предикторами низкой успешности лечения и частой долей неблагоприятных исходов лечения с увеличением регистрации в стране случаев ТБ с ШЛУ.

Ситуация по МЛУ ТБ в стране неблагополучная и за 2 года не изменилась, более того, по сравнению с 2016-м годом, в 2017-м году отмечается увеличение удельного веса штаммов ТБ с ШЛУ среди новых случаев туберкулеза ($p = 0,022$), а также среди ранее леченых случаев ТБ ($p = 0,027$).

ГЛАВА 4 СРАВНЕНИЕ XPERT-MTB/RIF С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ РАННЕГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

4.1 Сравнение метода XPERT-MTB/RIF с другими методами диагностики туберкулеза

Проанализированы результаты исследований мокроты на системе Xpert MTB/RIF, в сравнении с результатами других тестов, таких как LPA (Hain-test), MGIT и L-J. Сравнение результатов исследований проводили для каждого пациента, прошедшего тестирование. Количество проведенных исследований мокроты пациентов методом Xpert MTB/RIF, в сравнении с другими тестами выявления ТБ с лекарственной чувствительностью, представлено в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Количество исследований мокроты пациентов методом Xpert MTB/RIF в сравнении с другими тестами выявления ТБ с лекарственной чувствительностью

Лабораторные тесты на период исследования	На наличие МБТ				
	n больных	из них анализ на Rif		ТБ исключен	
		n	n	%	n
только Xpert MTB/RIF	2 217	1 165	47,4	1 052	52,6
Xpert MTB/RIF + LPA*(Hain-test)	661	387	58,5	274	41,5
Xpert MTB/RIF + MGIT*	1 554	414	26,6	1 140	73,4
Xpert MTB/RIF + LJ*	1 180	364	30,8	816	69,1
Всего пациентов	5 612	2 330	41,5	3 282	58,5

Примечание: * методы, выполняемые в дополнение к Xpert, n – количество исследований, LPA* – Hain-test, MGIT – Bactec 960, L-J – Левенштейна-Йенсена, Rif – рифампицин.

Исследования мокроты у больных проводились по 2-м направлениям: 1) у 5 612 больных были проведены исследования мокроты на наличие МБТ и 2) после обнаружения МБТ мокрота 2 330 больных далее подвергались исследованию на выявление МБТ либо с устойчивостью, либо чувствительностью к рифампицину.

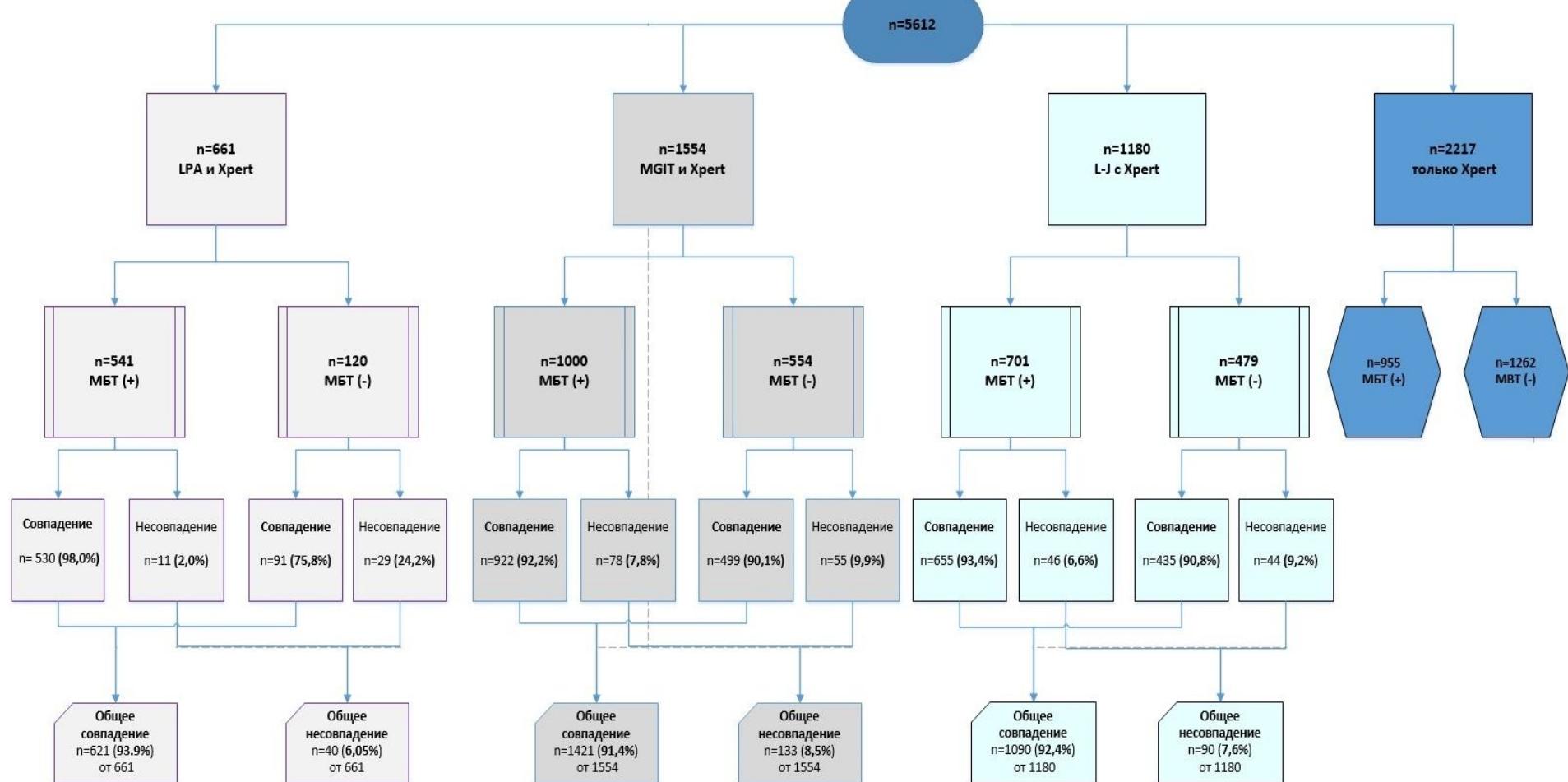
Из 5 612 больных у 2 217 мокрота была исследована только методом Xpert, сравнение этого метода с данными у 661 больного проведено методом LPA, у 1 554 больных – с MGIT, а также у 1 180 – с L-J.

Сравнение результатов метода Xpert-MTB/RIF с другими методами ТЛЧ по обнаружению МБТ представлено в таблице 4.1.2 и рисунке 4.1.1.

Таблица 4.1.2 – Сравнение анализов Xpert MTB/RIF с LPA, MGIT и L-J по обнаружению МБТ

Методы диагностики	Xpert MTB/RIF			Совпадение методов
	+	-	Всего	
LPA +	530	29	559	93,9 %
LPA –	11	91	102	
Всего +/–	541	120	661	
MGIT +	922	78	1 000	SE: 92,2 % SP: 90,0 %
MGIT –	55	499	554	
Всего +/–	977	577	1 554	
L-J +	655	46	701	SE: 93,4 % SP: 90,8 %
L-J –	44	435	479	
Всего +/–	699	481	1 180	
Только Xpert MTB/RIF	955	1 262	2 217	—
Всеми методами +	2 107	153	2 260	—
Всеми методами –	110	1 025	1 135	—
Всеми методами +/–	3 172	2 440	5 612	—

Примечание: * SE – чувствительность, SP – специфичность метода Xpert MTB/RIF. Совпадение было рассчитано по обнаружению МБТ между анализом Xpert и методом LPA. Проведен расчет вычисления чувствительности и специфичности по обнаружению МБТ с использованием методов MGIT и L-J в качестве золотого стандарта.



Примечание: * LPA – Хайн тест, MGIT – Бактекс 960 ТЛЧ в жидкой среде, L-J – тест Левенштейна – Йенсена

Рисунок 4.1.1 – Обследование мокроты больных ТБ по обнаружению МБТ методами Xpert, LPA и Xpert, MGIT и Xpert, L-J и Xpert, результаты совпадения и несовпадения исследований

Полученные данные показали, что совпадение результатов исследования обоих методов – Xpert и LPA высокое (93,9 %, $p < 0,001$), а несовпадение результатов исследований этих методов составило 6,05 % (40 из 661) в целом.

"Ложноотрицательные" результаты (с высокой вероятностью диагноза туберкулёз, при этом назначаются ПТП, даже если получен отрицательный результат при помощи Xpert MTB/RIF) наблюдались чаще при Xpert и LPA (из 120 больных с МБТ (–) 29/24,2 %) ($p < 0,001$), чем при Xpert и MGIT (из 554 больных у 55/9,9 %), Xpert и L-J (из 479 у 44/9,2 %).

Таким образом, при получении (–) результата анализа у больного ТБ было назначено лечение ТБ чаще при Xpert и LPA $p < 0,001$), чем при сравниваемых методах.

В то время как "ложноположительных" (с высокой вероятностью отсутствия диагноза туберкулёз, даже если получен положительный результат при помощи Xpert MTB/RIF и LPA, но при этом не назначается противотуберкулезное лечение, т. е. это лица, у которых неверно установлен диагноз туберкулеза) было реже (из 541 у 11/2,0 %) ($p < 0,001$), чем при других методах: при Xpert и MGIT – из 1 000 больных у 78/7,8 % и Xpert и L-J – из 701 у 46/6,6 %.

Таким образом, при получении (+) результатов с отсутствием ТБ у больных назначалось лечение ПТП реже при Xpert MTB/RIF и LPA ($p < 0,001$), чем при других методах.

Аналогичные данные были найдены и в других исследованиях, где ДНК-последовательность гена *groB* выявлена низкая устойчивость на уровне, так называемых, "молчащих мутаций", которые не могут быть обнаружены с помощью фенотипических методов с использованием стандартных концентраций ПТП [157, 226, 279].

Была изучена чувствительность и специфичность метода Xpert-MTB/RIF в сравнении с другими методами, как MGIT и L-J. Результаты представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Чувствительность и специфичность Xpert-MTB/RIF в сравнении с MGIT и LJ по обнаружению МБТ, n = 2 734

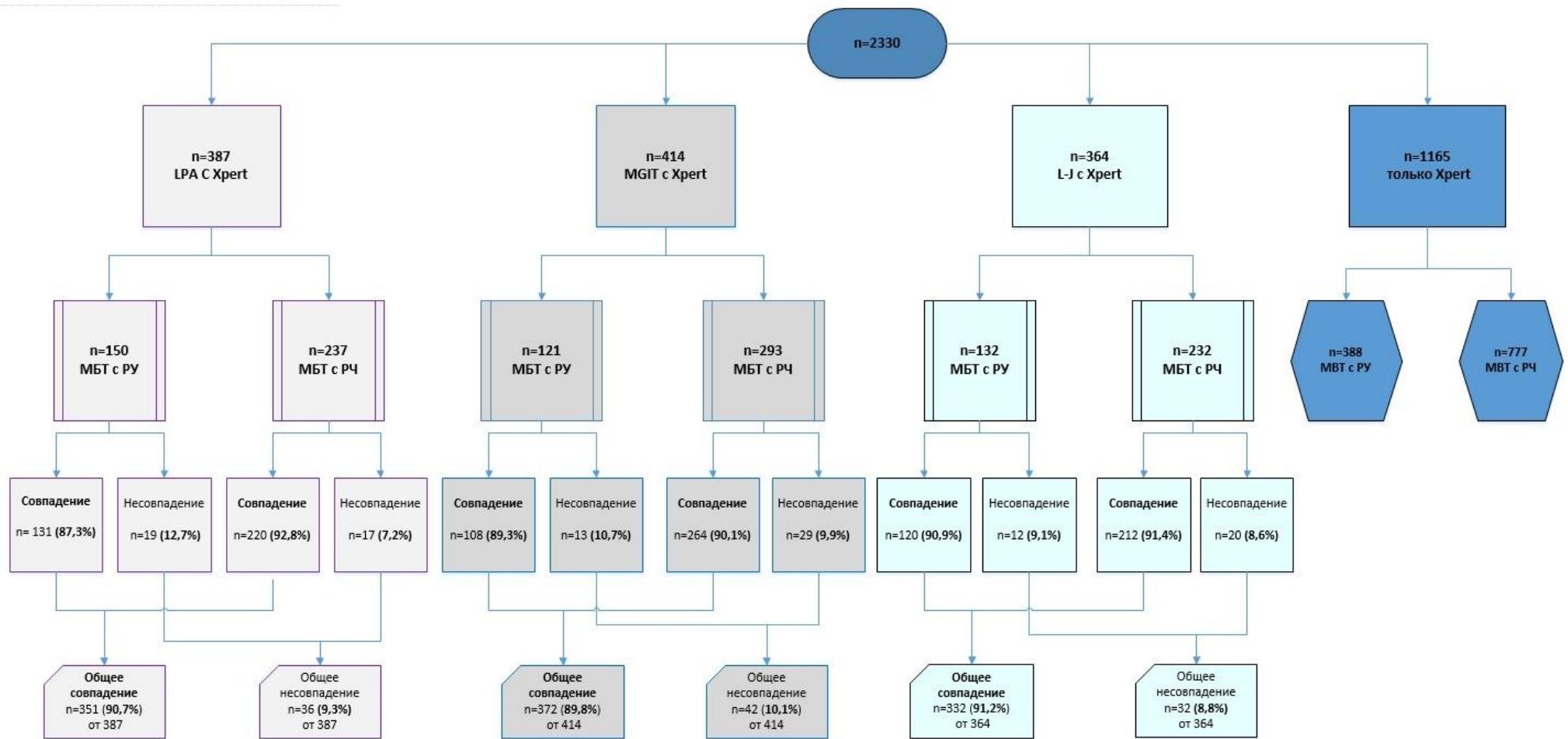
Методы n = 2 734							
Xpert-MTB/RIF с MGIT, n = 1 554							
Чувствительность, n = 1 000		Специфичность, n = 554		Совпадение в целом,		Несовпадение	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
922	92,2	499	90,1	1 421	91,4	133	8,5
95 % ДИ	89,1–93,9	95 % ДИ	88,7–93,0	—	—	—	—
Xpert-MTB/RIF с L-J, n = 1 180							
n = 701		n = 479		абс	%	абс	%
655	93,4	435	90,8	1 090	92,4	90	7,6
95 % ДИ	91,1–94,7	95 % ДИ	88,5–94,1	—	—	—	—
Примечание: * расчет чувствительности, специфичности метода, совпадение и несовпадение результатов были рассчитаны с использованием биномиального метода Уилсона (95 % ДИ).							

Результаты исследований мокроты 2 734 пациентов, прошедших тестирование на Xpert-MTB/RIF, также сравнивали с результатами фенотипических методов MGIT (1 554 результата) и LJ (1 180 результата) на наличие МБТ в мокроте. Сравнение MGIT и Xpert показало, что совпали 922 положительных результата из 1 000 (92,2 %) и 499 отрицательных результатов из 554 (90,1 %) культур микобактерий.

Из таблицы 4.1.3 следует, что чувствительность Xpert-MTB/RIF, в сравнении с методом L-J, составила 93,4 % (655 из 701), специфичность – 90,8 % (435 из 479). Что касается сравнительной оценки результативности тестов, использующихся в стране для детекции МБТ, то результаты исследования показали более высокие показатели: чувствительность MGIT/ Xpert-MTB/Rif – 90,1 % и метод LJ – 91,4 % по сравнению с результатами 89 % по данным Марлоу Е. М. и др. [201]. Аналогичным образом, Xpert-MTB/Rif и LPA продемонстрировали высокое совпадение обнаружения МБТ – в 93,9 % (p < 0,001,

95 % ДИ 58,0–124,8) (таблица 4.1.2.).

Для сравнения результатов ТЛЧ по рифампицин-чувствительности/или устойчивости проанализированы образцы мокроты 2 330 больных, подвергшихся тестированию по методу Xpert MTB/Rif, LPA, MGIT и L-J (рисунок 4.1.2. и таблица 4.1.4.).



Примечание: * LPA – Хайн тест, MGIT – Бактек 960 ТЛЧ в жидкой среде, L-J – тест Левенштейна-Йенсена в твердой среде

Рисунок 4.1.2 – Сравнительные данные методов Xpert MTB/RIF, LPA, MGIT и L-J по диагностике МБТ с устойчивостью или чувствительностью к рифампицину

Среди 387 проводимых сравнений результатов исследований Xpert и LPA совпали у 351 (90,7 %) больного, не совпали – у 36 (9,3 %). Установлено, что совпавшие анализы по рифампицин-устойчивости МБТ по Xpert выявлено в 87,3 % случаях (131 больной) с результатом LPA (95 % ДИ 81,0–91,7 %), также по рифампицин-чувствительности – в 92,8 % случаях (220 больных) (95 % ДИ 88,8–95,4 %).

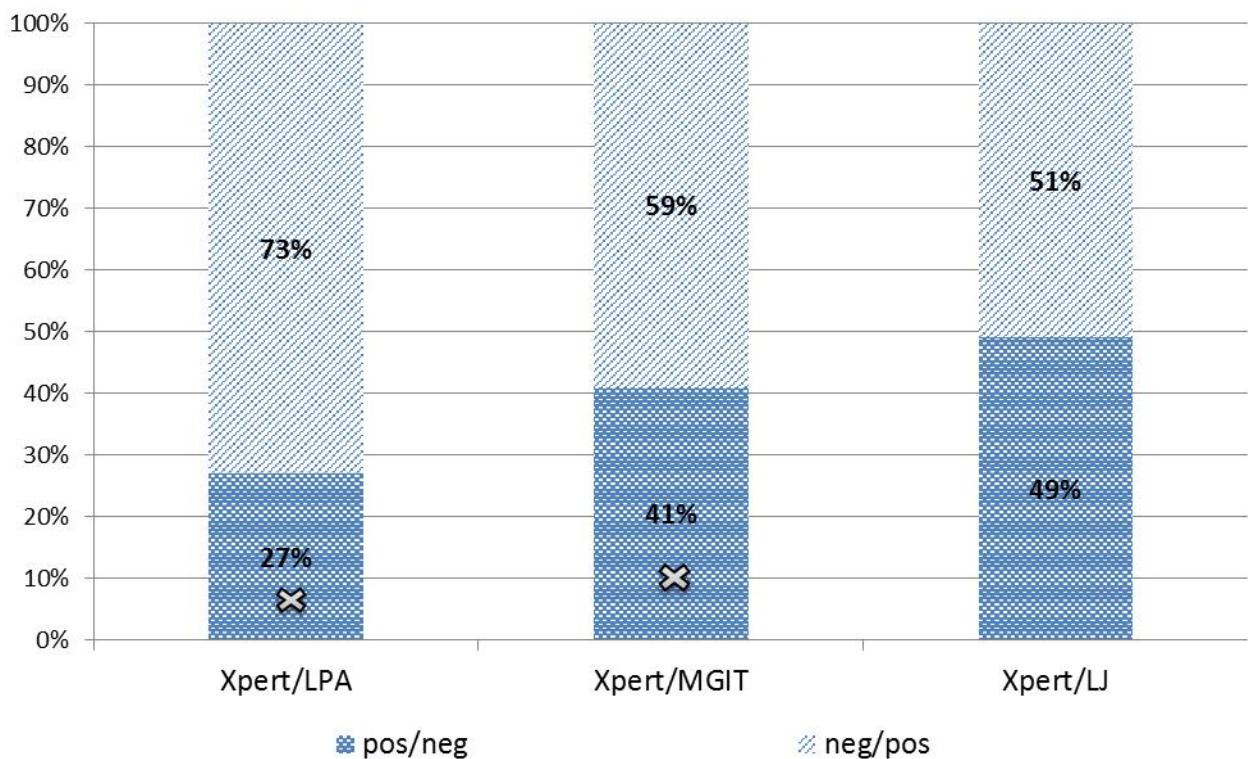
Методы MGIT и Xpert-MTB/RIF продемонстрировали по рифампицин-устойчивым результатам совпадение в 89,3 % случаях (108 из 121, 95 % ДИ 82,4–93,6) и рифампицин-чувствительным – в 90,1 % (264 из 293, 95 % ДИ 86,1–93,0). В случае LJ, совпадение результатов по устойчивости МБТ к рифампицину составило 90,9 % (120 из 132, 95 % ДИ 84,7–94,7) и (212 из 232, 95 % ДИ 87,0–94,3) по сохранении чувствительности МБТ к рифампицину – 91,4 %.

Таблица 4.1.4 – Сравнение различных результатов исследований по Xpert MTB/Rif по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину, $n = 2\,330$

Методы ТЛЧ	Xpert MTB//Rif		Совпадение в целом, %
	Rif-устойчивость	Rif-чувствительность	
LPA	87,3 % (131/150)	92,8 % (220/237)	90,7 % (351/387)
95 % ДИ %	81,0–91,7	88,8–95,4	87,3–93,2
MGIT	89,3 % (108/121)	90,1 % (264/293)	89,8 % (372/414)
95 % ДИ %	82,4–93,6	86,1–93,0	86,5–92,4
LJ	90,9 % (120/132)	91,4 % (212/232)	91,2 % (332/364)
95 % ДИ %	84,7–94,7	87,0–94,3	87,8–93,7
Примечание: *расчет чувствительности, специфичности метода, совпадение и несовпадение результатов были рассчитаны с использованием биномиального метода Уилсона (95 % ДИ).			

Результаты дискордантных (несовпадающих) исследований между Xpert и другими методами по выявлению МБТ с наличием чувствительности или

устойчивости к рифампицину представлены на рисунке 4.1.3.

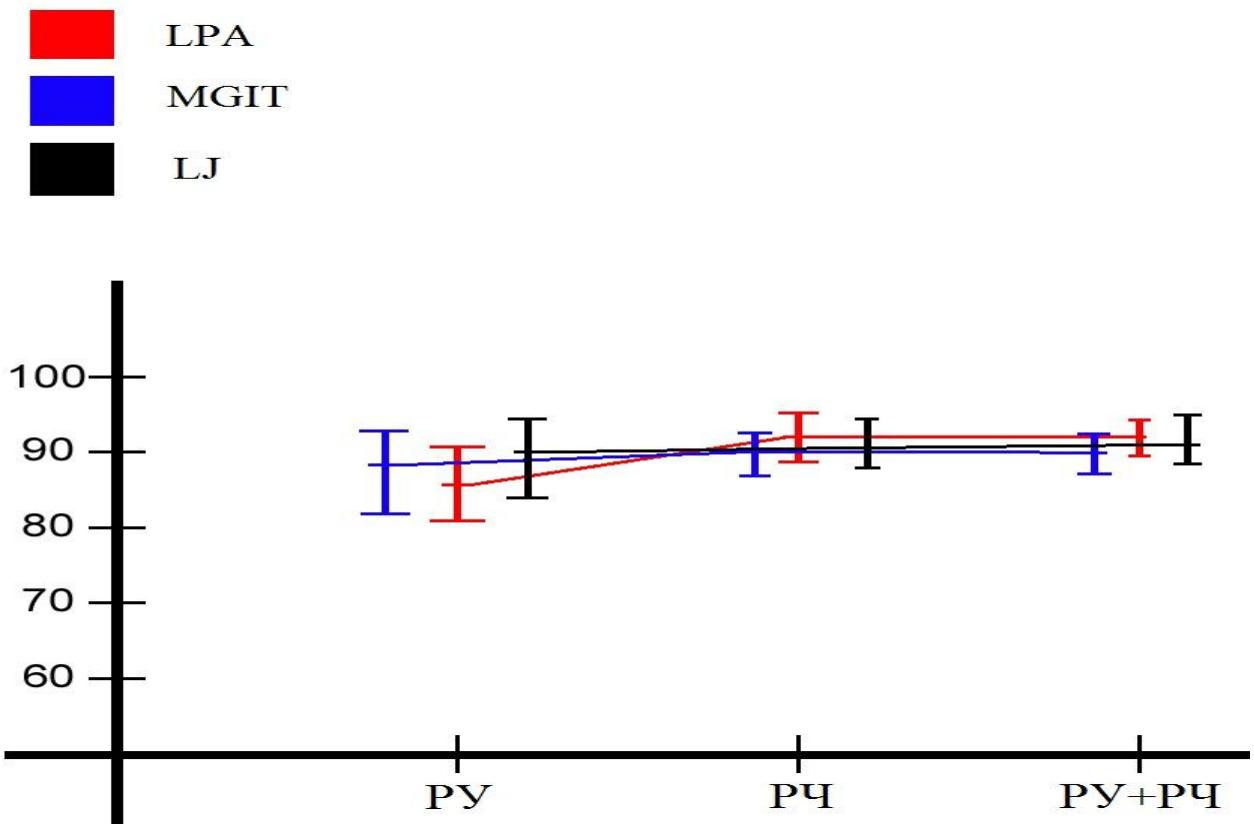


Примечание: * pos/neg – положительные и отрицательные, neg/pos – отрицательные и положительные; ~~✗~~ – различие результатов между Xpert с LPA и Xpert с MGIT; расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона и ТТФ.

Рисунок 4.1.3 – Результаты дискордантных (несовпадающими) исследований между Xpert и другими методами по обнаружению МБТ, %

При сравнении дискордантных (несовпадающих) результатов у больных было установлено, что несовпадающие результаты встречаются реже между Xpert и LPA (40/6,05 % из 661), чем доля результатов между Xpert/Rif и MGIT (133/8,5 % из 1 554, $p = 0,045$, 95 % ДИ 1,01–2,10) и Xpert/Rif с LJ (90/7,6 % из 1 180, $p > 0,05$). Также выявлено, что при этом дискордантные результаты наиболее реже в случаях с МБТ (+) при сравнении анализов между Xpert и LPA в сравнении с данными между Xpert с ТЛЧ в жидкой среде ($p < 0,001$, 95 % ДИ 1,72–8,12) и между данными Xpert и ТЛЧ в твердой среде ($p = 0,023$, 95 % ДИ 1,12–5,66).

Совпадение результатов в целом по Xpert MTB/Rif по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину представлено на рисунке 4.1.4.

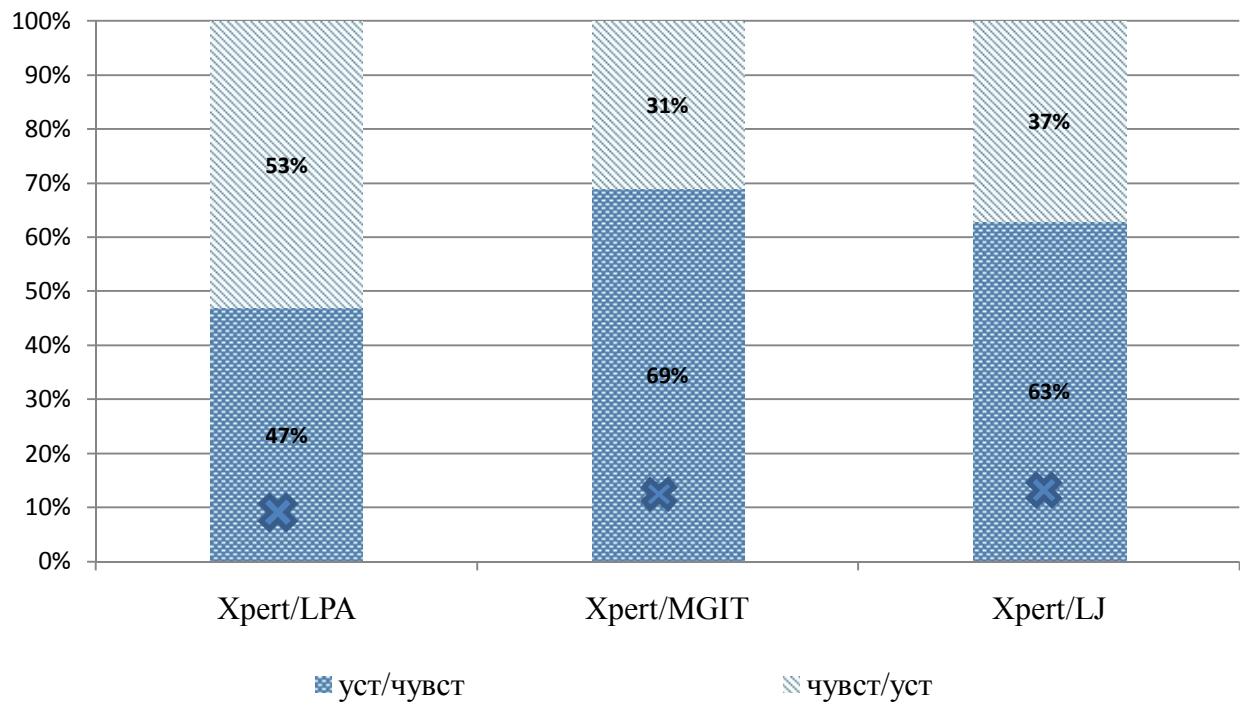


Примечание: *РУ – рифампицино-устойчивые МБТ, РЧ – рифампицино-чувствительные МБТ, РУ + РЧ – рифампицино-устойчивые МБТ + рифампицино-чувствительные МБТ

Рисунок 4.1.4 – Сравнение различных результатов исследований по Xpert MTB//Rif по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину, $n = 2\ 330$, %

Данные рисунка 4.1.4. наглядно демонстрируют, что результаты исследований мокроты всеми методами достаточно высоки, с высоким процентом совпадений, однако, метод Xpert-MTB/Rif, позволяющий получить результат исследования в пределах 2-х часов имеет несомненное преимущество в возможности наиболее раннего начала лечения.

Результаты дискордантных (несовпадающих) исследований между Xpert и другими методами по выявлению чувствительности или устойчивости МБТ к рифампицину представлены на рисунке. 4.1.5.



Примечание: * уст/чувст – устойчивость/чувствительность;
чувст/уст – чувствительность/устойчивость;
❖ – различие результатов между Xpert с LPA и Xpert с MGIT, между Xpert с LPA и Xpert с L-J; расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона.

Рисунок 4.1.5 – Дискордантные результаты ТЛЧ по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину, %

Установлено, что дискордантные результаты как по выявлению МБТ с устойчивостью к рифампицину, так и чувствительностью к данному препарату одинаково часто встречаются при различных методах ($p > 0,05$).

Резюме. Полученные данные показали, что совпадение результатов исследования тестов – MGIT/ Xpert-MTB/Rif и Xpert-MTB/Rif и LPA, использующихся в стране для обнаружения МБТ высокое ($p < 0,001$). Сравнение

результатов ТЛЧ Xpert-MTB/Rif с другими лабораторными методами показали высокое совпадение результатов Xpert и LPA как среди рифампицин-устойчивых, так и среди рифампицин-чувствительных. Методы Xpert-MTB/Rif и LJ, также Xpert-MTB/RIF и MGIT продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность по устойчивости к рифампицину.

При сравнении дискордантных результатов у больных по обнаружению МБТ было установлено, что несовпадающие результаты встречаются реже между Xpert и LPA, чем доля результатов между Xpert/Rif и MGIT, и Xpert/Rif с LJ. Таким образом, наиболее чаще дискордантные результаты отмечаются при методе MGIT и Xpert ($p < 0,001$), чем при LPA и Xpert. Выявлено, что при этом дискордантные результаты наиболее реже в случаях с МБТ (+) при сравнении анализов между Xpert и LPA в сравнении с данными между Xpert с ТЛЧ в жидкой среде ($p < 0,001$) и между данными Xpert и ТЛЧ в твердой среде ($p = 0,023$). Это объясняется тем, что низкая устойчивость ДНК-последовательности гена гров выявлена на уровне, так называемых, "молчащих мутаций", которые не могут быть обнаружены с помощью фенотипических методов, с использованием стандартных концентраций ПТП [157, 226, 279].

Дискордантные результаты, как по выявлению МБТ с устойчивостью к рифампицину, так и чувствительностью к данному препарату одинаково часто встречаются при различных методах ТЛЧ ($p > 0,05$).

Достоинством экспресс-метода Xpert/Rif является скорость, быстрота получения результата исследования – 2 часа, при этом его результаты почти полностью совпадают ($p > 0,05$) с результатами, уже апробированными других долгосрочных фенотипических тестов.

4.2 Преимущества метода выявления XPERT-MTB/RIF для раннего начала лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

В рамках исследования также рассчитано среднее время между получением результата теста Xpert MTB/RIF и началом лечения больных ТБ с ЛУ (таблица 4.2.1.).

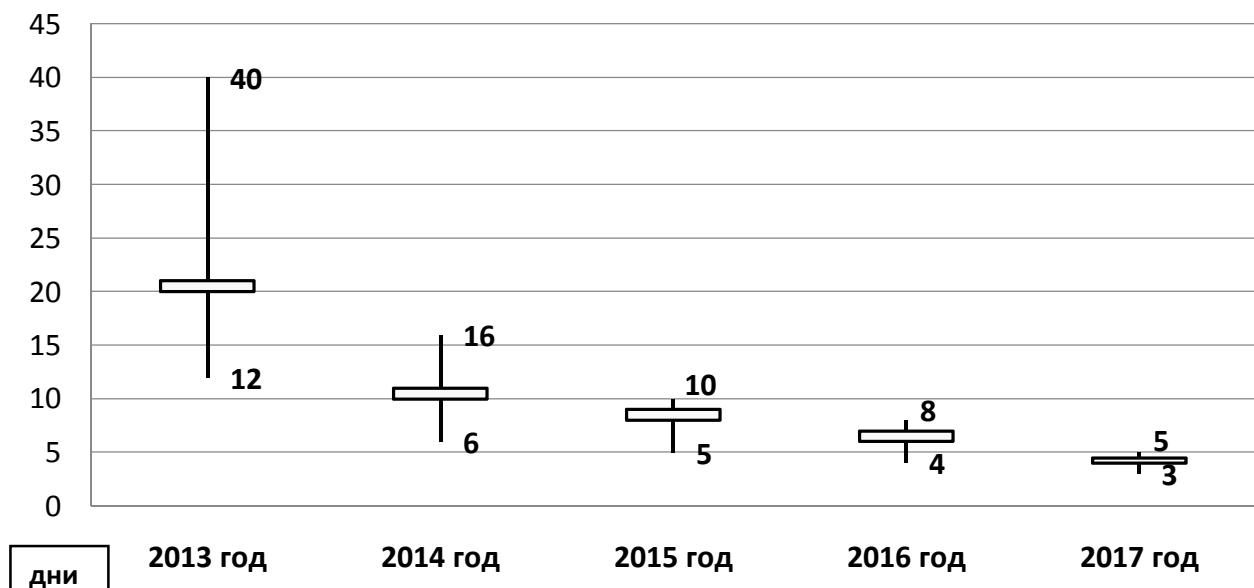
Таблица 4.2.1 – Временной интервал между результатами Xpert-MBT/Rif и началом лечения больных с рифампицино-устойчивостью РУ ТБ, $n = 275^*$

Дни	Количество больных, начавших лечение ПТП	95 % ДИ
0–7	82	29,8 % (0,25–0,35)
8–14	81	29,4 % (0,24–0,35)
15–21	42	15,3 % (0,12–0,20)
22–31	27	9,8 % (0,07–0,13)
> 31	43	15,6 % (0,12–0,20)

Примечание: * Общее количество пациентов с июля 2012 года по декабрь 2014 года; полная информация по годам приведена в диаграмме 4.3: 2013 и 2014 годы в сравнении; РУ ТБ – туберкулез с рифампицином-устойчивостью; 95 % ДИ рассчитан биномиальным методом Уилсона.

Установлено, что на основе результата теста Xpert-MTB/Rif, на этапе внедрения Xpert-MTB/Rif метода (2012–2014 годы) начали лечение в течение 2-х недель 59,2 % больных ТБ с ЛУ, а до 3-х – 74,5 % ($p < 0,001$, 95 % ДИ 0,20–0,30) и лишь 25,5 % – в более поздние сроки.

Время начала лечения после получения результата по Xpert-MTB/Rif в днях представлены на рисунке 4.2.1.



Примечание: * МКИ – межквартильный интервал, сравнение среднего времени между результатом Xpert и началом лечения ТБ в годах рассчитан тестом Манна – Уитни.

Рисунок 4.2.1 – Время начала лечения после получения результата по Xpert-MTB/Rif, МКИ в днях

Самое короткое среднее время от результатов Xpert-MTB/Rif до начала лечения было 10 дней (межквартильный интервал – МКИ: 6–16) в 2014 году по сравнению с 20 днями в 2013 году (МКИ: 12–40; $p < 0,001$).

По стране с 2014 года были внедрены рекомендованные ВОЗ отчетные формы ТБ 08 «Сроки начала лечения препаратами второго ряда», включающие информацию по срокам начала лечения препаратами второго ряда больных ТБ с лекарственной устойчивостью. Внедрение этих форм позволило получить результаты, показывающие сокращение срока начала лечения больных РУ ТБ: МКИ – 5–10 дней в 2015 году, 4–8 дней в 2016 году и МКИ 3–5 дней в 2017 году ($p < 0,001$), в сравнении с 2013 и 2014 годом.

Таким образом, внедрение метода Xpert по стране позволило значительно сократить время начала лечения больных ТБ после получения результата в течение 4-х лет (с 2013 года по 2017 годы) ($p < 0,001$, 95 % ДИ 24,32–62,09).

Результаты данного исследования дали основания открыть 11 дополнительных врачебных еженедельных консилиумов по назначению

лечения больным МЛУ ТБ, на которых принимается коллегиальное решение по лечению больных с учетом подписания договора согласия на то больного.

Резюме. Внедрение метода Xpert по стране позволило значительно сократить время начала лечения больных ТБ после получения результата с 2013 года по 2017 год ($p < 0,001$).

Преимуществом экспресс-метода Xpert/Rif является скорость, быстрота получения результата исследования – 2 часа, которое позволяет начать лечение в первые дни выявления ТБ, которое, в свою очередь, приведет к раннему прекращению бактериовыделения и профилактике распространения ТБ среди населения.

Резюме по главе. Технологические успехи в амплификации нуклеиновых кислот – Xpert-MTB/RIF привели к прорывам в раннем выявлении ТБ по сравнению с традиционными исследованиями ТЛЧ мокроты.

Полученные данные показали, что совпадение результатов исследования тестов, использующихся в стране для обнаружения МБТ высокое ($p < 0,001$). Сравнение результатов ТЛЧ Xpert-MTB/Rif с другими лабораторными методами показали высокое совпадение результатов Xpert и LPA как среди рифампицин-устойчивых, так и среди рифампицин-чувствительных. Методы Xpert-MTB/Rif и LJ, также Xpert-MTB/RIF и MGIT продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность по устойчивости к рифампицину.

При сравнении дискордантных (несовпадающих) результатов у больных по обнаружению МБТ было установлено, что несовпадающие результаты встречаются реже между Xpert и LPA, чем доля результатов между Xpert/Rif и MGIT ($p = 0,045$) и Xpert/Rif с LJ ($p > 0,05$). Таким образом, наиболее часто дискордантные результаты отмечаются при методе MGIT и Xpert ($p < 0,001$), чем при LPA и Xpert. Выявлено, что при этом дискордантные результаты наиболее реже в случаях с МБТ (+) при сравнении анализов между Xpert и LPA в сравнении с данными между Xpert с ТЛЧ в жидкой среде ($p < 0,001$) и между данными Xpert и ТЛЧ в твердой среде ($p = 0,023$).

Дискордантные результаты как по выявлению МБТ с устойчивостью к

рифампицину, так и чувствительностью к данному препарату одинаково часто встречаются при различных методах ($p > 0,05$).

Достоинством экспресс-метода Xpert/Rif является скорость, быстрота получения результата исследования – 2 часа, при этом его результаты почти полностью совпадают ($p > 0,05$) с результатами уже апробированными других долгосрочных (28–42 дней) фенотипических тестов. Результаты проведённых исследований позволили дополнительно организовать и открыть 11 врачебных консилиумов, которые принимают коллегиальное решение по назначению лечения больным МЛУ ТБ с учетом их согласия. Внедрённые с 2014 года в практику отчетные формы ТБ 08 «Сроки начала лечения препаратами второго ряда» показали, что сроки начала терапии имеют тенденцию к сокращению с 8 дней в 2015 году, 6 дней в 2016 году и 4 дня в 2017 году; $p < 0,001$.

ГЛАВА 5 КЛИНИКО-РЕНТГЕНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

В данной главе рассмотрены клинические, рентгенологические, лабораторные особенности течения МЛУ ТБ за 2016–2017 годы.

Для решения 3-й задачи был проведен сравнительный анализ клинических особенностей 2-х групп больных ТБ с МЛУ. В основную группу (ОГ-І) – отнесены 115 больных, с впервые выявленным ТБ (новыми случаями – НС), но наличием МЛУ ТБ к ПТП; группу ОГ-ІІ составили 129 больных ранее леченых (РЛ) с МЛУ.

В таблице 5.1 представлена возрастно-половая характеристика больных. Из таблицы следует, что среди больных с МЛУ ТБ (ОГ-І) чаще молодых людей в возрасте 18–29 лет по сравнению с лицами в возрасте 50 лет и старше ($p = 0,012, \chi^2$), у которых чаще регистрируется ТБ с ЛЧ (КГ-І) ($p < 0,001, \chi^2$).

Таблица 5.1 – Распределение больных ТБ с МЛУ и ЛЧ по полу и возрасту

Группы	Возраст, лет				Пол	
	18–29	30–39	40–49	50 и <	муж	жен
Впервые выявленные больные ТБ						
ОГ-І, n = 115	60	32	17	6	73	42
%	52,2	27,8	14,8	5,2	63,5	36,5
p между ОГ-І и КГ-І	0,012	0,409	0,396	< 0,001	0,204	0,204
КГ-І, n = 100	35	22	10	33	54	46
%	35,0	22,0	10,0	33,0	54,0	46,0
Всего, n = 215	95	54	27	39	127	88
%	44,2	25,1	12,6	18,1	59,1	40,9
Ранее леченные случаи ТБ						
ОГ-ІІ, n = 129	59	39	17	14	90	39
%	45,7	30,2	13,2	10,9	69,7	30,3
p между ОГ-ІІ и КГ-ІІ	0,023	0,411	0,932	< 0,001	0,133	0,133

Продолжение таблицы 5.1

Группы	Возраст, лет				Пол		
	18–29	30–39	40–49	50 и <	муж	жен	
КГ-II, n = 140	45	35	20	40	85	55	
%	32,1	25,0	14,3	28,6	60,7	39,3	
Всего, n = 269	104	74	37	54	175	94	
%	38,7	27,5	13,7	20,1	65,1	34,9	
Итого все случаи ТБ	ОГ, n = 244	119	71	34	20	163	81
	%	48,8	29,1	13,9	8,2	66,8	33,2
	р между ОГ и КГ	< 0,001	0,219	0,741	< 0,001	0,055	0,055
	КГ, n = 240	80	57	30	73	139	101
	%	33,3	23,7	12,5	30,4	57,9	42,1

Примечание: *расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона.

Стоит отметить, что среди ранее леченых больных МЛУ ТБ в ОГ-II ($p = 0,023$, χ^2), также, как и в случаях с впервые выявленными в ОГ-I, чаще были молодые люди в возрасте 18–29 лет, чем КГ-II.

Таким образом, рассмотрев возрастную особенность встречаемость МЛУ ТБ было установлено, что новые случаи (впервые выявленные) и ранее леченые формы ТБ чаще диагностируется у лиц молодого возраста, чем среди больных ТБ с лекарственной чувствительностью ($p = 0,012$ и $p = 0,023$).

Анализ частоты встречаемости отдельных форм ТБ у больных разных групп представлен в таблице 5.2. При сравнении частоты клинических форм туберкулеза легких у больных с МЛУ и ЛЧ отмечено, что инфильтративная форма ТБ была наиболее частой во всех 4-х сравниваемых группах.

Следует отметить, что фиброзно-кавернозный ТБ был зарегистрирован, как в ОГ-I (16/13,9 % против больных ранее леченых у 2/2,0 %, $p = 0,002$, χ^2), так и в ОГ-II (46/35,7 % против 22/15,7 % больных с ранее леченным ТБ с ЛЧ, $p < 0,001$, χ^2 , 95 % ДИ 1,19–3,28) по сравнению с группами КГ-I и КГ-II, в тоже время у больных КГ-I чаще ($p = 0,016$) встречался диссеминированный туберкулез

легких (15/15,0 % случаях против 6/5,2 %, 95 % ДИ 1,19–8,61, χ^2). В группе КГ-II инфильтративная форма туберкулёза была наиболее частой ($p = 0,008$), чем ОГ-II (ОШ = 1,98, 95 % ДИ 1,19–3,28, χ^2).

Таблица 5.2 – Клинические формы ТБ у больных с МЛУ и ЛЧ

Группы	Клинические формы ТБ легких					
	инфилтра тивная	диссемини рованная	фктул	каверн озная	цирроти ческая	казеозная пневмония
Впервые выявленные больные						
ОГ-I, n = 115	91	6	16	2	0	0
%	79,1	5,2	13,9	1,7	0,0	0,0
р между ОГ-I и КГ-I	0,585	0,016	0,002	—	—	—
КГ-I, n = 100	83	15	2	0	0	0
%	83,0	15,0	2,0	0,0	0,0	0,0
Всего, n = 215	174	21	18	2	0	0
%	80,9	9,8	8,4	0,9	0,0	0,0
Ранее леченные						
ОГ-II, n = 129	72	8	46	0	0	3
%	55,8	6,2	35,7	0,0	0,0	2,3
р между ОГ-II и КГ-II	0,008	0,257	< 0,001	—	—	—
КГ-II, n = 140	100	14	22	0	4	0
%	71,4	10,0	15,7	0,0	2,8	0,0
Всего, n = 269	172	22	68	0	4	3
%	63,9	8,2	25,3	0,0	1,5	1,1
Итого все случаи ТБ	ОГ, n = 244	163	14	62	2	3
	%	66,8	5,7	25,4	0,8	1,2
	р между ОГ и КГ	0,002	0,015	< 0,001	—	—
	КГ, n = 240	183	29	24	0	4
	%	76,2	12,1	10,0	—	1,7

Из таблицы 5.2 следует, что у больных, как у впервые выявленных с МЛУ ТБ (ОГ-І), так и у ранее леченых, чаще имелись хронические деструктивные формы ТБ лёгких – ФКТЛ (в ОГ-І – 16/13,9 % против КГ-І – 2/2,0 %, $p = 0,002$, χ^2 , ОШ = 7,92, 95 % ДИ 1,77–35,40 и в ОГ-ІІ – 35,7 % против КГ-ІІ – 15,7 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,973, 95 % ДИ 1,66–5,31), чем у пациентов с сохранением лекарственной чувствительности МБТ.

Итоговый анализ (таблица 5.2) структуры клинических форм ТБ от общего числа больных с ЛЧ – ОГ ($n = 240$) и МЛУ КГ – ($n = 244$) показал: чаще диагностирована инфильтративная форма ТБ легких (163/66,8 % и 183/76,2 % соответственно группам, $p = 0,022$, χ^2 , ОШ = 1,59, 95 % ДИ 1,07–2,38). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких встречался чаще у больных МЛУ ТБ, по сравнению с больными ЛЧ (62/25,4 % против 24/10,0 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,07, 95 % ДИ 1,84–5,11), тогда как диссеминированный ТБ легких наблюдался реже (14/5,7 % против 29/12,1 %, $p = 0,015$, χ^2 , ОШ = 2,26, 95 % ДИ 1,16–4,39).

Среди больных разных групп встречались единичные пациенты с кавернозным ТБ (2/0,8 %), казеозной пневмонией (3/1,2 %) и цирротическим ТБ – (4/1,7 %). ФКТЛ диагностировался чаще у больных ОГ по сравнению с больными КГ (62/25,4 % против 24/10,0 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,06, 95 % ДИ 1,84–5,11).

Результаты клинических проявлений туберкулёза у больных с МЛУ и лекарственной чувствительностью (ЛЧ) представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Клинические проявления туберкулёза у больных с МЛУ и лекарственной чувствительностью – ЛЧ

Клинические симптомы	Группы сравнения				p	
	ОГ-І, n = 115		КГ-І, n = 100			
	абс	%	абс	%		
Всего впервые выявленных больных ТБ, n = 215						
Симптомы интоксикации	93	80,9	93	93,0	0,017	
Выраженные симптомы интоксикации	50	43,5	25	25,0	0,005	
Повышение температуры до фебрильных цифр	49	42,6	24	24,0	0,005	
Одышка	85	73,9	52	52,0	< 0,001	
Кашель с выделением мокроты	86	74,8	97	97,0	< 0,001	
Боли в груди	39	33,9	29	29,0	0,440	
Всего ранее леченные больные ТБ, n = 269						
	ОГ-ІІ, n = 129		КГ-ІІ, n = 140		p	
	абс	%	абс	%		
Симптомы интоксикации	107	82,9	134	95,7	< 0,001	
Выраженные симптомы интоксикации	59	45,7	36	25,7	< 0,001	
Повышение температуры до фебрильных цифр	58	45,0	24	26,4	< 0,001	
Одышка	102	79,1	78	55,7	< 0,001	
Кашель с выделением мокроты	106	82,2	140	100,0	< 0,001	
Боли в груди	55	42,6	50	35,7	0,246	
Всего больные ТБ, n = 484						
	ОГ, n = 244		КГ, n = 240		p	
	абс	%	абс	%		
Симптомы интоксикации	200	82,0	227	94,6	< 0,001	
Выраженные симптомы интоксикации	109	44,7	61	25,4	< 0,001	
Повышение температуры до фебрильных цифр	107	43,5	61	25,4	< 0,001	
Одышка	187	76,6	130	54,2	< 0,001	
Кашель с выделением мокроты	192	78,7	237	98,7	< 0,001	
Боли в груди	94	38,5	79	32,9	0,199	

Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона.

Симптомы интоксикации наблюдались у больных КГ-І чаще (93/93,0 %), чем в ОГ-І, $p = 0,017$. Однако симптомы интоксикации в виде слабости, повышения температуры тела до фебрильных цифр и выраженного недомогания, а также наличия респираторных симптомов – кашля, одышки чаще встречались у больных ОГ (50/43,5 % и 25/25,0 % ТБ с ЛЧ, $p = 0,005$), по сравнению с больными КГ-І. Такие же результаты получены и в группах сравнения ранее леченного ТБ: симптомы интоксикации в КГ-ІІ у 95,7 % больных и в ОГ-ІІ – у 82,9 %, $p < 0,001$, выраженные симптомы интоксикации – 25,7 % и 45,7 % соответственно группам, при этом $p < 0,001$.

Таким образом, симптомы интоксикации чаще наблюдаются у больных с ЛЧ ТБ без наличия (КГ-І) или с наличием эпизода лечения (КГ-ІІ) ($p < 0,001$), но выраженный интоксикационный синдром чаще у больных как впервые выявленным МЛУ ТБ (ОГ-І), так и ранее получавшие лечение (ОГ-ІІ) ($p < 0,001$).

Сравнение групп ЛЧ и МЛУ ТБ показало, что симптомы интоксикации наблюдались у большинства больных в обеих группах, но чаще в КГ (227/94,6 %), чем в ОГ – с МЛУ (200/82,0 %) ($p < 0,001$). Однако симптомы интоксикации в виде слабости, повышения температуры тела до фебрильных цифр и выраженного недомогания, а также наличия респираторных симптомов – кашля, одышки чаще встречались у больных ОГ (109/44,7 % против 61/25,4 % с КГ ЛЧ, $p < 0,001$).

У больных до начала лечения препаратами второго ряда средние показатели форменных элементов белой и красной крови имели различие между группами сравнения впервые выявленным ТБ. У больных ОГ-І чаще (57/49,6 %) наблюдались гипо- и нормохромная анемии, чем у больных КГ-І (34/34,0 %) ($p = 0,022$, χ^2). Однако при анализе лейкоцитарной формулы средние показатели количества эозинофилов и моноцитов отмечена тенденция к лейкоцитозу с нейтрофильным сдвигом влево и не имели различия между сравниваемыми группами (в ОГ-І – 13/11,3 % и в КГ-І – 12/12,0 %, $p = 0,874$). В то же время лимфопения (38/33,0 % против 17/17,0 %, $p = 0,008$, χ^2), эозинофилия (19/16,5 % против 5/5,0 %, $p = 0,008$, χ^2), моноцитоз (13/11,3 % против 3/3,0 %, $p = 0,016$) и

увеличение СОЭ были чаще при ОГ-І, чем в КГ-І (94/81,7 % против 67/67,0 %, $p = 0,013$, χ^2). Установлено, что среди ранее леченых форм ТБ имеется аналогия в показателях гемограммы с впервые выявленными ТБ (ЛЧ и МЛУ ТБ). В ОГ-ІІ также чаще встречаются анемии (65/50,4 % против 48/34,3 %, $p = 0,008$), лимфопения (42/32,5 % против 24/17,1 %, $p = 0,004$), эозинофилия (21/16,3 % против 8/5,7 %, $p = 0,006$), моноцитоз (13/10,1 % против 5/3,6 %, $p = 0,033$) и ускоренная СОЭ (104/80,6 % против 94/67,1 %, $p = 0,013$), чем при КГ-ІІ. Также лейкоцитоз со сдвигом влево одинаково чаще выявлены в обеих группах ($p > 0,05$).

Изменения в периферической крови имели различие между группами сравнения. У больных ОГ чаще наблюдались гипо- и нормохромная анемии (122/50 % против 82/34,2 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 1,927, 95 % ДИ 1,34–2,78), отмечена тенденция к лейкоцитозу с нейтрофильным сдвигом влево (28/11,5 % против 31/12,9 %, $p = 0,628$), лимфопения (80/32,8 % против 41/17,1 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,368, 95 % ДИ 1,54–3,64), эозинофилия (40/16,4 % против 13/5,4 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,424, 95 % ДИ 1,78–6,58), моноцитоз (26/10,6 % против 8/3,3 %, $p = 0,002$, χ^2 , ОШ = 3,459, 95 % ДИ 1,53–7,80) и увеличение СОЭ (198/81,1 % против 161/67,1 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,112, 95 % ДИ 1,40–3,21). Это возможно связано тем, что в этой группе чаще имелись запущенные деструктивные формы легочного ТБ как ФКТЛ в ОГ-І у 13,9 % и ОГ-ІІ – у 35,7 %, тогда как в КГ-І – у 2,0 % и КГ-ІІ – у 15,7 % ($p = 0,002$ и $p < 0,001$).

Оценка результатов интенсивности бактериовыделения проводилась по традиционной методике, где $n(3+)$ и $n(2+)$ – обильное, $n(1+)$ – умеренное, $n($ до 10 в п/зр) – скучное [42, 48].

Интенсивность бактериовыделения у больных впервые выявленным ТБ с МЛУ и ЛЧ по клиническим формам, представлена в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Интенсивность бактериовыделения у больных впервые выявленным ТБ с МЛУ и ЛЧ по клиническим формам

Группы	Интенсивность бактериовыделения			
	3+	2+	1+	до 10 п/зр
Инфильтративный ТБ				
ОГ-І, n = 91	28	11	40	11
%	30,8	13,2	43,9	12,1
р между ОГ-І и КГ-І	0,937	< 0,001	0,006	> 0,05
КГ-І, n = 83	26	35	20	2
%	31,3	42,2	24,1	2,4
Диссеминированный ТБ				
ОГ-І, n = 6	4	0	2	0
%	33,7	0,0	33,3	0,0
р между ОГ-І и КГ-І	> 0,05	—	> 0,05	—
КГ-І, n = 15	6	6	2	1
%	40,0	40,0	13,3	6,7
Фиброзно-кавернозный ТБ				
ОГ-І, n = 16	4	6	6	0
%	25,0	37,5	37,5	0,0
р между ОГ-І и КГ-І	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—
КГ-І, n = 2	1	1	0	0
%	50,0	50,0	0,0	0,0
Кавернозный ТБ				
ОГ-І, n = 2	0	2	0	0
%	0,0	100,0	0,0	0,0
р между ОГ-І и КГ-І	—	—	—	—
КГ-І, n = 0	0	0	0	0
Итого все случая ТБ	ОГ, n = 115	36	20	48
	%	31,3	17,4	41,7
	р между ОГ-І и КГ-І	0,039	< 0,001	0,003
	КГ, n = 100	33	42	22
	%	33,0	42,0	22,0
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона и ТТФ.				

Микроскопия мокроты выявила у больных с МЛУ ТБ умеренное (48/41,7 %) и скучное (11/9,6 %) бактериовыделение (в ОГ-І), чем у больных с ЛЧ ТБ (КГ-І) (22/22,0 %) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,54, 95 % ДИ 1,39–4,63).

Данный факт связан с тем, что умеренное бактериовыделение чаще наблюдалось среди больных с инфильтративной формой туберкулеза у МЛУ ТБ (40/43,9 % из $n = 91$), чем у больных с ЛЧ ТБ (20/24,1 % из $n = 83$) ($p = 0,006$). При других формах ТБ подобный факт не выявлен.

Интенсивность бактериовыделения у больных ранее леченным ТБ с МЛУ и ЛЧ по клиническим формам представлена в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Интенсивность бактериовыделения у больных ранее леченным ТБ с МЛУ и ЛЧ по клиническим формам

Группы	Интенсивность бактериовыделения			
	3+	2+	1+	до 10 п/зр
Инфильтративный ТБ				
ОГ-ІІ, $n = 72$	1	4	57	10
%	1,4	5,5	79,2	13,9
р между ОГ-ІІ и КГ-ІІ	< 0,05	> 0,05	< 0,001	0,039
КГ-ІІ, $n = 100$	21	7	45	27
%	21,0	7,0	45,0	27,0
Диссеминированный ТБ				
ОГ-ІІ, $n = 8$	2	2	3	1
%	25,0	25,0	37,5	12,5
р между ОГ-ІІ и КГ-ІІ	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КГ-ІІ, $n = 14$	4	4	4	2
%	28,6	28,6	28,6	14,3
Фиброзно-кавернозный ТБ				
ОГ-ІІ, $n = 46$	16	20	10	0
%	34,8	43,5	21,7	0,0
р между ОГ-ІІ и КГ-ІІ	0,397	0,878	0,201	
КГ-ІІ, $n = 22$	10	10	2	0
%	45,4	45,4	9,1	0,0

Продолжение таблицы 5.5

Группы	Интенсивность бактериовыделения			
	3+	2+	1+	до 10 п/зр
Цирротический ТБ				
ОГ-II, n = 0	0	0	0	0
%	0,0	0,0	0,0	0,0
р между ОГ-II и КГ-II				
КГ-II, n = 4	1	1	1	1
%	25,0	25,0	25,0	25,0
Казеозная пневмония				
ОГ-II, n = 3	1	2	0	0
%	33,3	66,7	0,0	0,0
р между ОГ-II и КГ-II				
КГ-II, n = 0	0	0	0	0
%	0,0	0,0	0,0	0,0
Итого все случаи ТБ	ОГ-II, n = 129	20	28	70
	%	15,5	21,7	54,3
	р между ОГ-II и КГ-II	0,054	0,207	0,007
	КГ-II, n = 140	35	22	53
	%	25,0	15,7	37,5
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона и ТТФ.				

Сравнение ОГ-II (70/54,3 %) с КГ-II (53/37,8 %) показало, что также больные МЛУ ТБ являются умеренными бактериовыделителями ($p = 0,007$, χ^2 , ОШ = 1,95, 05 % ДИ 1,20–3,17) за счет также частого наблюдения инфильтративных форм ТБ с умеренным бактериовыделением (57/79,2 % из $n = 72$), чем при ЛЧ ТБ (45/45,0 % из $n = 100$).

Интенсивность бактериовыделения у больных ТБ с МЛУ и ЛЧ представлена в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Интенсивность бактериовыделения у больных ТБ с МЛУ и ЛЧ

Группы	Интенсивность бактериовыделения			
	3+	2+	1+	до 10 п/зр
Впервые выявленные больные				
ОГ-I, n = 115	36	20	48	11
%	31,3	17,4	41,7	9,6
p между ОГ-I и КГ-I	0,039	< 0,001	0,003	> 0,05
КГ-I, n = 100	33	42	22	3
%	33,0	42,0	22,0	3,0
Всего, n = 215	69	62	70	14
%	32,1	28,8	32,5	6,5
Ранее леченные				
ОГ-II, n = 129	20	28	70	11
%	15,5	21,7	54,3	8,5
p между ОГ-II и КГ-II	0,054	0,207	0,007	0,004
КГ-II, n = 140	35	22	53	30
%	25,0	15,7	37,8	21,4
Всего, n = 269	55	50	123	41
%	20,4	18,6	45,7	15,2
Все больные ТБ				
Итого все случаи ТБ	ОГ, n = 244	56	48	118
	%	22,9	19,7	48,4
	p между ОГ и КГ	0,176	0,069	< 0,001
	КГ, n = 240	68	64	75
	%	28,3	26,7	31,2
Примечание: * расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона и ТТФ.				

Сравнение результатов микроскопии мокроты показало, что больные ОГ чаще являлись умеренными бактериовыделителями, чем пациенты КГ – (118/48,4 % и 75/31,3 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,060, 95 % 1,42–2,98), у которых чаще встречалось обильное бактериовыделение (104/42,6 % и 132/55,0 % при ТБ с ЛЧ, $p = 0,007$, χ^2 , ОШ = 0,61, 95 % ДИ 0,42–0,87) (таблица 5.6).

Таким образом, проводимые сравнения показали, что как у впервые выявленных, так и ранее получавших лечение больных с МЛУ ТБ отмечалось умеренное бактериовыделение. ($p < 0,001$ и $p = 0,007$, χ^2).

Факт умеренного бактериовыделения у больных среди ранее леченных МЛУ ТБ вероятно связан с существованием в данной группе больных различных популяций микобактерий, в состав которых входят как лекарственно-чувствительные, так и лекарственно-устойчивые штаммы. При лечении ППР лекарственно-чувствительные штаммы погибают, а лекарственно-устойчивые сохраняют свою жизнеспособность. В результате после кратковременного клинико-рентгенологического улучшения и наступления конверсии в мазке или посеве мокроты, у больного вновь начинают нарастать клинические симптомы и возобновляются симптомы, что согласуется данными ряда авторов [49, 155, 184, 185, 186].

Рентгенотомографическое обследование больных включало обзорные рентгенограммы органов грудной клетки и линейные томограммы. При сравнении данных рентгенотомографии больных ОГ и КГ изменения были выявлены по распространенности специфического поражения лёгких и по размерам полостных образований в легких.

Во всех группах преобладали больные с пневмониогенной полостью распада (35,6 %; 39,0 %, 26,3 %, 36,4 %) и сформированными кавернами (39,1 %; 44,0 %; 21,7 %; 32,1) ($p > 0,05$). Начинающийся распад, рентгенологический признак – просветление определялось в 1/10 случаев во всех 4-х группах (11,3 %; 15,0 %; 16,3 %, 12,8 %, $p > 0,05$), а фиброзные каверны наблюдались чаще в ОГ-І и ОГ-ІІ (39,1 % и 35,7 %), чем в КГ-І и КГ-ІІ (2,0 % и 15,7 %) ($p = 0,002$ и $p < 0,001$) (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Характер деструктивных изменений в легочной ткани у больных с впервые выявленным (МЛУ n = 115 и ЛЧ n = 100) и ранее леченным ТБ (МЛУ n = 129 и ЛЧ n = 140)

Группы больных	Характер каверны							
	Начинающийся распад		Пневмониогенна я каверна		Эластическая каверна		Фиброзная каверна	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	Впервые выявленные							
ОГ-І, n = 115	13	11,3	41	35,6	45	39,1	16	13,9
p между ОГ-І и КГ-І	> 0,05		> 0,05		0,470		0,002	
КГ-І, n = 100	15	15,0	39	39,0	44	44,0	2	2,0
Ранее леченые								
ОГ-ІІ, n = 129	21	16,3	34	26,3	28	21,7	46	35,7
p между ОГ-ІІ и КГ-ІІ	> 0,05		0,076		0,055		< 0,001	
КГ-ІІ, n = 140	18	12,8	51	36,4	45	32,1	22	15,7
Все случаи ТБ								
Все ОГ, n = 244	34	27,6	75	61,9	73	60,8	62	49,6
p между ОГ и КГ	> 0,05		0,117		0,095		< 0,001	
Все КГ, n = 240	33	27,8	90	75,4	89	76,1	24	17,7
Примечание: * – расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона.								

Распространенность легочного туберкулезного поражения у больных ТБ в сравниваемых группах представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Распространенность туберкулезного поражения лёгких у больных с впервые выявленным (МЛУ $n = 115$ и ЛЧ $n = 100$) и ранее леченным ТБ (МЛУ $n = 129$ и ЛЧ $n = 140$)

Группы больных	Локализация									
	1 сегмент		2 сегмента		доля		2 и < доли		тотальная	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Впервые выявленные										
ОГ-І, $n = 115$	8	6,9	20	17,4	37	32,2	44	38,3	6	5,2
р между ОГ-І и КГ-І	0,060		< 0,001		< 0,001		< 0,001		0,083	
КГ-І, $n = 100$	19	19,0	38	38,0	18	18,0	10	10,0	15	15,0
Ранее леченные										
ОГ-ІІ, $n = 129$	12	9,3	15	11,6	55	42,6	27	20,9	20	15,5
р между ОГ-ІІ и КГ-ІІ	0,042		< 0,001		< 0,001		0,152		0,175	
КГ-ІІ, $n = 140$	25	17,9	51	36,4	30	21,4	20	14,3	14	10,0
Все случаи ТБ										
Все ОГ, $n = 244$	10	4,1	25	10,2	102	41,8	81	33,2	26	10,6
р между ОГ и КГ	< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		0,621	
Все КГ, $n = 240$	44	18,3	89	37,1	48	20,0	30	12,5	29	12,1

Рентгенологическое обследование показало, что в ОГ-І чаще основное затемнение локализовалось в пределах верхней доли ($p < 0,001$, ОШ = 2,2, 95 % ДИ 1,14–4,11) или 2 и более верхней и средней долей ($p < 0,001$, ОШ = 5,58, 95 % ДИ 2,62–11,85), чем у пациентов в КГ-І, у которых процесс чаще локализовался в пределах 1 сегмента (S^1 , S^2 , S^6) ($p = 0,06$) или 2 сегментов (S^2 , S^6) ($p < 0,001$, ОШ = 2,90, 95 % ДИ 1,5–5,5).

У пациентов ОГ-ІІ процесс локализовался чаще в пределах верхней доли ($p < 0,001$, ОШ = 2,72, 95 % ДИ 1,60–4,65), чем в КГ-ІІ, у которых, где процесс занимал 2 сегмента (S^2 , S^6) ($p < 0,001$, ОШ = 4,35, 95 % ДИ 2,30–8,25).

Таким образом, при рентгенологическом исследовании было установлено, что у пациентов ОГ туберкулёзное затемнение характеризовалось локализацией в пределах верхней доли ($p < 0,001$) и распространённостью 2 и более доли

(верхней и средней), чем в КГ, где более характерно локализация процесса в пределах 1 сегмента ($p < 0,001$) и процесс занимал 2 сегмента.

Двустороннее поражение легких одинаково часто встречалось как у больных ОГ-І, так у пациентов КГ-І (35/30,4 % и 34/34,0 % соответственно, $p = 0,577, \chi^2$).

В таблице 5.9 представлена характеристика рентгенологических признаков туберкулезного поражения легких у больных в сравниваемых группах.

Таблица 5.9 – Характеристика рентгенологических признаков туберкулезного поражения легких у больных с впервые выявленным (МЛУ $n = 115$ и ЛЧ $n = 100$) и ранее леченым ТБ (МЛУ $n = 129$ и ЛЧ $n = 140$)

Рентгенологические признаки	Группы				p	
	группа ОГ-І (МЛУ ТБ, $n = 115$)		группа КГ-І (ЛЧ ТБ, $n = 100$)			
	абс	%	абс	%		
Впервые выявленные больные						
<i>Распространенность</i>						
Односторонняя	80	69,5	66	66,0	0,577	
Двусторонняя	35	30,4	34	34,0	0,577	
<i>Размеры полостей</i>						
Малые (до 2 см в диаметре)	12	10,4	3	3,0	0,033	
средние (от 2 до 4 см)	86	74,8	95	95,0	< 0,001	
крупные (от 4 до 6 см) и гигантские (более 6 см)	17	14,8	2	2,0	< 0,001	
<i>Количественные</i>						
единичные	3	2,6	7	7,0	0,284	
до 2-3	50	43,5	58	58,0	0,034	
множественные – > 4	62	50,4	35	35,0	0,006	
<i>Очаги отсева</i>	87	75,6	46	46,0	< 0,001	

Продолжение таблицы 5.9

Ранее леченые					
Рентгенологические признаки	группа ОГ-II (МЛУ ТБ, n = 129)		группа КГ-II (ЛЧ ТБ, n = 140)		p
	абс	%	абс	%	
<i>Распространенность</i>					
Односторонняя	74	57,4	97	69,6	0,043
Двусторонняя	55	42,6	43	30,4	0,043
<i>Размеры полостей</i>					
малые (до 2 см)	39	30,2	21	15,0	0,003
средние (от 2 до 4 см)	73	56,6	111	79,3	< 0,001
крупные (от 4 до 6 см) и гигантские (более 6 см)	17	13,2	6	4,3	0,010
<i>Количественные</i>					
единичные	15	11,6	35	25,0	0,005
до 2-3	40	31,0	71	50,7	0,002
множественные - > 4	74	57,4	34	24,3	< 0,001
<i>Очаги отсева</i>	102	79,1	64	45,7	< 0,001
Все случаи ТБ					
	Все ОГ, n = 244		Все КГ, n = 240		p
<i>Распространенность</i>					
Односторонняя	154	63,1	163	67,9	0,267
Двусторонняя	90	36,9	77	32,1	0,267
<i>Размеры полостей</i>					
малые (до 2 см)	51	20,9	24	10,0	< 0,001
средние (от 2 до 4 см)	159	65,2	208	86,7	< 0,001
крупные (от 4 до 6 см) и гигантские (более 6 см)	34	13,9	6	2,5	< 0,001
<i>Количественные</i>					
единичные	18	7,4	42	17,5	< 0,001
до 2-3	90	36,9	129	53,7	< 0,001
множественные - > 4	136	55,7	69	28,8	< 0,001
<i>Очаги отсева</i>	189	77,4	110	45,8	< 0,001
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 .					

Данные таблицы 5.9 свидетельствуют, что двустороннее поражение легких чаще было выявлено у больных ОГ-II, чем у пациентов КГ-II (55/42,6 % и 43/30,4 % соответственно, $p = 0,043$, χ^2 , ОШ = 1,677, 95 % ДИ 1,02–2,77).

Установлено, что по размерам кольцевидных теней малые и средние каверны (от 2 до 4 см) встречались реже у больных ОГ-I (86/74,8 % против 95/95,0 %), чем у больных КГ-I ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 6,41, 95 % ДИ 2,37–17,29), а мелкие до 2 см (12/10,4 % против 3/3,0 %, $p = 0,033$, χ^2 , ОШ = 3,81, 95 % ДИ 1,04–13,80), крупные и гигантские чаще ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 8,50, 95 % ДИ 1,91–37,78), которые отмечались у больных с ФКТ (17/14,8 % против 2/2,0 %).

Множественные полости распада на рентгенограммах легких выявлялись чаще в ОГ-I (62/50,4 %), чем в КГ-I (35/35,0 %) ($p = 0,006$, χ^2 , ОШ = 2,17, 95 % ДИ 1,25–3,77), у которых чаще встречались до 2-3х полостей (58/58,0 % против 50/43,5 %) ($p = 0,034$, χ^2 , ОШ = 1,04, 95 % ДИ 1,79–3,09). Очаги отсева в нижележащих участках легких или в противоположном легком наблюдались чаще у больных ОГ-I (87/75,6 %), чем у больных КГ-I (46/46,0 %) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,65, 95 % ДИ 2,04–6,51).

Аналогичная рентгенологическая картина наблюдалась и между ОГ-II и КГ-II (полости малых размеров – 39/30,2 % против 21/15,0 %, $p = 0,003$, крупные и гигантские – 17/13,2 % против 6/4,3 %, $p = 0,010$) (таблица 5.9). По распространенности туберкулезного поражения двустороннее поражение легких чаще выявлялось у больных ОГ-II, чем у пациентов КГ-II (55/42,6 % против 43/30,4 %, $p = 0,043$, χ^2 , ОШ = 1,68, 95 % ДИ 1,02–2,77).

На рентгенограммах легких множественные полости распада также чаще наблюдались в ОГ-II (74/57,4 %), чем в КГ-II (34/24,3 %) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 4,19, 95 % ДИ 2,49–7,06), у которых чаще встречались единичные (35/25,0 % против 15/11,6 %) ($p = 0,005$, χ^2 , ОШ = 2,53, 95 % ДИ 1,31–4,90) и до 2-3х полостей (71/50,7 % против 40/31,0 %) ($p = 0,002$, χ^2 , ОШ = 2,29, 95 % ДИ 1,39–3,77). Очаги отсева выявлялись чаще у больных ОГ-II (102/79,1 %), чем у больных КГ-II (64/45,7 %) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 4,49, 95 % ДИ 2,62–7,69).

Осложненное течение туберкулеза легких – легочное кровохарканье (3) и

кровотечение (7), легочно-сердечная недостаточность, спонтанный пневмоторакс, плевриты в целом наблюдались чаще у больных ОГ по сравнению с КГ (215/88,1 % и 84/35,0 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 13,768, 95 % ДИ 8,61–22,02). Легочно-сердечная недостаточность у больных ФКТЛ, казеозной пневмонией и диссеминированным ТБ (133/54,5 % против 28/11,7 % при ТБ с ЛЧ, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 9,072, 95 % ДИ 5,68–14,48), кровохарканье и кровотечение – у больных с инфильтративной (2 и 3) и ФКТЛ (1и 3) формами ТБ (83/34,0 % против 18/7,5 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 6,358, 95 % 3,67–11,00) и осложнение в виде экссудативного плеврита у больных с инфильтративной (8), диссеминированными и ФКТЛ формами ТБ (14/5,7 % против 42/17,5 %, $p < 0,001$, χ^2) встречалась чаще в ОГ, чем в КГ.

Резюме. Установлено, что МЛУ ТБ чаще встречается у молодых людей в возрасте 18–29 лет, тогда как ЛЧ ТБ у больных старше 50 лет.

У больных с МЛУ ТБ диагностируется чаще распространённый ФКТЛ, а у пациентов с ЛЧ – инфильтративная форма.

Клинические проявления туберкулеза в виде интоксикационного и респираторного симптомов, чаще отмечаются у больных с МЛУ, тогда как у больных с ЛЧ – клинические проявления заболевания или отсутствуют, или слабо выражены.

По результатам микроскопии мокроты пациенты с МЛУ ТБ являются умеренными бактериовыделителями, чем пациенты ТБ с ЛЧ. Умеренное бактериовыделение чаще наблюдалось среди больных с инфильтративной формой туберкулеза у МЛУ ТБ (40/43,9 % из $n = 91$), чем у больных с ЛЧ ТБ (20/24,1 % из $n = 83$) ($p = 0,006$). При других формах ТБ подобный факт не выявлен.

По рентгенологическим признакам у больных с МЛУ ТБ был распространенный и двусторонний с наличием фиброзных каверн ($p < 0,001$) чаще крупных и гигантских, множественных каверн, с очагами отсева ($p < 0,001$), процесс чаще локализовался в пределах доли ($p < 0,001$) и распространностью 2 и более доли, чем в КГ, где более характерно локализация процесса в пределах

1 сегмента ($p < 0,001$) и процесс занимал 2 сегмента.

Туберкулез у больных ОГ имеет осложненное течение, особенно в виде легочно-сердечной недостаточности и кровохарканья/кровотечения.

ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

В исследование вошли результаты химиотерапии 644 больных, получавших лечение по стандартному курсу.

6.1 Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при приеме противотуберкулезных препаратов

Клиническая оценка эффективности терапии больных ПВР проводилась по динамике состояния пациентов в интенсивной фазе лечения, в период их нахождения в стационаре НЦФ. В исследование вошли результаты химиотерапии 244 больных из 644, которые завершили полный курс предписанного им лечения, длительность которого варьировала от 19 до 38 мес. ($21,1 \pm 2,7$).

При анализе сроков исчезновения клинических симптомов интоксикации у 200 больных через 1 месяц лечения у 111 из них (55,5 %) наблюдалось их исчезновение ($p < 0,001$), через 2 месяца – еще у 33 больных (16,5 %, $p < 0,001$) и к концу 6 месяца лечения – еще у 39 больных (19,5 %, $p < 0,001$). В целом у 183 пациентов (91,5 %) на фоне химиотерапии к концу инъекционной фазы купированы симптомы интоксикации ($p = 0,004$, χ^2 , $OP = 1,116$ и 95 % ДИ 1,04–1,20), у остальных 17 больных (8,5 %, $p < 0,001$, χ^2 , $OP = 9,643$ и 95 % ДИ 6,10–15,25), **они сохранялись**. У этих больных были хронические формы туберкулеза с МЛУ. Отметим, что не у всех 107 больных с повышенной температурой тела до фебрильной наступила её нормализация к концу инъекционной фазы лечения. Так, у 41 (38,3 %, $p = 0,334$) больного нормализация температуры тела наступила после 1 недели лечения, у 42 (39,2 %) пациентов – после 2-х недель, у 10 (9,3 %) – через 3 недели и у 4 пациентов (3,7 %) – к концу 2 месяца лечения. В целом у 97 (90,6 %, $p < 0,001$, χ^2 , $OP = 2,07$, 95 % ДИ 1,77–2,41) больных с повышенной температурой тела через 2 месяца химиотерапии отмечалась её нормализация,

у 10 (9,3 %, $p < 0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса, $OP = 4,69 \%$, $ДИ 2,56–8,61$) пациентов она сохранялась на высоких цифрах, в дальнейшем у них был диагностирован ТБ с ШЛУ.

Из 192 больного с кашлевым синдромом через 1 месяц лечения у 112 (58,3 %, $p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,35$, 95 % 1,18–1,55) больных кашель купировался, через 2 месяца лечения – у 33 (17,2 %) и к концу инъекционной фазы лечения у 172 больных (89,6 %, $p = 0,003$, χ^2 , $OP = 1,14$, 95 % $ДИ 1,05–1,23$) не было кашля. У остальных 20 (10,4 %, $p < 0,001$, χ^2 , $OP = 7,55$, 95 % $ДИ 4,96–11,50$) больных к сроку 6-ти месячной химиотерапии хрипы в легких и кашель сохранялись, но интенсивность значительно уменьшилась.

При аусcultации легких выявлено, что исчезновение катаральных явлений через 1 месяц химиотерапии наблюдалось у 76 (53,9 %, $p = 0,459$) больных из 141 больного. В целом, к концу интенсивной фазы лечения катаральные явления в легких не выслушивались у 113 больных (80,1 %, $p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,37$, 95 % $ДИ 1,21–1,59$).

До начала лечения препаратами второго ряда (ПВР) средние показатели форменных элементов белой и красной крови были без особых отклонений и к концу 6-го месяца лечения (в интенсивной фазе) эти показатели существенно не изменились, $p > 0,05$ (таблица 6.1). Однако при анализе лейкоцитарной формулы $M \pm m$ количества эозинофилов и моноцитов до и после интенсивной фазы лечения выявили высокие различия в сторону повышения их общего количества в пределах допустимой нормы в динамике ($p < 0,001$) и это касается также количества сегментоядерных нейтрофилов ($p \leq 0,05$) и лимфоцитов ($p > 0,05$). По этим изменениям лейкограммы можно определить наличие воспалительного процесса у больных МЛУ ТБ даже на 6-м месяце лечения.

Что же касается скорости оседания эритроцитов (СОЭ), то высокие её показатели ($31,4 \pm 19,7$) на фоне этиотропной терапии имели тенденцию к снижению и к концу интенсивной фазы лечения этот показатель у 92,2 % (225 человек) нормализовался ($16,3 \pm 14,4$). Установлено различие между этими показателями до и после 6-ти месяцев приёма ПТП ($p = 0,000$), $Ме СОЭ 10\text{мм}/\text{ч}$.

Таблица 6.1 – Динамика показателей общего анализа крови у больных МЛУ ТБ при лечении ПВР, $M \pm S$

Показатели крови, n = 244	При поступлении	Динамика показателей крови при контроле, месяцы лечения, $M \pm S$					
		через 1	через 2	через 3	через 4	через 5	через 6
Эритроциты	$4,5 \pm 0,6$	$5,0 \pm 6,6$	$5,0 \pm 7,0$	$5,3 \pm 10,4$	$5,3 \pm 9,7$	$4,6 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$
Гемоглобин	$128,2 \pm 20,3$	$129,9 \pm 21,7$	$130,3 \pm 19,9$	$130,9 \pm 17,8$	$127,2 \pm 18,9$	$131,5 \pm 18,1$	$127,8 \pm 8,4$
Цветной показатель	$0,83 \pm 1,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$
Лейкоциты	$7,3 \pm 2,6$	$7,7 \pm 4,5$	$7,1 \pm 2,4$	$7,0 \pm 2,5$	$7,0 \pm 2,6$	$6,7 \pm 2,3$	$7,1 \pm 3,0$
Эозинофилы	$2,6 \pm 3,1$	$4,2 \pm 4,9$	$4,1 \pm 4,3$	$3,8 \pm 4,6$	$3,3 \pm 3,7$	$3,5 \pm 3,4$	$3,5 \pm 3,4$
Палочкоядерные	$2,6 \pm 2,5$	$2,7 \pm 4,3$	$2,4 \pm 4,0$	$2,8 \pm 6,6$	$2,2 \pm 6,0$	$2,1 \pm 1,8$	$2,1 \pm 1,8$
Сегментоядерные	$64,9 \pm 9,5$	$62,9 \pm 10,8$	$64,0 \pm 10,8$	$62,6 \pm 11,8$	$62,8 \pm 10,4$	$64,0 \pm 9,3$	$63,9 \pm 10,6$
Лимфоциты	$25,9 \pm 9,7$	$26,7 \pm 10,3$	$26,01 \pm 9,9$	$27,3 \pm 9,2$	$27,4 \pm 10,4$	$26,1 \pm 8,4$	$26,3 \pm 10,5$
Моноциты	$3,7 \pm 2,5$	$3,8 \pm 3,0$	$3,8 \pm 4,7$	$3,9 \pm 4,4$	$3,9 \pm 3,8$	$3,7 \pm 3,5$	$4,32 \pm 2,9$
СОЭ	$31,4 \pm 19,7$	$24,4 \pm 18,8$	$20,1 \pm 16,3$	$18,7 \pm 16,4$	$18,1 \pm 16,8$	$16,5 \pm 15,0$	$16,3 \pm 14,4$

Примечание: * расчет значений р-величины проводился по тесту Вилкоксона.

В процессе лечения к 6-му месяцу среднее число лимфоцитов при ФКТЛ ($21,9 \pm 11,5$ до начала лечения против $22,3 \pm 9,6$ на 6-м мес.) и ДТБ ($20,5 \pm 8,7$ до начала лечения против $22,3 \pm 9,0$ на 6-м мес. лечения) до нормальных цифр не достигает, но эти данные не значимые ($p > 0,05$).

Резюме: Оценка эффективности лечения показала, что у 91,5 % больных к концу инъекционной фазы лечения исчезли клинические симптомы интоксикации, у 89,7 % прекратился кашель, у 92,2 % ($16,3 \pm 14,4$) нормализовалась СОЭ, и полностью восстановились показатели лейкоцитарной формулы крови.

6.2 Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью по бактериологической и рентгенологической динамике

В результате химиотерапии ПВР у 119/48,7 % больных на 1-м месяце лечения наступило прекращение бактериовыделения. На 2-м и 3-м месяцах этиотропной терапии удельный вес абациллированных больных увеличился до 68,8 % ($p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,41$, 95 % ДИ 1,21–1,65) и 77,4 % ($p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,59$, 95 % ДИ 1,37–1,81) (у 168 и 189 больных соответственно).

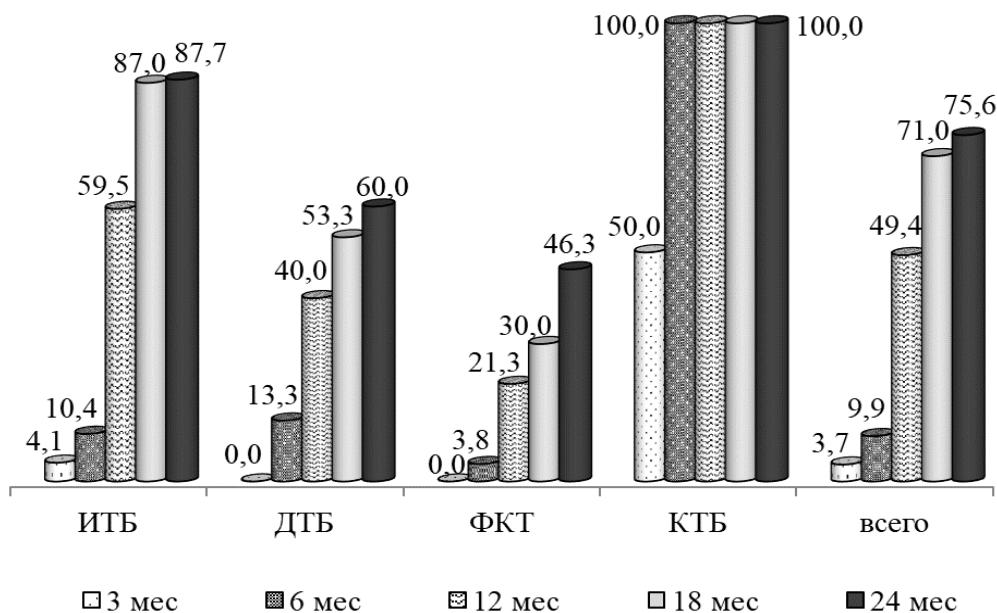
Данный показатель после 4-го и 5-го месяцев лечения был равен 84,1 %/205 ($p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,50$, 95 % ДИ 1,50–1,98) и 87,5 %/213 соответственно ($p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,79$, 95 % ДИ 1,56–2,05). К концу 6-ти месяцев – достиг высоких цифр, составляя – 90,2 %/220 ($p < 0,001$, χ^2 , $OP = 1,85$, 95 % 1,61–2,12) и к окончанию курса лечения сохранялся в этих же пределах.

В результате проводимой терапии на 1 месяце чаще прекращалось бактериовыделение у больных с инфильтративным туберкулезом ($n = 163$) (89/54,6 %, $p = 0,011$, χ^2 , $OP = 1,54$, 95 % ДИ 1,07–2,21), реже при фиброзно-кавернозном ТБ (22/35,5 %), при этом к концу интенсивной фазы лечения различий не было (143/87,7 % и 47/75,8 %, $p = 0,109$).

Почти у половины больных (79/48,5 %) закрытие каверн наблюдалось

к 12 месяцам лечения, и наиболее часто этот показатель отмечался при инфильтративном туберкулезе легких (рисунок 6.2.1). С увеличением сроков приема препаратов все чаще достигалось заживление деструктивных изменений в легких, и далее на 18 и 24 месяцах антибактериальной терапии этот показатель был равен 69,3 % (n = 113, p < 0,001, χ^2 , OR = 1,43, 95 % ДИ 1,18–1,73) и 74,2 % (n = 121) соответственно. К окончанию основного курса лечения закрытие деструктивных изменений в легких наблюдалось в 75,5 % (n = 123) случаев (p < 0,001, χ^2 , OR = 1,56, 95 % ДИ 1,30–1,87).

Следует отметить, что 36 (14,7 %) больным с деструктивными формами туберкулеза на фоне химиотерапии были использованы оперативные методы. При кавернозном и фиброзно-кавернозном ТБ легких оперативные вмешательства позволили улучшить результат лечения на 22,5 % и 25 % соответственно. Деструктивные изменения в легких сохранились в 24,4 % случаев и, в основном, у больных с фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулозом (53,7 % и 40,0 % соответственно).



Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 .

Рисунок 6.2.1 – Закрытие полостных изменений в легких у больных МЛУ ТБ при лечении ПВР, %

Резюме. У больных к концу окончания курса химиотерапии по стандартизованной схеме лечения, рекомендованной ВОЗ, достигнуты достаточно высокие показатели эффективности химиотерапии как по критерию прекращения бактериовыделения (83,6 %), так и по закрытию полостных образований в легких (75,6 %).

6.3 Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике за период с 2005 по 2015 годы

Анализ результатов лечения 6 123 больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в стране за период с 2005 по 2015 годы, показал, что показатель «успеха лечения» колеблется от 42,6 % в 2009 году до 64 % в 2005 году (рисунок 6.3.1). В целом, низкие показатели и неустойчивый характер успешности лечения по когортам в основном обусловлены «прерванным лечением» больных в процессе химиотерапии (глава 7).

Результаты лечения больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в КР за период с 2005 по 2015 годы, проводились по следующим исходам, критериям лечения: «успех лечения», «прервано», «неудача» и «умер» представлены на рисунке 6.3.1.

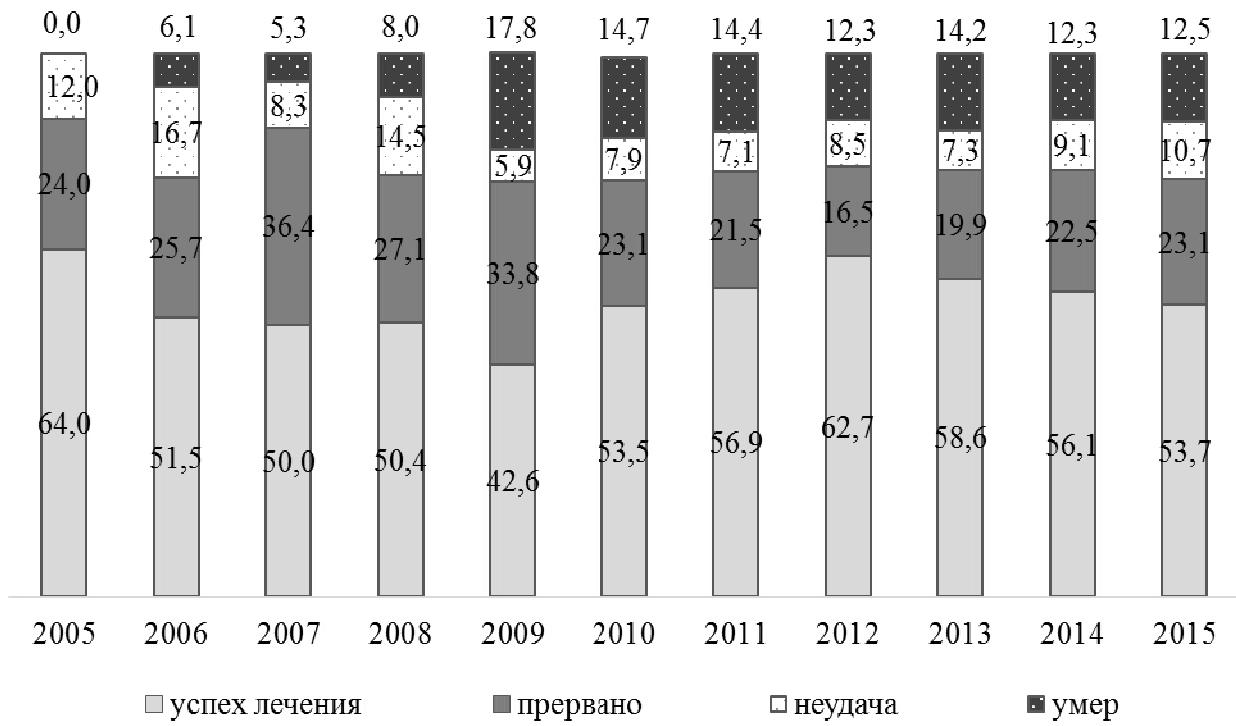


Рисунок 6.3.1 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в КР за период с 2005 по 2015 годы, %

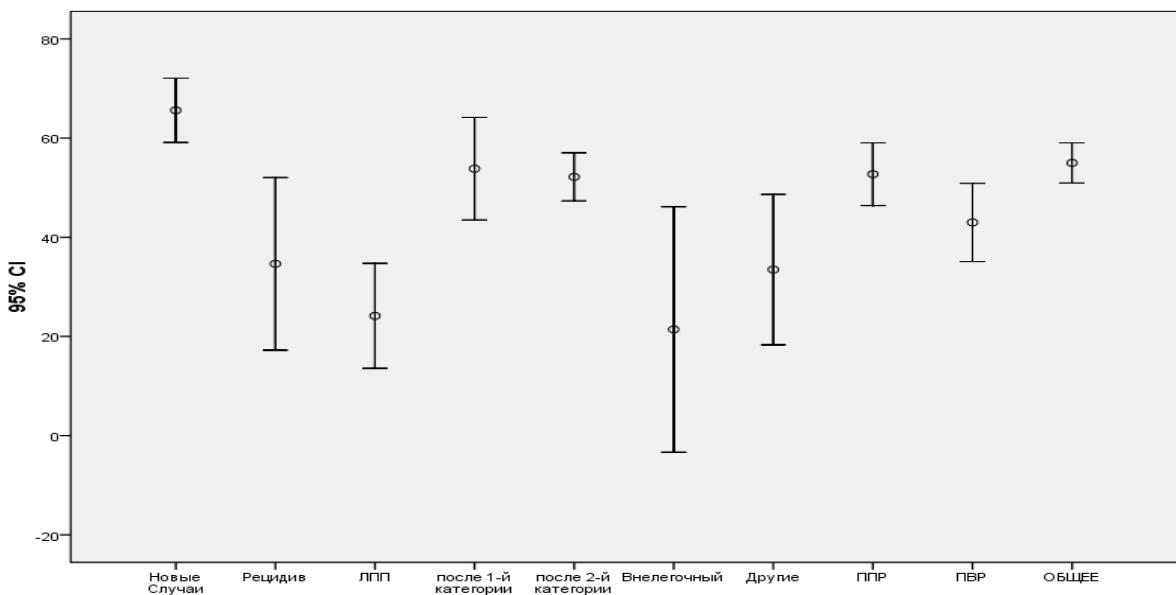
Самые высокие показатели приходятся на тот период, когда на лечение проводился отбор больных (пилотный проект). Успешность лечения была самой высокой в 2012 году, которая отражала результат внедрения лечебно-реабилитационной программы 3-х этапной долгосрочной госпитализации больных социально-дезадаптированных, склонных к отрывам от лечения. При снижении интенсивности этой программы наблюдалось снижение успеха лечения.

Показатель исхода «прерванное лечение» был самым высоким (36,4 %) в 2007 году по причине включения в лечение больных из ГСИН, где отмечались отказы от лечения. Затем данный показатель был равен 33,8 % в 2009 году, при распространении пилотного проекта на всю территорию страны из-за сложности управления над лечением больных с МЛУ ТБ из-за неподготовленности кадров на амбулаторном этапе, плохая диагностика побочных реакций на ПТП, отсутствие препаратов для их купирования и т. д.

Высокие показатели «неудачи лечения» и «умер от туберкулеза» были отмечены в 2005, 2006, 2008 и 2009 годах вследствие прогрессирования туберкулеза у больных МЛУ ТБ, связанны с ожиданием лекарств («листах ожидания препаратов») и частой диагностикой в это время распространенных деструктивных процессов в легких [7].

Кумулятивный анализ эффективности лечения больных МЛУ ТБ в зависимости от случаев заболевания, в целом, показал, что у «впервые выявленных – новых случаев» показатель «успеха лечения» колеблется от 50,0 % в 2009 году до 87,5 % в 2006 году и 63,6 % в 2015 году ($p = 0,075$, $56,1 \pm 6,0$) (приложения А и Б, рисунок 6.3.2). У больных с рецидивом заболевания данный показатель варьирует от 28,6 % в 2008 году до 64,2 % в 2010 году и 55,4 % в 2015 году ($p = 0,282$). Самые низкие показатели отмечаются у больных «лечение после перерыва» (ЛПП) от 28,1 % в 2011 году до 33,5 % в 2015 году ($p = 0,657$). У больных со случаями ТБ «неблагоприятный исход (НИ) после лечения по 1-й категории» (глава 2) данный показатель варьирует от 27,3 % в 2006 году до 61,1 % в 2015 году ($p = 0,781$).

У больных «НИ после лечения по 2-й категории» (глава 2) этот показатель колеблется от 43,4 % в 2007 году до 68,7 % в 2005 году до и 50,4 % в 2015 году ($p = 0,212$). В целом показано, успех лечения у больных с впервые выявленным туберкулезом выше ($65,6 \pm 9,3$), чем у больных ЛПП $32,6 \pm 15,8$, $p < 0,001$, ОШ = 3,47, 95 % ДИ – 2,78–4,33) (см. рисунок 6.3.2). У больных МЛУ ТБ со случаями «неблагоприятный исход (НИ) после лечения по 1-й и 2- категория» успешность лечения находится на одинаковом уровне ($58,2 \pm 15,4$ и $51,6 \pm 7,2$). Успешность лечения больных регистрационной группы «другие» (больной ТБ, который получал ранее лечение, но результат последнего курса лечения не известен или не задокументирован) выше, чем группы «Рецидив» (больной ТБ, у которого выявлен ТБ с бактериовыделением, который получал ранее лечение и считался излеченным или успешно завершившим лечение) ($39,6 \pm 25,9$ и $42,5 \pm 2,26$, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 1,57, 95 % ДИ 1,26–1,95).



Примечание: ЛПП – лечение после перерыва; после 1-й категории – после 1-го эпизода лечения; после 2-й категории – после 2-го эпизода лечения; ППР – препараты первого ряда; ПВР – препараты второго ряда.

Рисунок 6.3.2 – Кумулятивный анализ эффективности лечения больных МЛУ ТБ в зависимости от случаев заболевания, зарегистрированных в КР за период с 2005 по 2015 годы, $M \pm m (\pm S)$, %

Данный показатель у больных ранее получивших лечение только препаратами первого ряда (ППР) лучше ($54,0 \pm 9,4$), чем у больных, которые в прошлом лечились ППР и препаратами второго ряда – ($38,0 \pm 11,8$, $p < 0,001$, ОШ = 1,80, 95 % ДИ 1,55–2,09) (см. приложение Б).

Резюме. Успешно завершивших лечение больных больше среди вновь выявленных – новых случаев ($66,3 \pm 9,3$), чем среди пациентов, возобновивших приём препаратов после перерыва – ЛПП ($32,6 \pm 15,8$), $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,47, 95 % ДИ – 2,78–4,33). У больных, ранее получавших ППР, этот показатель выше $54,0 \pm 9,4$, чем у больных пролечившихся ППР и ПВР – $38,0 \pm 11,6$, $p < 0,001$, ОШ = 1,80, 95 % ДИ 1,55–2,09. Эти данные дают основания полагать, что стандартная схема лечения МЛУ ТБ препаратами второго ряда, является

недостаточно эффективной и рекомендовать поиск других решений для повышения эффективности лечения больных с МЛУ ТБ.

6.4 Отдаленные результаты лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Были проанализированы отдаленные результаты лечения по данным 436 лиц, получивших лечение по поводу МЛУ ТБ за период с 2005 по 2010 годы с различными исходами: «иззечен», «лечение завершено», «отрыв от лечения» и «неблагоприятный исход» заболевания (рисунок 6.4.1). Срок анализа составил от 5 до 10 лет после завершения лечения различными исходами. Например, для лиц, завершивших лечение в 2010 году, была получена информация о состоянии их здоровья в 2015 году. К сожалению, из-за активной миграции населения в стране, отдаленные результаты лечения больных МЛУ ТБ удалось выяснить не во всех случаях – у 436 из 1 471 больного.

Информация о состоянии лиц, получавших лечение за указанные периоды, ежегодно запрашивались у районных врачей-фтизиатров областными координаторами по ЛУ ТБ, затем эти данные перенаправлялись в Национальный центр фтизиатрии.

Отдаленные результаты лечения больных МЛУ ТБ, получивших лечение ПВР за период с 2005 по 2010гг. с различными исходами лечения представлены на рисунке 6.4.1.

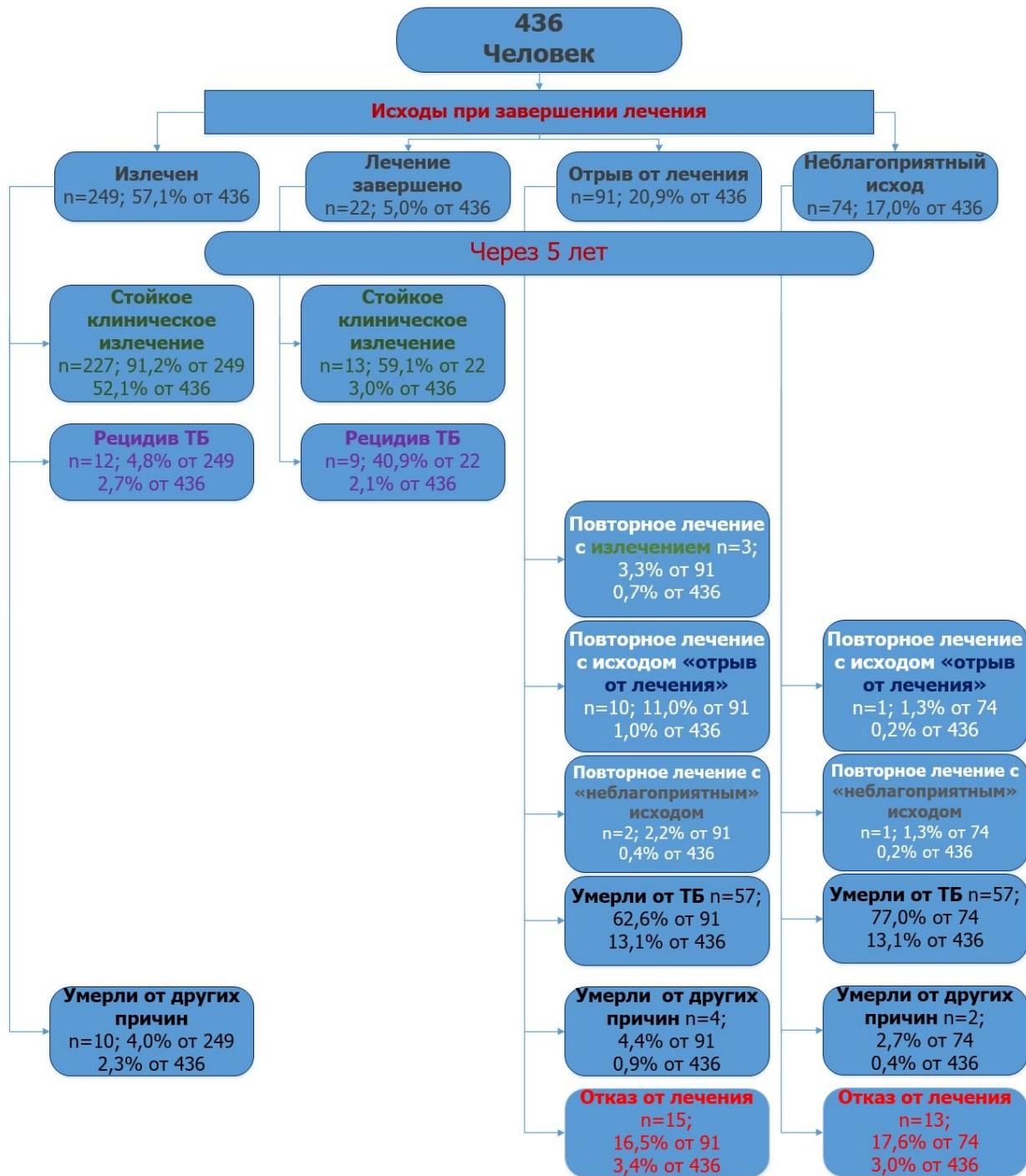


Рисунок 6.4.1 – Отдаленные результаты лечения больных МЛУ ТБ, получивших лечение ПВР за период с 2005 по 2010 гг. с различными исходами лечения

Оценка результатов лечения проводилась в соответствии приложения 20 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013г.:

вылечен (излечение) – больной МЛУ ТБ, который закончил лечение в соответствии с протоколом ведения, принятым в стране, и имел последовательно

отрицательные результаты культуральных исследований (как минимум, 5 результатов) за последние 12 месяцев лечения. Если за это время был зарегистрирован только один положительный посев, и нет сопутствующих клинических данных, говорящих об ухудшении состояния, пациент все равно может считаться излеченным, при условии, что за этим положительным посевом последовало, как минимум, три последовательных отрицательных посева, собранные не менее чем с 30-дневным промежутком;

лечение завершено – больной МЛУ ТБ, который закончил лечение в соответствии с протоколом, но не подходит под определение излечения или безуспешного лечения из-за отсутствия результатов бактериологических исследований (т. е. за последние 12 месяцев лечения было проведено менее пяти культуральных исследований);

умер – больной МЛУ ТБ, который умер от любой причины во время курса лечения МЛУ ТБ;

перерыв лечения (отрыв от лечения) – больной МЛУ ТБ, лечение которого было прервано на 2 и более месяцев по любой причине;

неблагоприятный исход (безуспешное лечение):

- случай МЛУ ТБ с двумя или более положительными результатами из пяти посевов, зарегистрированных за последние 12 месяцев лечения;
- случай с одним положительным результатом посева из трех последних результатов культуральных исследований;
- случай, при котором имеются стойко положительные результаты микроскопии и посева после 8 месяцев лечения;
- лечение также будет считаться безуспешным, если было принято решение о раннем прекращении лечения из-за плохой восприимчивости к лечению или побочных реакций.

Из 436 больных завершили лечение с исходом «излечен» и «лечение завершено» 271 человек. Через 5 лет полученная информация из мест их проживания подтвердила тот факт, что среди них 240 (88,6 %) были сняты с диспансерного учета. Периодические обследования, такие, как микроскопия

мокроты и рентгенологическое обследование ОГК 1 раз в 6 месяцев, данных о наличии активного ТБ в легких не выявляли. Таким образом, в целом стойкое клиническое излечение через 5 лет после завершения лечения составило 55,0 % (240 из 436 больных). Возраст – $(26,0 \pm 11,0)$ лет. Длительность лечения у них составила $(20,0 \pm 3,6)$ мес.

У лиц, завершивших лечение с исходом «извлечен» в настоящее время стойкое клиническое излечение сохранялось у 91,2 % (227 человек из 249) по результатам клинического, инструментального обследования и отрицательных результатов бактериоскопии мазка мокроты. Рецидив ТБ среди них был отмечен у небольшого количества пациентов – 4,8 % (12 больных из 249) и летальный исход при этом от других причин наступил в 4,0 % случаев.

Обращает на себя внимание, что среди лиц с исходом «лечение завершено» рецидив специфического процесса встречался чаще, чем среди лиц с исходом «извлечен» ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 7,2, 95 % ДИ 2,75–18,58). Такая разница в удельном весе рецидива объясняется следующим образом: больным исход «извлечен» определяется при полном завершении химиотерапии в соответствии с протоколом программы при не менее 5 отрицательных результатах посевов мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 месяцев. Исход «лечение завершено» определяется больным полностью завершившим лечение в соответствии с программным протоколом, но менее 5 отрицательными результатами посевов. Это обусловлено недостаточным количеством бактериологических исследований мокроты в процессе терапии для контроля и оценки эффективности проводимого лечения. Бактериологический контроль эффективности лечения позволяет своевременно выявлять неэффективность терапии и принимать соответствующие меры (Приказ № 670 МЗ КР, 2012 год, КР/КП по ЛУ ТБ, 2012, 2014 годы).

Стойко излеченным считалось лицо, ранее получавшее курс лечение ПВР и к концу лечения его результат лечения был «вылечен» или «лечение завершено». В течение 5 лет наблюдался на диспансерном учете по месту жительства, 2 раза в год проходил обследование и по результатам обследования признаков активного туберкулеза не найдено.

Среди ранее прервавших лечение, 10/11,0 % – начали химиотерапию вновь, у 61/67 % пациентов зарегистрирован летальный исход и из них от прогрессирования туберкулезного процесса умерли 57 больных (62,6 %, $p < 0,001$, ОШ = 17,39, 95 % ДИ 7,50–40,32), от других причин – 4 (4,4 %). Более того, у 3/4 из них смерть наступила в течение первых 2-х лет после прекращения лечения по поводу МЛУ ТБ. Средняя продолжительность их жизни составила 11,5 мес., а медиана (Ме) длительности лечения была равна 6 мес. с их диапазоном – 3–7,5 мес.

В группе больных, у которых в процессе химиотерапии был определен «неблагоприятный исход» большинство пациентов (59/79,7 %) умерли от туберкулеза (57/77,0 %) и от других причин (2/2,7 %). Длительность лечения у пациентов была с медианой равной 20,5 мес., в диапазоне 17–24,5 мес. Средняя продолжительность их жизни составила – 19 мес., 14,5–23 мес.

Из 436 человек 42 (9,6 %) человека были бактериовыделителями в течение нескольких лет. Доля больных с бактериовыделением через 5 лет после завершения лечения представлена на рисунке 6.4.2.

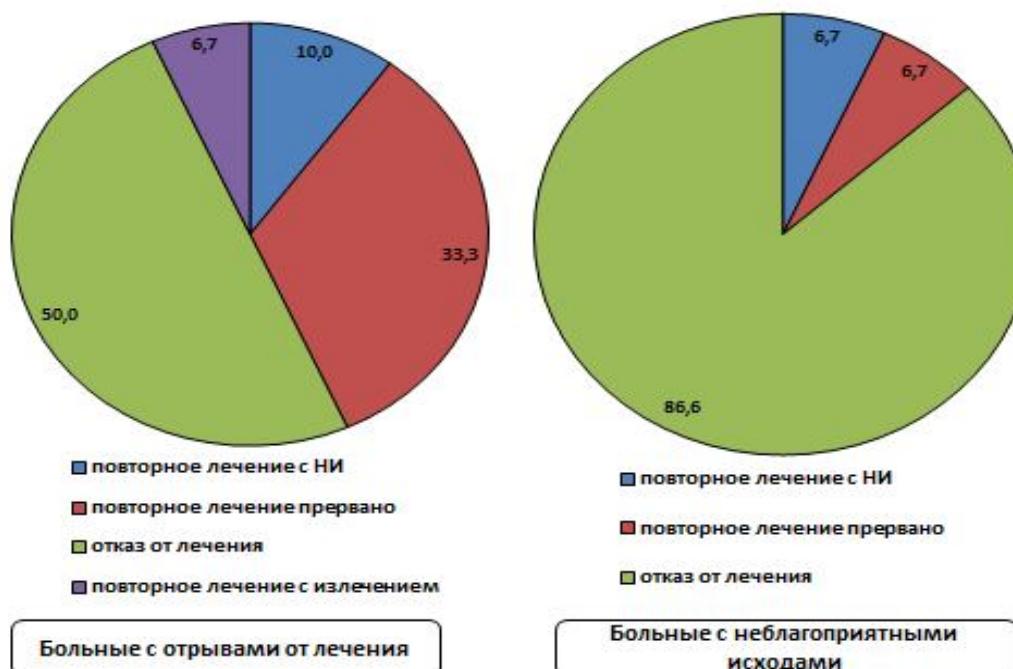


Рисунок 6.4.2 – Доля больных с бактериовыделением через 5 лет после завершения лечения, % (n = 42)

Среди них преобладающим большинством ($n = 27/6,2\%$) были больные с отрывом от лечения, затем с «неблагоприятным исходом» ($n = 15/3,4\%$) ($p = 0,058$). Этим больным было предложено повторное лечение, но $28/6,4\%$ пациентов отказались от приема ПТП, а также отказались от госпитализации в больницу паллиативного лечения для облегчения их качества жизни и изоляции от общества, с целью профилактики распространения туберкулеза, как грозной инфекции (приказ №670 МЗ КР, 2012г., КР по предоставлению паллиативной помощи больным туберкулезом, 2014 г.). Судьба других 14 больных описана выше.

Следует отметить то, что 10 (66,7 %) из 15 больных с «отрывом от лечения» повторное лечение вновь прервали.

Резюме. У 55,0 % (240 человек) лиц, перенесших МЛУ ТБ после завершения лечения, через 5 лет наблюдается клиническое стойкое излечение.

Рецидив МЛУ ТБ среди людей с исходом «иззечен» составил 4,8 %, у лиц с исходом «лечение завершено» был 40,9 %, т. е. реже ($p < 0,001$, ОШ = 7,14, 95 % ДИ 2,75–18,58) и дает основание рекомендовать проведение максимальных усилий для получения результатов посевов у пациентов МЛУ ТБ. В целом, рецидив ТБ составляет 4,8 %.

Результаты проведенных исследований показали, что 9,6 % больных-бактериовыделителей, завершивших лечение неудачными исходами – «отрыв от лечения» и «неблагоприятные исходы» и отказавшиеся от дальнейшего приема ПТП и госпитализации, являются распространителями туберкулезной инфекции среди населения.

Резюме по главе. Оценка эффективности лечения показала, что у преобладающего большинства больных к концу инъекционной фазы лечения исчезли клинические симптомы интоксикации, прекратился кашель, нормализовалась СОЭ, и полностью восстановились показатели лейкоцитарной формулы крови.

У больных к концу окончания курса химиотерапии по стандартизованной схеме лечения, рекомендованной ВОЗ, достигнуты достаточно высокие

показатели эффективности химиотерапии как по критерию прекращения бактериовыделения, так и по закрытию полостных образований в легких.

Успешно завершивших лечение больных больше среди вновь выявленных (новых случаев), чем среди пациентов, возобновивших приём препаратов после перерыва – ЛПП. У больных, ранее получавших ППР, этот показатель выше, чем у больных пролечившихся ППР и ПВР. Эти данные дают основания полагать, что стандартная схема лечения МЛУ ТБ препаратами второго ряда ПТП, является недостаточно эффективной и рекомендовать поиск других решений для повышения эффективности лечения больных с МЛУ ТБ.

У 55,0 % лиц, перенесших МЛУ ТБ, после завершения лечения через 5 лет наблюдается клиническое стойкое излечение. Рецидив МЛУ ТБ среди людей с исходом «излечен» в целом составил 4,8 %.

Результаты проведенных исследований показали, что 9,6 % больных-бактериовыделителей, завершивших лечение неудачными исходами – «отрыв от лечения» и «неблагоприятные исходы» и отказавшиеся от дальнейшего приема ПТП и госпитализации, являются распространителями туберкулезной инфекции среди населения.

ГЛАВА 7 ПРИЧИНЫ ОТРЫВОВ ОТ ЛЕЧЕНИЯ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ПРИЕМЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

7.1 «Отрывы от лечения» у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при приеме противотуберкулезных препаратов

В процессе лечения из 644 больных МЛУ ТБ прервали лечение 171 (26,5 %) больной на разных сроках химиотерапии (рисунок 7.1.1). В основном досрочно прерывали курс лечения лица трудоспособного, репродуктивного возраста ($32 \pm 11,3$), как среди мужчин ($33 \pm 11,0$), так и женщин ($28 \pm 11,6$). Среди больных, прервавших лечение, лица мужского пола были чаще (125/73,1 % чел.), чем женщины (46/26,9 % чел.) (ОШ = 7,4, 95 % ДИ 4,58–11,91, $p < 0,001$, χ^2).

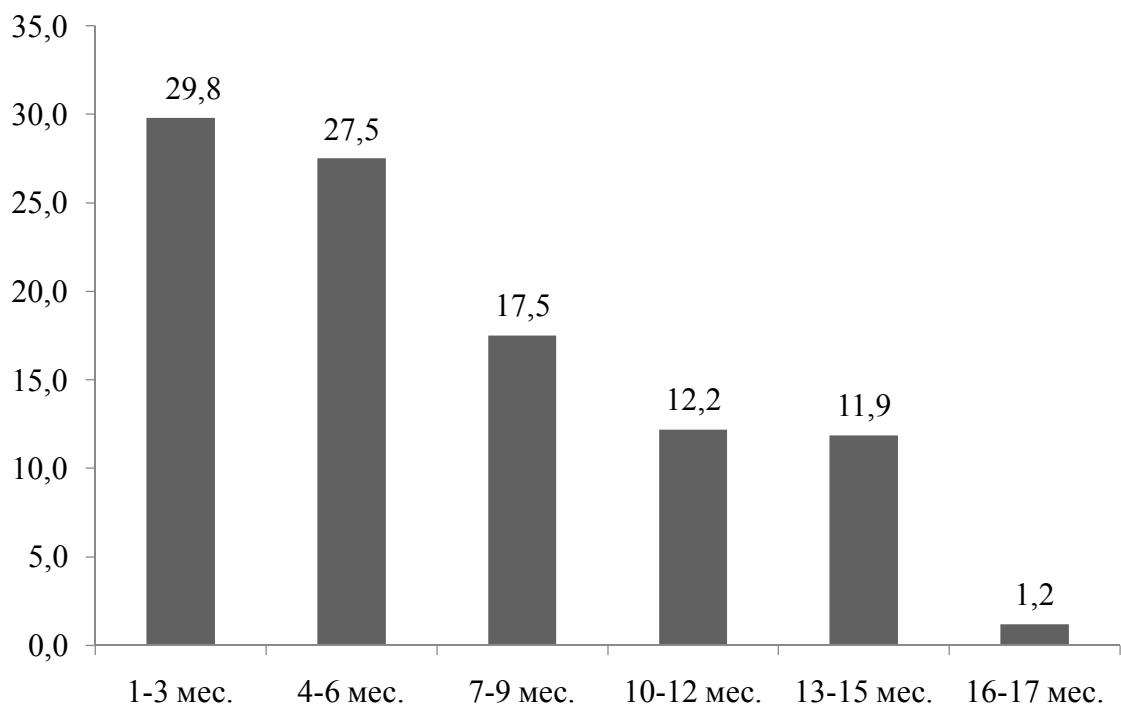
Таблица 7.1.1 – Распределение больных МЛУ ТБ мужчин и женщин по возрастным категориям, $n = 644$

Пол	Возрастные категории (годы)					
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Мужчины, n = 125	42	45	21	11	6	0
%	33,6	36,0	16,8	8,8	4,8	0,0
p	0,014	< 0,001	0,719	> 0,05	—	—
Женщины, n = 46	25	12	6	2	0	1
%	54,3	26,1	13,0	4,3	0,0	2,2
Всего, n = 171	67	57	27	13	6	1
%	39,2	33,3	15,8	7,6	3,5	0,6

Анализ показал, что среди больных с отрывами от лечения (ОЛ) чаще прерывают лечение женщины в возрасте 18–29 лет (25/54,3 %), чем мужчины (42/33,6 %) ($p = 0,014$), которые в свою очередь прервали чаще в возрасте 30–39 лет (45/36,0 % против 12/26,1 % женщин) ($p < 0,001$). По другим возрастным категориям больные обоего пола встречались одинаково ($p > 0,05$). При сравнении возрастных категорий в общем выявлено, что чаще прерывают лечение больные в возрасте 18–29 (67/39,2 %) и 30–39 (57/33,3 %) лет ($p < 0,001$, χ^2), чем более старшего возраста.

Таким образом, отрываются от лечения больные МЛУ ТБ молодого и продуктивного возраста (18–39 лет) ($OP = 2,64$, 95 % ДИ 2,03–3,42). Среди ОЛ мужчин достоверно больше, чем женщин ($p < 0,001$, χ^2).

Длительность химиотерапии больных, прервавших лечение, в среднем составляла ($6,0 \pm 4,1$) мес. Удельный вес отрывов от лечения больных МЛУ ТБ в процессе лечения по месяцам представлен на рисунке 7.1.1.



Примечание: *расчет p проводился по критерию χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.

Рисунок 7.1.1 – Удельный вес отрывов от лечения больных МЛУ ТБ в процессе лечения – по месяцам, % (n = 171)

Чаще всего больные прерывали лечение в первые 3–6 месяцев (51 чел. – 29,8 % и 47 чел. – 27,5 % 1–3 мес. и 4–6 мес. соответственно) (рисунок 7.1.1). По мере увеличения срока терапии количество ОЛ больных уменьшается: на 7–9 мес. терапии прервали лечение 30 больных (17,5 %), то на 10–12 мес. химиотерапии – 21 пациент (12,2 %). На 13–15 месяцы лечения количество прервавших стало меньше – 20 больных (11,9 %), а на 16–17 мес. таковых было всего 2 (1,2 %). Это объясняется, прежде всего, отказом больных от лечения (79/46,2 %), их внешней и внутренней миграцией (61/35,7 %), с развитием побочных реакций на ПТП (11/6,4 %), злоупотреблением алкоголем и наркотическими средствами (10/5,8 %). Другими немаловажными причинами явились потеря из наблюдения медицинскими сотрудниками в гражданском секторе 7 (4,1 %) человек после перевода из пенитенциарной системы, и отказ в лечении 3 (1,7 %) больным врачами, из-за их частых беспричинных пропусков приема ПТП. При этом отказ от лечения больными чаще встречался, чем миграция ($p = 0,048$, χ^2) и плохая переносимость ПТП ($p < 0,001$, χ^2).

Корреляционная причинно-следственная связь между ОЛ ($r = +0,9$) и сроками химиотерапии выявлена в сроки лечения больных МЛУ ТБ до 9 месяцев ($p = 0,000$), то есть, вероятность прерывания больными лечения в этот период времени наиболее высока.

В процессе химиотерапии не у всех прервавших лечение больных были побочные реакции на прием препаратов. Так, из 171 больного ОЛ, плохая переносимость препаратов наблюдалась только у 58 (33,9 %) пациентов, остальные 113 (66,1 %) жалоб на какие-либо неприятные ощущения после приема ПТП не отмечали.

Если переносимость ПТП больными рассмотреть в целом от общего числа 644 больных МЛУ ТБ, то складывается такая картина: из 299 больных без ПР на ПТП прервали лечение 113 (37,8 %), а среди 345 пациентов с различными побочными реакциями на прием препаратов оказалось 58 (16,8 %), т. е. при хорошей переносимости больные прервали лечение чаще, чем при плохой переносимости ПТП ($p < 0,001$, χ^2), что и является фактором риска ОЛ ($OP = 2,25$,

95 % ДИ 1,71–2,96). Возможно, это связано со снижением приверженности к лечению больных с хорошей переносимостью из-за отсутствия мотивации к лечению. В связи с внедрением экспресс методов диагностики, МЛУ ТБ выявляется на ранних этапах болезни, когда у больных симптомы интоксикации выражены слабо. В начале лечения симптомы купируются и часто больные сомневаются в наличии у них туберкулеза. Следовательно, не всегда плохая переносимость химиотерапии больными является одной из частых причин отрыва от лечения, может быть и отсутствие мотивации к излечению от ТБ [75].

Анализ причин отрывов от лечения во взаимосвязи с переносимостью ПТП выявил, что при отсутствии ПР больные чаще отказывались от лечения (58/51,3 %), чем при их наличии (19/32,7 %) ($p = 0,021$, χ^2 , ОШ = 2,11, 95 % ДИ 1,19–4,09). Следующая немаловажная причина – эта миграция больных МЛУ ТБ (44/38,9 % из 113 больных без ПР против 17/29,3 % из 58 больных с ПР), но при этом $p = 0,214$. При отсутствии ПР больные молодого возраста (18–39 лет) чаще уезжали из мест постоянного проживания (54/47,4 % из 114 больных 18–39 лет), чем старшего возраста (10/17,5 % из 57 больных старше 40 лет) ($p < 0,001$, χ^2).

Для выяснения причин отрывов от лечения больными нами проведен анализ причинно-следственной связи их с наличием сопутствующих ТБ заболеваний. Из 171 больного ОЛ 54 (33,5 %) имели различные сопутствующие ТБ заболевания (таблица 7.1.2).

Таблица 7.1.2 – Половозрастное распределение больных МЛУ ТБ с ОЛ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих патологий, n = 171

Сопутствующая патология	Возрастные категории, лет					
	18–29, n = 67	30–39, n = 57	40–49, n = 27	50–59, n = 13	60–69, n = 6	70–79, n = 1
Имеется, n = 54	12	16	15	6	5	0
	22,2	29,6	27,8	11,1	9,3	0,0
p	0,003	0,486	0,004	0,387	< 0,05	
Не имеется, n = 117	55	41	12	7	1	1
	47,0	35,0	10,3	6,0	0,9	0,9

Из таблицы 7.1.2 следует, что при наличии сопутствующих патологий больные МЛУ ТБ прервали лечение чаще в возрасте 60–69 лет, чем при их отсутствии, при котором больные прекратили прием ПТП чаще в возрасте 18–29 лет ($p = 0,003$, χ^2) и 40–49 лет ($p = 0,004$, χ^2). Установлено, что мужчины с СП отрывались от лечения чаще (46/36,8 % из 125), чем женщины (8/17,4 % из 46) ($p = 0,026$, χ^2 с поправкой Йейтса).

Перечень сопутствующих заболеваний у больных ТБ разнообразен и их удельный вес по возрастным группам различен. Наиболее частыми были алкогольная зависимость (27,3 %) и ко-инфекция (19,7 %), выявлена сильная прямая коррелятивная их связь с отрывом от лечения ($p = 0,019$, $r = +0,9$) и они являются фактором риска отрыва от лечения (ОР-2,44, 95 % ДИ 1,62–3,67 и ОР-4,51, 95 % ДИ 2,76–7,36).

Туберкулез с МЛУ в 50 % случаев страдали лица в возрасте 30–39 лет, когда в данной возрастной группе чаще встречаются несколько факторов риска (ВИЧ-инфекция, наркомания, алкоголизм, вирусные гепатиты и т. д.) и выявляется причинно-следственная корреляционная связь ОЛ с этой возрастной группой больных. Второй по частоте сопутствующей патологией у больных ТБ с МЛУ явилась ВИЧ-инфекция – 19,7 %. Между ОЛ и наличием у больных ВИЧ-инфекции существует определенная взаимосвязь, но связь статистически не значима

($p = 0,177$, $r = +0,3$). Наркомания, алкогольная зависимость, ВИЧ-инфекция в основном встречались в возрасте от 18 до 49 лет. В возрастной группе 18–29 лет в 80 % случаев больные ТБ страдали еще и вирусными гепатитами. У больных в возрасте 50 лет и старше в основном встречались болезни желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет и ХОЗЛ, что усугубляло течение основного заболевания, а также влияло на переносимость ими ПТП (у 11/55,0 % из 20 больных). По нашим данным в 33,5 % случаев наличие сопутствующей ТБ патологии явилось одной из немаловажных причин ОЛ больных и при этом между ними обнаружена причинно-следственная корреляционная связь ($p = 0,004$, $r = +0,7$), а также является фактором риска (ОР-2,15, 95 % ДИ 1,53–3,02).

Таблица 7.1.3 – Сопутствующие ТБ заболевания у больных МЛУ ТБ с отрывами от лечения (ОЛ) по возрастным группам (%), $n = 171$

Заболевания	Возрастные группы (годы)					Всего
	18–29	30–39	40–49	50–59	> 60	
Алкогольная зависимость	2	9	5	1	1	18
%	11,1	50,0	27,8	5,5	5,5	—
ВИЧ-инфекция	5	3	4	1	—	13
%	38,5	23,1	30,8	7,7	—	—
Наркомания	3	2	3	1	—	9
%	33,3	22,2	33,3	11,1	—	—
Сахарный диабет	—	—	1	3	2	6
%	—	—	16,7	50,0	33,3	—
Вирусные гепатиты	4	1	—	—	—	5
%	80,0	20,0	—	—	—	—
Психоневрологич. болезни	1	—	4	—	—	5
Болезни ЖКТ	—	1	2	1	—	4
%	—	25,0	50,0	25,0	—	—
ХОБЛ	1	1	—	—	1	3

Продолжение таблицы 7.1.3

Заболевания	Возрастные группы (годы)					Всего
	18–29	30–39	40–49	50–59	> 60	
Болезни МПС**	1	—	—	1	1	3
Болезни ССС	—	—	1	—	1	2
Заболевания соединительной ткани	—	1	—	—	1	2
Гипотиреоз	—	1	—	—	—	1
Всего	17*	19*	20*	8*	7*	71*
Сочетанное с 2-3 СП	3	2	4	2	1	12
%	17,6	10,5	20,0	25,0	14,3	16,9

Примечание: *общее количество превышает количество больных с сопутствующими заболеваниями, т. к. у некоторых пациентов отмечались несколько болезней; МПС – мочеполовая система.

Из 171 больного, досрочно прервавшего химиотерапию, 140 (81,9 %) относились к социально-незащищенным и дезадаптированным лицам (безработные, заключенные/бывшие заключенные, лица, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью, БОМЖ). При этом 96 (56,1 %) пациентов не имели постоянного источника дохода (согласно опросу), 34 (19,9 %) – находились или побывали в местах лишения свободы и 9 (5,3 %) больных были пенсионерами или имели инвалидность по болезни, или не имели постоянного места жительства. Корреляционная связь между ОЛ и данной категорией больных была сильная ($p = 0,001$, $r = +0,9$).

Таким образом, социальное неблагополучие пациентов, характеризующихся низкой приверженностью к лечению, является очень значимым фактором риска отрыва от лечения (ОР-20,06, 95 % ДИ 12,36–32,55, $p = 0,000$).

Таблица 7.1.4 – Распределение больных МЛУ ТБ с отрывами от лечения (ОЛ) по группам регистрации

Характеристика больных по группам регистрации	n больных взятых на лечение	n больных ОЛ	Удельный вес больных ОЛ, %
Новый случай	109	25	22,9
Рецидив	81	19	23,4
Лечение после перерыва	34	10	29,4
Неудача лечения после 1-й категории (1-й эпизод лечения)	103	31	30,1
Неудача лечения после 2-й категории (2-й эпизод лечения)	211	55	26,1
Другие*	106	31	29,2
Всего	644	171	26,5

Примечание: * Другие – больные, у которых предыдущее лечение с неизвестным исходом для медучреждения; данные статистической обработки приведены в обобщающей таблице 7.1.5.

Наиболее часто прерывали лечение те больные, которые ранее получали лечение по поводу ТБ, при этом каждый третий пациент с эпизодами лечения в прошлом ТБ начали лечение повторно. При повторном лечении больные МЛУ ТБ прерывали лечение чаще (146/27,8 %), чем при первом эпизоде лечения (25/22,9 %) (ОШ = 34,1, 95 ДИ 18,7–62,1, $p < 0,001$, χ^2). Эпизоды лечения в прошлом являются значимым фактором риска отрыва от лечения больными (ОР-6,66, 95 % ДИ 2,17–20,42, $p = 0,000$) (таблица 7.1.4).

Необходимо особо отметить то, что особо значимым фактором риска отрыва от лечения явилось отсутствие рентгенологической динамики в процессе лечения (ОР-90,9 и 95 % ДИ 30,6–270,1, $p = 0,000$), а также установление факта прогрессирования заболевания по рентгенологической картине в динамике ($p = 0,045$), которое снижало веру пациентов в излечение от МЛУ ТБ.

Следующим по значимости фактором риска являлась внутренняя и внешняя миграция больных (ОР-11,5, 95 % ДИ 4,3–30,8, $p = 0,000$) (таблица 7.1.5).

Из 23 больных 16 (69,6 %) человек мигрировали по стране, а 7 (30,4 %) – за пределы.

Резюме: Среди ОЛ мужчин достоверно больше, чем женщин. Чаще прерывают больные в возрасте 18–39 лет. Больные досрочно прекращают курс лечения в период от 1 до 18 мес. ($6,0 \pm 4,1$ мес.) терапии и при этом их количество в процессе лечения постепенно уменьшается. Чаще всего больные прерывали лечение в первые 3–6 месяцев. При анализе причин ОЛ выявлена причинно-следственная связь этого показателя с наличием у больных сопутствующих ТБ заболеваний и принадлежностью их к социально-незащищенным и дезадаптированным слоям общества. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась алкогольная зависимость с прямой коррелятивной связью ее с ОЛ. В группе 30–39 лет в 50 % случаев больные страдали чрезмерным употреблением алкоголя. Между ОЛ и наличием у больных ВИЧ-инфекции также существует взаимосвязь.

Анализ причин отрывов от лечения во взаимосвязи с переносимостью ПТП выявил, что при отсутствии ПР больные чаще отказывались от лечения ($p = 0,021$, χ^2). При отсутствии ПР больные молодого возраста (18–39 лет) чаще уезжали из мест постоянного проживания.

Таким образом, факторами риска отрывов от лечения пациентами являются возраст 18–39 лет, мужской пол, длительность лечения 7–9 мес., наличие сопутствующей патологии (алкоголизм, ВИЧ-инфекция, наркомания), особенно значительно высокие показатели относительного риска показали социальный статус пациентов – дезадаптированность, внутренняя и внешняя миграция и ранее получаемое лечение ПТП. Необходимо особо отметить то, что значимым фактором риска отрыва от лечения явилось отсутствие рентгенологической динамики в процессе лечения и прогрессирование туберкулезногого процесса в легком, выявленное при рентгенологическом контроле.

Таблица 7.1.5 – Основные статистические данные у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда, связанные с отрывами от лечения (ОЛ)

Факторы риска	Количество и %	$M \pm m$	$p =$	$r =$	OP	95 % CI
Всего	171/26,5 % из 644					
Возраст		(32,0 \pm 11,3) лет	—	—	1,56	1,04–2,36
18–29 лет	67/39,2 %	—	0,014	—	2,64	2,03–3,42
30–39 лет	57/33,3 %	—	< 0,001	—		
пол						
мужчины	125/73,1 % из 171	(33,0 \pm 11,0) лет	0,021	—	1,59	1,07–2,37
женщины	46/26,9 % из 171	(28,0 \pm 11,6) лет	—	—	—	—
Длительность лечения						
1–3 мес.	51/29,8 %	(6,0 \pm 4,1) мес.	—	—	—	—
4–6 мес.	47/27,5 %		—	—	—	—
7–9 мес.	30/17,5 %		—	—	—	—
10–12 мес.	21/12,2 %		0,000	+0,9	1,59	1,07–2,37
13–15 мес.	20/11,9 %		—	—	—	—
16–17 мес.	2/1,2 %		—	—	—	—
Побочные реакции на	плохая переносимость	58/33,9 % из 171	16,8 из 345	0,013	—	—
ПТП у больных ОЛ	без побочных реакций	113/66,1 % из 171	37,8 % из 299	0,000	—	2,64
						1,81–3,80

Продолжение таблицы 7.1.5

Факторы риска	Количество и %	M ± m	p =	r =	OR	95 % CI
Сопутствующие заболевания	54/31,6 % из 171	—	0,004	+0,7	2,15	1,53–3,02
Алкоголизм	18/10,5 % из 171	—	< 0,001	+0,9	2,44	1,66–3,67
ВИЧ-инфекция	13/7,6 % из 171	успех лечения – 12/30 % из 40	< 0,001	+0,3	4,51	2,76–7,36
Наркозависимость	9/5,3 % из 171					
Социальный статус	дезадаптированность	137/85,1 % от 171	0,000	+0,9	20,06	12,36–32,55
Миграция	Внутренняя, внешняя	61/35,71 % из 171	0,000	+0,9	11,50	4,27–30,77
Ранее получаемое лечение	9/30,0 из 30 больных	—	0,000	—	6,66	2,17–20,42
Рентген. данные в динамике: отсутствие динамики или прогрессирование процесса	47 (61 %) из 77	—	0,000	+0,9	90,87	30,57–270,1
	4 (9,1 %) из 44	—	0,045	—	—	—

7.2 Неблагоприятные исходы химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

При анализе результатов лечения 644 больных МЛУ ТБ у 90 (14,0 %) был установлен неблагоприятный исход (НИ) заболевания.

Из 428 больных мужского пола НИ был определен у 71 (16,6 %), а из 216 больных женщин – у 19 (8,8 %), имеется статистически значимая разница в 1,9 раза, $p = 0,004$, ОР-2,188, 95 % ДИ 1,27–3,77 (рисунок 7.2.1, таблица 7.2.3).

Распределение больных МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами (НИ) химиотерапии по полу и возрасту при лечении препаратами второго ряда, представлено на рисунке 7.2.1.

Возраст больных с НИ химиотерапии колебался от 17 до 60 лет и больше ($>$) $33,4 \pm 9,1$, Мe – 33 лет, а МКИ – 25 и 40 лет. Сильная коррелятивная причинно-следственная связь между возрастом и неблагоприятными исходами установлена в возрастной группе 30–39 лет и 40–49 лет ($r = +0,9$), слабая – в возрасте 50–59 лет ($r = +0,3$). Но фактором риска неблагоприятных исходов является возрастная группа 30–39 лет – ОР-4,49, 95 % ДИ 1,04–19,43, при $p = 0,029$. В данной возрастной группе чаще встречались такие сопутствующие заболевания, как наркомания (13/40,6 %), хронические вирусные гепатиты (11/34,4 %), алкоголизм (6/18,7 %), чем в группах других возрастов ($p < 0,05$).

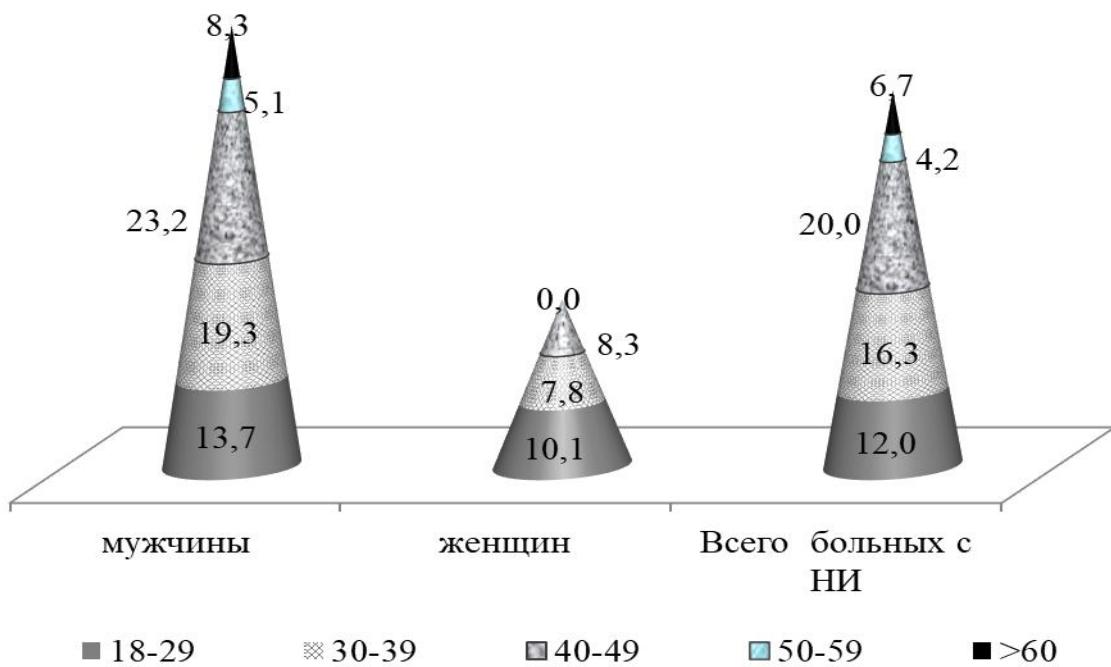


Рисунок 7.2.1 – Распределение больных МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами (НИ) химиотерапии по полу и возрасту при лечении препаратами второго ряда, %

В клинической структуре форм туберкулеза у 90 больных с МЛУ и НИ преобладал инфильтративный туберкулез легких (66,1 % – 55 больных), затем фиброзно-кавернозный (32,2 % – 29 пациентов) и у небольшого количества больных установлены диссеминированный и цирротический ТБ (5/5,6 % и 1/1,1 % соответственно). Рентгенологическое обследование показало, что чаще процесс локализовался в пределах доли ($p < 0,001$, ОШ = 2,2, 95 % ДИ 1,14–4,11) и распространенностью 2 и более доли ($p < 0,001$, ОШ = 5,58, 95 % ДИ 2,62–11,85). Коррелятивная связь между неблагоприятными исходами и распространенностью ТБ процесса в легких (ИТБ и ФКТЛ (ОР-26,71 и 95 % ДИ 9,86–72,37, $p = 0,000$ в первом случае и ОР-8,08 и 95 % ДИ 2,96–22,07, $p = 0,000$ при втором) и эпизодами лечения выявлена ($p = 0,001$, $r+0,9$). Осложнения туберкулезного процесса были зарегистрированы у больных ФКТЛ (спонтанный пневмоторакс, эмпиема плевры).

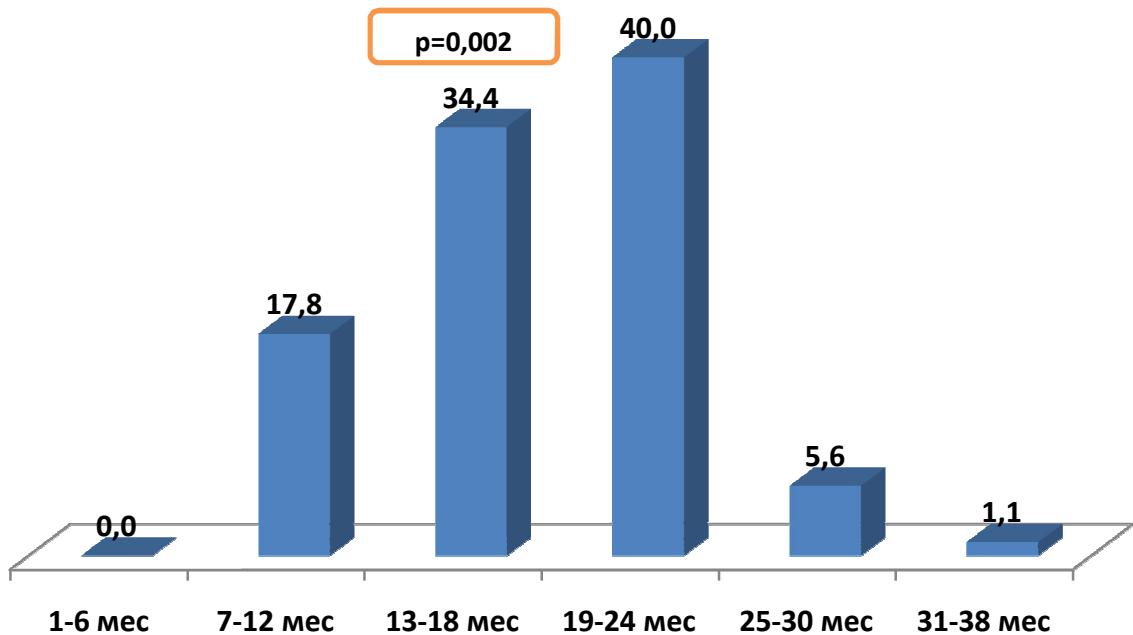
Распределение больных МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами лечения по группам регистрации в регистре представлено в таблице 7.2.1.

Таблица 7.2.1 – Распределение больных МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами лечения по группам регистрации в регистре

Характеристика больных по группам регистрации	n	n больных НИ	Удельный вес больных НИ, %	p
Впервые выявленные (новые случаи)	121	11	1,7	—
Ранее леченные				
Рецидив	78	11	1,7	< 0,001
Лечение после перерыва	30	4	0,6	
Неудача лечения после 1-й категории (1-й эпизод лечения)	102	14	2,2	
Неудача лечения после 2-й категории (2-й эпизод лечения)	209	31	4,8	
Другие	86	1	0,2	
Получавшие лечение ПВР	18	18	2,8	
Всего	644	90	14,0	—
Примечание: * расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона и ТТФ; «другие» – ранее полученное лечение не известным для медучреждения исходом; ПВР – препараты второго ряда.				

Из таблицы следует, неблагоприятный исход ТБ был ассоциирован в группе больных, получавших повторные курсы химиотерапии (79/87,8 % из 90 больных) (ОР-7,18 и 95 % ДИ 4,11–12,56), особенно если ранее получали ПВР (18/20,0 % из 90) (ОР-4,0, 95 % ДИ 2,61–6,12), что является фактором риска неблагоприятных исходов ТБ с МЛУ.

Частота развития НИ лечения у больных МЛУ ТБ на различных сроках химиотерапии представлена на рисунке 7.2.2.



Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.

Рисунок 7.2.2 – Удельный вес неблагоприятных исходов (НИ) лечения у больных МЛУ ТБ на различных сроках химиотерапии, % (n = 90)

Сроки определения НИ были равны $18,1 \pm 5,2$, Ме была равна 18 мес., а МКИ – 14 и 22 мес. (рисунок 7.2.2). Согласно протоколам ВОЗ, неблагоприятный исход как результат лечения рассматривается с 7 мес. лечения. В сроке более 13–24 мес. лечения чаще были определены «неблагоприятные исходы» (67/74,4 %), чем 7–12 мес. (16/17,8 %) ($p = 0,002$, χ^2). По нашим данным значительная корреляционная связь между НИ и сроками химиотерапии была выявлена в интервале от 7–12 мес., 13–18 мес. и 25–30 месяцами лечения ($p = 0,012$, $r = +0,7$), что указывает на необходимость раннего определения «неблагоприятного исхода», как результата лечения туберкулеза и своевременной коррекции схемы лечения согласно данным ТЛЧ. На ранних сроках лечения можно предполагать такие исходы у больных с низкой приверженностью лечению, плохой переносимостью нескольких препаратов и распространенным (более 50 %) процессом в легких, с социально отягощенным анамнезом, рядом сопутствующих заболеваний.

Среди больных с НИ ТБ также, как и среди больных с «отрывами от лечения», преобладали лица из социально незащищенных и дезадаптированных слоев населения (93,3 %). При этом 44 (52,4 %) находились в разное время в местах лишения свободы, 32 (38,1 %) пациента не имели постоянного источника дохода, 6 (7,1 %) были инвалидами по ТБ и 1 (1,2 %) – по общему заболеванию, без определенного места жительства – 1 (1,2 %). Однако сильная коррелятивная связь НИ была выявлена только с безработными и лицами, отбывавшими ранее срок в местах лишения свободы, $p = 0,000$, $r = +0,9$. В других случаях социального статуса корреляция была слабая ($r = +0,3$) или не было.

Из 90 больных с НИ ТБ 81 пациент (90,0 %) был бактериовыделителем по данным микроскопии и посева до начала терапии. При микроскопии мазка мокроты результат исследования от 1 до 9 КУМ в 100 полях зрения был у 3 больных (4,0 %), от 10 до 99 КУМ в 100 полях зрения (1+) – у 39 (52,7 %), 1–10 КУБ в каждом поле зрения (2+) – у 15 (20,3 %) и свыше 10 КУБ в каждом поле зрения (3+) – у 17 (23,0 %) больных. У 7 больных отсутствовали результаты микроскопии мазка мокроты. Сильная причинно-следственная связь НИ заболевания выявлена с интенсивностью бактериовыделения по результатам микроскопии мазка мокроты 2+ ($p = 0,031$, $r = +0,9$).

По данным культурального исследования скудное бактериовыделение от 1 до 19 колоний было выявлено у 1 больного (1,2 %), умеренное – 20–100 колоний (1+) – у 42 (51,8 %), обильное 100–200 колоний (2+) – у 19 (23,5 %) и 200–500 колоний (3+) – у 19 (23,5 %) больных. Обильная степень бактериовыделения высоко коррелировала с НИ ТБ, $p = 0,004$, $r = + > 0,9$.

Среди больных с НИ заболевания 79 человек не всегда соблюдали режим химиотерапии и пропускали ежедневный прием препаратов по различным причинам (см. таблицу 7.2.3). Во время лечения 6 человек прервали терапию однократно и пропустили прием препаратов в количестве от 2 до 12 доз (в среднем $5,3 \pm 4,8$), двукратно – от 2 до 42 доз – 4 ($24,5 \pm 18,5$). Трехкратно от 5 до 32 доз – 4 ($18,2 \pm 11,5$) и многократно с короткими интервалами между перерывами от 6 до 230 доз – 65 ($71,6 \pm 52,4$) больных. Сильная причинно-следственная связь имелась между НИ и с теми, кто многократно

(65 больных, в среднем пропуски суточных доз – $71,6 \pm 52,4$) пропускал прием препаратов во время лечения, $p = 0,000$, $r = +0,9$. Выявлено, частые перерывы в лечении являются значимым фактором риска неблагоприятных исходов (ОР-36,40 и 95 % ДИ 14,11–93,93). Оставшиеся 11 (12,2 %) больных с НИ ТБ регулярно принимали предписанные им ПТП.

Спектр МЛУ штаммов МБТ у больных с неблагоприятными исходами лечения представлен в таблице 7.2.2.

Таблица 7.2.2 – Спектр МЛУ штаммов МБТ у больных с неблагоприятными исходами лечения

Устойчивость	Спектр МЛУ-штаммов					общее
	HRS	HRZ	HRES	HRSZ	HRESSZ	
Всего, абс	14	1	55	5	15	90
%	15,6	1,1	61,1	5,6	16,7	100,0
Из них:	—	—	—	—	—	—
Без сочетания с ПВР	12*	—	46*	1	4	63
В сочетании с ПВР:	2	—	9	4	11	27
Km	—	—	2	—	—	2
Am	—	—	-	—	1	1
Cm	—	—	2	1	—	3
Of	—	—	—	1	1	2
Pt	1	—	2	—	2	5
Cs	—	—	—	—	—	—
Pas	—	—	—	—	1	1
Of + Pt	1	—	2	—	3	6
Pt + Cs	—	—	1	—	—	1
Of + Cs	—	—	—	—	1	1
Am + Cm	—	—	—	—	1	1
Cm + Pt	—	—	—	1	—	1
Cm + Pt + Cs	—	—	—	—	1	1
Am + Cm + Pt + Cs	—	—	—	1	—	1
Cm + Pt + Cs + Pas	—	1	—	—	—	1

Примечание: * – коррелятивная связь с неблагоприятным исходом.

При анализе НИ в зависимости от спектра МЛУ – штаммов МБТ (микобактерий) причинно-следственный характер связи был выявлен с устойчивыми штаммами МБТ к сочетанию HRS и HRES, $p = 0,003$, $r = +0,9$ (таблица 7.2.2).

В процессе химиотерапии из 90 больных с НИ, у 60 (66,7 %), были различные ПР на прием препаратов, остальные – перенесли лечение без ПР. Из общего количества больных МЛУ ТБ у 299 больных с без ПР лечения НИ ТБ наступил у 28 (9,3 %), а среди 345 пациентов с различными ПР на прием препаратов таковых оказалось 61 (17,2 %) и при этом выявлена сильная причинно-следственная корреляционная связь между НИ и плохой переносимостью лечения ($p = 0,005$, $r = +0,9$), являясь фактором риска неблагоприятного исхода лечения туберкулеза с МЛУ МБТ (ОР-2,01 и 95 % ДИ 0,98–4,13, при $p = 0,005$). Плохая переносимость химиотерапии иногда требовала временной отмены «виновного» препарата, а в тяжелых случаях – отмены лечения на некоторое время или полного исключения из схемы лечения препарата, вызвавшего побочную реакцию. Это, несомненно, оказало негативное влияние на результат лечения.

Резюме. Неблагоприятные исходы ТБ по результатам лечения достоверно чаще отмечались у больных мужского пола, сильная коррелятивная связь установлена между возрастом в 30–39 лет и 40–49 лет, слабая – 50–59 лет (таблица 7.2.3). Причинно-следственная связь была выявлена между НИ и распространенностью ТБ процесса в легких, а также с эпизодами лечения.

Выявлена причинно-следственная связь между НИ заболевания и наличием у больных МЛУ штаммов микобактерий к HRS и HRES в сочетании с устойчивостью к ПВР и плохой переносимостью лечения.

Анализ неблагоприятного исхода лечения МЛУ ТБ выявил, что факторами риска обуславливающих НИ являются возраст 30–39 лет, мужской пол, распространенность процесса в легких, обильное бактериовыделение, социальная незащищенность и дезадаптация пациентов, случаи повторного лечения, многократные перерывы в химиотерапии из-за плохой приверженности больных к лечению, наличие сопутствующего заболевания и плохая переносимость ПТП больными.

Таблица 7.2.3 – Основные статистические данные у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда, связанные с неблагоприятными исходами лечения ТБ (НИ)

Факторы риска	Количество и %	$M \pm m$	$r =$	OR	95 % CI
Всего	90/14,0 из 644	—	—	—	—
Возраст	от 17 до 60 лет и >	$33,4 \pm 9,1$	—	—	—
30–39 лет	32/35,5 % из 90	—	+0,3	4,488	1,037–19,431
40–49 лет	22/24,4 % из 90	—	+0,9	1,571	0,931–2,649
50–59 лет	2/2,2 % из 90	—	+0,3	0,282	0,067–1,182
пол					
мужчины	71/78,9 % из 90	—	—	2,188	1,268–3,775
женщины	19/21,1 % из 90	—	—	—	—
Клинические формы	распространенность	—	—	0,020	0,005–0,086
ИТБ	55/66,1 %	—	—	26,714	9,86–72,366
ФКТ	29/32,2 %	—	+0,9	8,082	2,960–22,067
ДТБ	5/5,6 %	—	—	—	—
ЦТБ	1/1,1 %	—	—	—	—
Повторные курсы	79/87,8 % из 90	—	< 0,001	7,18	4,11–12,56
Лечение ПВР	18/20,0 % из 90	—	< 0,001	4,0	2,61–6,12
Сроки определения НИ	—	$18,1 \pm 5,2$	—	—	—

Продолжение таблицы 7.2.3

Факторы риска	Количество и %		$M \pm m$	$r =$	OR	95 % CI
Длительность лечения			$17,5 \pm 5,1$	—	—	—
7–12 мес.	16/17,8 % из 90	—	—	+0,7	—	—
13–18 мес.	31/34,4 % из 90	—			—	—
19–24 мес.	36/40,0 % из 90	—			—	—
Сопутствующие заболевания (С3)	32/35,5 % из 90	—	—	< 0,001	1,81	1,32–2,49
из них: 2 и более С3	11/34,4 % из 32	—			0,013	1,91
В возрасте 30–39 лет (всего 32 больных)	15/46,9 % из 32	—	—	0,014	6,0	3,73–9,65
Побочные реакции					—	—
Плохая переносимость	61/67,8 % из 90	20,4 % из 299	—	+0,9	1,890	1,181–3,024
Без ПР	28/31,1 % из 90	8,1 % из 345	—	—	—	—
Социальный статус			—	—	—	—
Дезадаптированные	84/93,3 %				—	—
Заключенные	44/52,4 %		—	+0,9	13,39	5,307–33,79
Безработные	32/38,1 %		—	+0,9	7,72	3,036–19,65
инвалиды	6/7,1 %		—	+0,3	—	—
БОМЖи	1/1,2 %		—	—	—	—
Другие	7/7,8 %		—	—	—	—

Окончание таблицы 7.2.3

Факторы риска	Количество и %	$M \pm m$	$r =$	OR	95 % CI
Степень бактериовыделения	—	—	—	—	—
Микроскопия:	—	—	—	—	—
В п/зр	3/4,0 %	—	—	—	—
1+	39/52,7 %	—	—	—	—
2+	15/20,3 %	—	+0,9	3,824	1,911–7,651
3+	17/23,0 %	—	—	3,284	1,676–6,434
Посев: 1–19 кол.	1/1,2 %	—	—	—	—
1+	42/51,8 %	—	—	—	—
2+	19/23,5 %	—	+0,9	3,270	1,709–6,289
3+	19/23,5 %	—	+0,9	—	—
Несоблюдение режима	79/87,8 % из 90	—	—	—	—
Однократно	От 2 до 12 доз – 6/6,7 %	$5,3 \pm 4,3$	—	—	—
Двух кратно	От 2 до 42 доз – 4/4,4 %	$24,5 \pm 18,5$	—	—	—
Трехкратно	От 5 до 32 доз – 4/4,4 %	$18,2 \pm 11,5$	—	—	—
Многократно	от 6 до 230 доз – 65/72,2 %	$71,6 \pm 52,4$	+0,9	36,40	14,11–93,93
Штаммы	HRS – 14/15,6 %	—	+0,9	—	—
	HRSE – 55/61,1 %	—	+0,9	—	—

7.3 Летальные исходы у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

При лечении 644 больных МЛУ ТБ летальный исход (ЛИ) заболевания наступил у 44 пациентов (6,8 %), из них у 30 (68,2 %) смерть наступила непосредственно от ТБ и у 14 (31,8 %) – от других причин (таблица 7.3.1).

Таблица 7.3.1 – Сопутствующие заболевания у больных МЛУ ТБ с летальными исходами

Сопутствующие заболевания	Умер от ТБ, n = 30	Умер от других причин, n = 14	Всего
ВИЧ-инфекция	5	0	5
Наркомания	3	4	7
Алкоголизм	2	0	2
Сахарный диабет	1	1	2
Болезни ЖКТ	5	2	7
Хронические вирусные гепатиты	3	3	6
Болезни почек	1	1	2
Системные заболевания	1	0	1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1	0	1
Артриты	1	0	1
Психические заболевания	1	1	2
Лимфогрануломатоз	0	2	2

У больных, умерших не от ТБ, причинами ЛИ были: гипергликемическая кома у 1 пациента с сахарным диабетом, передозировка наркотиков у 4 пациентов с наркотической зависимостью, у 2 больных – прогрессирование лимфогрануломатоза, у 1 – ножевое ранение сердца, острая сердечная недостаточность у 1, пищеводное кровотечение у 1, а также легочное

кровотечение и спонтанный пневмоторакс при тяжелой физической нагрузки у 1 больного ТБ с сопутствующим поликистозом легких, болезни ЖКТ (язва желудка, панкреатит) – у 2, психические заболевания – у 1 (эпилепсия).

Из 44 умерших пациентов мужчин было 31 (70,5 %), женщин – 13 (29,5 %). Распределение по полу и указание на причину смерти, умерших больных МЛУ ТБ во время лечения представлено в таблице 7.3.2.

Таблица 7.3.2 – Распределение по полу, умерших больных МЛУ ТБ во время лечения

Пол	Количество умерших больных МЛУ ТБ				Всего	
	умерли от ТБ (1)		умерли не от ТБ (2)			
	n	%	n	%		
Мужчины	19	61,3	12	38,7	31	
Женщины	11	84,6	2	15,4	13	
Всего	30	68,2	14	31,8	44	
p ₁₋₂	0,039		< 0,001		<0,001	
Примечание: *расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона и ТТФ.						

В большинстве случаев у 30 лиц обоего пола причиной ЛИ явился ТБ ($p_{1-2} = 0,039$). Однако, следует отметить, что у мужчин причиной смерти чаще, чем у женщин, был не ТБ ($p < 0,001$), тогда как причиной смерти у женщин был ТБ.

Возраст больных, умерших от ТБ, варьировал от 18 до 69 лет ($37,3 \pm 14,7$, Мe – 34,5 лет, а МКИ – 24 и 49 лет). При этом возраст мужчин был – $39,5 \pm 14,2$, Мe 37 лет, женщин – $33,6 \pm 15,4$, Мe 29 лет ($p > 0,05$), то есть независимо от пола, умершие больные были трудоспособного возраста.

Больные МЛУ ТБ, умершие не от ТБ, а от других причин, были в возрасте от 21 до 71 года (средний возраст – $37,3 \pm 14,7$) (таблица 7.3.3). Возраст умерших мужчин был отмечен в пределах – $39,6 \pm 16,6$, тогда как женщин в более старшем возрасте – $53,5 \pm 24,7$ ($p = 0,264$), чем у умерших от ТБ. Причинно-следственная

корреляционная связь между ЛИ и возрастом, полом не найдена. Статистической разницы между женщинами $33,6 \pm 15,4$, Ме 29 лет. (умершие от ТБ) и $53,5 \pm 24,7$ (умершие от др. причин) не было ($p = 0,246$).

Таблица 7.3.3 – Возрастная характеристика умерших больных МЛУ ТБ во время лечения

Причины ЛИ	Возрастные группы (годы)					Всего
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–71	
от ТБ	10	7	6	4	3	30
	3,6	3,6	5,4	8,3	20,0	4,6
p_{1-2}	< 0,05	> 0,05	< 0,05	0,03	0,03	—
от других причин	4	5	1	2	2	14
	1,4	2,6	0,9	4,2	13,3	2,2
p_{1-2}	—	—	—	0,000	0,05	—
Всего	14	12	7	6	5	44
	—	6,1	6,4	12,5	33,3	6,8

Примечание: *рсчет значений р-величины проводился по Пирсону, Кендалу и Спирману.

При распределении больных по возрастным группам, сильная корреляционная связь между ЛИ и возрастом установлена в возрастной группе 50–59 лет ($p = 0,000$, $r = +0,9$), умерших не от ТБ. Такая же связь выявлена у больных, умерших от ТБ в возрастной группе 50–59 лет и 60–71 год ($p = 0,03$, $r = +0,9$). Однако данные возрастные категории факторами риска смерти больных не являются (ОР-0,34 и 95 % ДИ 0,12–0,99 при $p = 0,04$ и ОР-0,27 и 95 % ДИ 0,09–0,85 при $p = 0,020$ соответственно категориям).

Длительность лечения больных с летальными исходами (ЛИ) от ТБ составляла от 1 до 25 месяцев ($8,1 \pm 6,8$, Ме – 5 мес., а МКИ – 3 и 13,3 мес.). У больных, умерших от других причин, длительность химиотерапии варьировала от 2 до 20 месяцев ($10,0 \pm 5,5$, Ме – 8,5 мес., МКИ – 6,5 мес. и 13,7 мес.).

По длительности заболевания преобладающее большинство скончавшихся пациентов от ТБ (61,4 %) болели туберкулёзом более 1 года (таблица 7.3.4). Среди пациентов, умерших не от ТБ, больше половины (57,1 %) болели ТБ в течение одного года.

У больных, умерших от ТБ, длительность заболевания влияла на результат проводимой терапии. Так, сильная корреляционная достоверная связь между ЛИ и длительностью заболевания до 3-х лет и более была выявлена у больных, умерших непосредственно от ТБ ($p = 0,001$, $r = +0,9$) и является предупреждающим фактором риска (ОР-3,11 и 95 % ДИ 0,83–11,59), а у пациентов скончавшихся от других причин, и эта связь была слабая и недостоверная с длительностью заболевания до 1 года ($p = 0,259$, $r = +0,3$) и до 2-х лет ($p = 0,361$).

Таблица 7.3.4 – Длительность заболевания у больных МЛУ ТБ с летальными исходами (ЛИ)

Причины ЛИ	Длительность заболевания					Всего
	до 6 мес.	до 1 года	до 2-х лет	до 3-х лет	более 3 лет	
От ТБ	3	6	6	9	6	30
%	10,0	20,0	20,0	30,0	20,0	—
P ₁₋₂	—	—	—	0,001	0,001	—
От других причин,	0	8	5	1	0	14
%	0,0	57,2	35,7	7,1	0,0	—
P ₁₋₂	—	0,259	0,361	—	—	—
Всего	3	14	11	10	6	44
%	6,8	31,8	25,0	22,7	13,7	100,0

Примечание: *расчет значений р-величины проводился по Пирсону, Кендалу и Спирману.

Причинно-следственная сильная корреляционная связь ЛИ от ТБ установлена с клиническими формами ФКТ легких и ДТБ ($p = 0,000$, $r = +0,9$)

(таблица 7.3.5), фактором риска смерти является ФКТ (ОР-3,40 и 95 % ДИ 1,41–8,19), а диссеминированный ТБ – нет (ОР-0,16 и 95 % ДИ 0,04–0,59). Необходимо отметить, что у 7 больных (23,3 %) с ФКТ легких было полное разрушение одного легкого и в 1 случае – осложненное течение эмпиемы плевры.

Сильная и значимая корреляционная причинно-следственная связь ЛИ от ТБ установлена с наличием деструктивных изменений в легких в виде множественных каверн ($p = 0,000$, $r = +0,9$), которые следует расценивать значимым фактором риска летальности (ОР-10,74 и 95 % ДИ 4,84–23,73 при $p = 0,000$).

Сильная корреляционная связь также установлена между ЛИ от ТБ и его осложнениями в виде спонтанного пневмоторакса, кровохарканья и легочно-сердечной недостаточности, эмпиемы плевры (1), которые наблюдались у 11 больных (36,7 %), $p = 0,000$, $r = +0,9$ и являются фактором риска смерти больных (ОР-2,11 и 95 % ДИ 1,26–3,56 при $p = 0,010$). В других случаях смерти причиной этого явилось прогрессирование основного процесса.

Таблица 7.3.5 – Клинические формы туберкулёза у умерших больных с МЛУ

Причины летальных исходов	Клинические формы ТБ			Всего
	ИТБ	ДТБ	ФКТ	
от ТБ	6	3	21	30
%	20,0	10,0	70,0	—
p_{1-2}	—	0,000	0,000	—
От других причин	8	0	6	14
p_{1-2}	—	—	0,773	—
%	57,1	0,0	42,9	—
Всего	14	3	27	44
%	31,8	6,8	61,4	100,0

Примечание: * ИТБ – инфильтративная форма туберкулеза, ДТБ – диссеминированная форма туберкулеза и ФКТ – фиброзно-кавернозная форма туберкулеза; расчет значений p -величины проводился по Пирсону, Кендалу и Спирману.

Сопутствующие ТБ заболевания имели 18 (60,0 %) пациентов, умерших от ТБ и 9 (64,3 %) умерших по другим причинам. Выявлена сильная корреляция ЛИ с наличием у больных сопутствующих заболеваний в обоих случаях ($p = 0,001$ и $p = 0,000$, $r = +0,9$). Сопутствующие заболевания являются значимым фактором риска смерти (ОР-3,94 и 95 % ДИ 1,87–8,29), особенно при ЛИ не от туберкулеза (ОР-7,53 и 95 % ДИ 2,33–24,35). Отметим, что 12 (27,3 %) больных имели по два или 3 сопутствующих ТБ заболеваний.

Среди умерших от ТБ 24 пациента (80,0 %) ранее получали ПТП, из них кратность лечения более двух раз была у 7 больных (23,3 %). Кратность лечения более 2-х раз является значимым фактором риска смерти пациентов (ОР-11,09 и 95 % ДИ 4,38–28,08, $p = 0,000$). У больных, умерших непосредственно от ТБ, «НИ заболевания после 1-й категории» по результатам имело место у 3 больных (10,0 %) и у 21 (70,0 %) – после 2-й категории, двое из них ранее прерывали химиотерапию. В прошлом получали ПВР 13 пациентов (43,3 %) и при этом также имеется сильная корреляционная связь ЛИ заболевания с эпизодами получения больными ПВР в прошлом, $p = 0,019$, $r = +0,9$, также является фактором риска смерти больных: ОР-3,41 и 95 % ДИ 1,57–7,42, $p = 0,001$.

Всем больным, умершим от других причин, ранее проводилось лечение, но случаев химиотерапии с кратностью более двух раз не было. Неблагоприятный исход был определен после первого эпизода лечения у 2 больных (14,3 %) и 5 (35,7 %) – после повторного эпизода, из них прерывал химиотерапию 1 больной (7,1 %). Ранее ПВР лечились 2 (14,3 %) больных.

Причинно-следственная связь также не выявлена между ЛИ и плохой переносимостью лечения как у больных, умерших от ТБ, так и умерших от других причин ($p > 0,05$) и не являются фактором риска смерти больных в обоих причинных случаях (в 1-м случаев: ОР-0,68 и 95 % ДИ 0,31–1,47 при $p = 0,323$ и во 2-м случае: ОР-1,05 и 95 % ДИ 0,48–2,29 при $p = 0,898$). Однако непереносимость всех ПВР, предусмотренных в стандартной схеме лечения МЛУ ТБ, в виде синдрома Стивенсона – Джонсона и синдрома мальабсорбции у 2 больных привели к прогрессированию ТБ с летальным исходом.

Резюме. Таким образом, летальный исход ТБ в процессе лечения из 644 больных с МЛУ отмечен в 6,8 % случаев и из них в 68,2 % – смерть наступила непосредственно от ТБ и 31,8 % – от других причин и, в основном, от неблагоприятного течения сопутствующих ТБ заболеваний (таблица 7.3.6). Летальные исходы констатированы у лиц трудоспособного и репродуктивного возраста независимо половой принадлежности, большинство больных страдали ТБ более 1 года. Причинно-следственная сильная корреляционная связь ЛИ от ТБ выявлена с длительностью заболевания до 3-х лет и более, наличием деструктивных изменений в легких в виде множественных каверн, осложненным течением специфического процесса, наличием у больных сопутствующих ТБ заболеваний, низкой приверженностью больных к лечению и ранее принятой химиотерапией ПВР, что указывает на необходимость раннего выявления и адекватного лечения ТБ.

Факторами риска смерти больных от ТБ являются фиброзно-кавернозный ТБ, деструктивные изменения и множественные каверны в легких, лечение ПВР в прошлом и наличие сопутствующей патологии.

Среди больных с летальными исходами по другим причинам больше половины страдали ТБ в течение одного года. У мужчин ЛИ констатированы в трудоспособном возрасте, а у женщин – в более старшем. Летальный исход не от ТБ имел корреляционную связь с ФКТ, наличием деструктивных изменений в легких в виде множественных каверн и корреляцию с наличием сопутствующих ТБ заболеваний являясь значимым фактором риска смерти больных. Причинами смерти не от ТБ были гипергликемическая кома, передозировка наркотиков, лимфогрануломатоз, ножевое ранение сердца, острая сердечная недостаточность, пищеводное кровотечение и легочное кровотечение из-за разрыва поликистозных нетуберкулезных образований в легких, болезни ЖКТ и психические заболевания.

Таблица 7.3.6 – Основные статистические данные у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда, связанные с летальными исходами ТБ (ЛИ)

Факторы риска	Количество и %	$M \pm m$, Ме и МКИ	p	r	ОР	95 % ДИ
Всего	44/6,8 %	—	—	—	—	—
От туберкулеза	30/68,2 % из 44	—	—	—	—	—
От других причин	14/31,8 % из 44	—	—	—	—	—
Возраст умерших	От 18 до 69 лет	$37,3 \pm 14,7$, Ме – 34,5 лет, 24 и 49 л	—	—	—	—
От туберкулеза						
От других причин	Мужчины: 19/61,3 % из 31	$39,5 \pm 14,2$, Ме 37 лет	0,130	—	0,288	0,054–1,531
	Женщины: 11/84,6 % из 13	$33,6 \pm 15,4$, Ме 29 лет	—	—	—	—
	От 21 до 71 лет	—	—	—	—	—
Не от ТБ	Мужчины: 12/38,7 % из 31	$39,6 \pm 16,6$	0,130	—	3,474	0,653–18,471
18–29	Женщины: 2/15,4 % из 13	$53,5 \pm 24,7$	—	—	—	—
30–39	14/31,8 % из 44	—	0,240	—	1,711	0,696–4,208
40–49	12/27,3 % из 44	—	0,062	—	2,625	0,934–7,376
50–59	7/15,9 % из 44	—	0,080	—	0,405	0,145–1,132
	6/13,6 % из 44	Не от ТБ От ТБ	0,000 0,03	+0,9 +0,9	0,338	0,116–0,986
> 60	5/11,4 % из 44	—	0,03	+0,9	0,275	0,089–0,848
пол						
Мужчины	31/70,5 % из 44	—	0,000	—	0,456	0,344–0,606
Женщины	13/29,5 % из 44				—	—

Продолжение таблицы 7.3.6

Факторы риска	Количество и %	$M \pm m$, Me и МКИ	p	r	ОР	95 % ДИ
Длительность заболевания: от ТБ	от 1 до 25 мес.	$8,1 \pm 6,8$, Me – 5 мес., 3 и 13,3 мес.	—	—	—	—
		$10,0 \pm 5,5$, Me – 8,5 мес., 6,5 мес. и 13,7	—	—	—	—
От других причин > 3 лет	6	От ТБ: 21/70,0 % Не от ТБ: 6/42,8 %	0,001	+0,9	3,111	0,835–11,592
	10		—	—	—	—
До 3-х лет	11		0,361	—	—	—
	14	От ТБ: 9/30,0 % Не от ТБ: 8/57,2 %	—	—	—	—
До 6мес.	3		0,259	+0,3	3,111	0,835–11,592
Клинические формы		—	—	—	—	—
Всего: ФКТ	27/61,4 % из 44	—	0,005		3,403	1,415–8,188
От ТБ: ФКТ	21/70,0 % из 30	—	0,000	+0,9	3,403	1,415–8,188
ДТБ	3/10,0 % из 30	—	0,000	+0,9	—	—
От других: ФКТ	6/42,8 % из 14	—	0,773	+0,3	—	—
Деструктивные изменения в легких:			0,000	+0,9		
множественные каверны		—	0,015	+0,5	10,723	4,845–23,732

Окончание таблицы 7.3.6

Факторы риска	Количество и %		M ± m, Me и МКИ		p	r	ОР	95 % ДИ
Осложнения ТБ: эмпиема плевры, спонтанный пневмоторакс, легочное кровохарканье, ЛСН	11/36,7 %		—		0,000	+0,9	1,73	1,0–2,97
Повторные курсы лечения	От ТБ: 24/80,0 % из 30 > 2-х раз – 7/23,3 %		—		0,007	+0,9	11,095	4,383–28,085
	лечение ПВР в прошлом – 13/43,3 %		—		0,019	+0,9	3,415	1,571–7,421
	Не от ТБ: лечение ПВР – 2/14,3 %		—		0,732	—	0,744	0,162–2,416
Длительность лечения	От ТБ		8,1 ± 7,2, Me 5 мес., 3 и 14 мес.		—	—	—	—
	Не от ТБ		10,0 ± 5,5, Me 8,5 мес., 6,5 и 13,7 м.		—	—	—	—
Побочные реакции	От ТБ:	Не от ТБ	—		> 0,05	—	—	—
Плохая переносимость без ПР	19/63,3 % из 30	6/42,8 % из 14	—		0,323	—	0,678	0,312–1,471
	11/36,7 % из 30	8/57,1 % из 14	—		0,898	—	1,052	0,484–2,287
Наличие сопутствующих заболеваний	От ТБ: 17/56,7 из 30		—		0,001	+0,9	3,940	1,872–8,293
	Не от ТБ: 10/64,3 из 14		—		0,000	+0,9	7,532	2,329–24,353

Резюме по главе. При лечении больных МЛУ ТБ неблагоприятные исходы как «отрывы от лечения», «неблагоприятные исходы ТБ», «умер от ТБ» чаще отмечались у больных мужского пола.

В основном ОЛ, НИ и ЛИ ТБ отмечаются в трудоспособном, репродуктивном возрасте, а летальные исходы, как от ТБ, так и от других причин констатированы у мужчин в более молодом возрасте, чем у женщин. При анализе причин ОЛ выявлена причинно-следственная связь с наличием у больных сопутствующих ТБ заболеваний и принадлежностью их к социально-незащищенным и дезадаптированным слоям общества. Было установлено, что в группе 30–39 лет пациенты чаще страдали чрезмерным употреблением алкоголя, наркотическими средствами, гепатитами, ВИЧ-инфекцией.

Факторами риска отрывов от лечения пациентами являются возраст 18–39 лет, мужской пол, длительность лечения 7–9 мес., переносимость ПТП без ПР, наличие сопутствующих заболеваний, особенно высокие показатели относительного риска, показали социальный статус, внутренняя и внешняя миграция и ранее получаемое лечение. Значимым фактором риска отрыва от лечения явилось отсутствие рентгенологической динамики в процессе лечения и прогрессирование туберкулёзного процесса в легких, выявленное при рентгенологическом контроле.

Среди факторов риска, обуславливающих неблагоприятный исход лечения МЛУ ТБ, установлены возраст 30–39 лет, мужской пол, распространенность процесса в легких – ИТБ и ФКТЛ, обильное бактериовыделение, социальная незащищенность и дезадаптация пациентов, многократные перерывы в химиотерапии, плохая переносимость лечения больными, повторные эпизоды лечения, наличием у больных МЛУ штаммов микобактерий к HRS и HRES. Причинно-следственная связь между НИ и распространенностью ТБ процесса в легких, а также с эпизодами лечения выявлена.

Летальный исход ТБ в процессе лечения коррелирует с длительностью заболевания более 1 года, до 3-х лет и более, наличием деструктивных изменений в легких в виде множественных каверн, осложненным течением специфического

процесса, наличием у больных сопутствующих ТБ заболеваний, кратностью лечения более 2 раз в прошлом и ранее проводимым лечением ПВР.

Факторами риска смерти больных от ТБ являются фиброзно-кавернозный ТБ, деструктивные изменения, множественные каверны в легких, лечение ПВР в прошлом и наличие сопутствующей патологии.

Среди больных с летальными исходами по другим причинам имеет корреляционную связь с наличием сопутствующих ТБ заболеваний.

Выявленные корреляционные связи позволяют прогнозировать неблагоприятное течение ТБ и проводить комплекса мер их профилактики по повышению приверженности больных лечению: регулярный контроль переносимости ПТП, их своевременная диагностика и устранение побочного действия химиопрепаратов, своевременная диагностика и лечение сопутствующих ТБ заболеваний, оказание различных видов социальной помощи, особенно социально-уязвимым пациентам.

ГЛАВА 8 ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

8.1 Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Проведён анализ частоты развития в процессе лечения побочных реакций на ПТП второго ряда у больных МЛУ ТБ. Из 644 пациентов осложнения лекарственной терапии не возникли у 299 (46,4 %), у 345 (53,6 %) ПР были отмечены. Из них у 98 (28,4 %) – к одному препарату, у 82 (23,8 %) – к двум, у 76 (23,8 %) – к трем, у 51 (14,8 %) – к четырем, у 32 (9,3 %) – к пяти и у 6-ти больных (1,7 %) – к 6-ти препаратам, в среднем к $2,6 \pm 1,4$.

Проведено изучение частоты развития ПР у больных разных возрастных категорий – от 18 до 29 лет (270/41,9 %), от 30 до 39 (199/30,9 %), от 40 до 49 (111/17,2 %), 50–59 (49/7,6 %), 60–69 (13/2,0 %), 70 лет и выше (2/0,3 %) во взаимосвязи с развитием ПР на ПТП.

Распределение возрастных категорий больных с МЛУ ТБ по переносимости ПТП представлены в таблице 8.1.1.

Таблица 8.1.1 – Частота развития ПР у больных разных возрастных категорий

Переносимость ПТП	Возрастные категории					
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 70
Без ПР, n = 299	147	84	43	20	4	1
	55,0	42,4	39,8	38,5	30,8	16,7
p	0,020	0,003	0,003	0,019	0,047	< 0,05
не переносимость, n = 345	120	114	65	32	9	5
	45,0	57,6	60,2	61,5	69,2	83,3
Всего, n = 644	267	198	108	52	13	6
Примечание: * анализ показателей проводился по критерию χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.						

Результаты анализа у больных МЛУ ТБ по ПР на ПТП по возрастным категориям показали, что чем старше возраст, тем чаще развиваются ПР (45,0 % в возрасте 18–29 лет, в 40–49 лет – 60,2 %, старше 70 лет – 83,3 % (p < 0,05).

Из 644 больных МЛУ ТБ сопутствующие заболевания (СЗ) были отмечены у 169 (26,2 %) человек, из них у 116 (68,6 %) было по одному СЗ, у 34 (20,1 %) – 2, у 18 (10,7 %) – 3 и у 1 – 4 (0,6 %). В целом, у 53 пациентов (31,4 %) имелись от 2 до 4 фоновых болезней, из них у 18 (0,6 %) – 3 СЗ. У 475 больных СЗ отсутствовали.

Наличие лекарственных осложнений у больных МЛУ ТБ в зависимости от наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 8.1.2.

Таблица 8.1.2 – Побочные реакции на ПТП у больных МЛУ ТБ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего заболевания

Побочные реакции на ПТП	Сопутствующие заболевания			
	имеются, n = 169		отсутствуют, n = 475	
	абс	%	абс	%
Имеются, n = 345	117	69,2	228	48,0
Не имеются, n = 299	52	30,8	247	52,0
p			< 0,001	
Скорректированная p			0,001	

Примечание: * Анализ показателей проводился по критерию Фишера для таблиц сопряженности размерности $m \times n$, значение p – рассчитан методом Монте-Карло, число симуляций при каждом расчете 1 млн.

Из таблицы 8.1.2 следует, что у больных МЛУ ТБ с СЗ побочные реакции на ПТП встречались чаще (117/69,2 %), чем при их отсутствии (228/48,0 %) ($p = 0,001$, по ТТФ, ОШ = 2,4, 95 % ДИ 1,68–3,54), СЗ являются фактором риска развития ПР (ОР = 2,0, 95 % ДИ 1,46–2,60). Взаимосвязь частоты развития ПР и их проявлений с сопутствующими заболеваниями прямая ($r = +0,640$, $p = 0,010$) (таблица 8.1.3).

Частота развития лекарственной непереносимости у больных с разным числом СЗ представлена в таблице 8.1.3.

Таблица 8.1.3 – Переносимость ПТП в зависимости с разным числом сопутствующих заболеваний у больных МЛУ ТБ, n = 644

Переносимость ПТП	Количество сопутствующих заболеваний				
	Без СЗ, n = 475	с 1 СЗ, n = 116	с 2 СЗ, n = 34	с 3 СЗ, n = 18	с 4 СЗ, n = 1
Без ПР, n = 299	246	47	5	1	0
	51,8	40,5	17,6	0,3	0,0
Непереносимость, n = 345	229	69	28	17	1
	48,2	59,5	82,4	99,7	0,3
p	0,010				
Примечание: * Анализ показателей проводился по критерию Фишера для таблиц сопряженности размерности $m \times n$, значение p – рассчитан методом Монте-Карло, число симуляций при каждом расчете 1 млн.					

По мере увеличения количества СЗ у больных МЛУ ТБ было отмечено нарастание частоты развития побочных реакций при лечении ПТП (p = 0,010): при 1 СЗ – ПР у 59,5 %, без ПР – 40,5 %, при сочетании 2 СЗ – 82,4 % и 17,6 %, при 3 СЗ – 99,7 % и 0,3 %.

Установлено, что при ВИЧ положительном статусе у больных МЛУ ТБ побочные реакции на ПТП развивались чаще (34/85,0 % из 40), чем при отрицательном – (311/51,5 % из 604) (p = 0,016, ТТФ). При анализе других часто встречающихся СЗ выявлено, что у больных с МЛУ ТБ также высок процент ПР. При наличии хронических гепатитов (гепатиты В, С и Д) (29/76,3 % из 38, p = 0,004) и наркомании (33/76,7 % из 43, p = 0,002), заболеваний ЖКТ – язвы желудка (9), панкреатиты (6), холециститы (3) и гастриты (2) (15/75 % из 20, p < 0,05) и сахарного диабета (у 14/70,0 % из 20, p = 0,027), также ПР развивались чаще, чем при их отсутствии. При сочетании ВИЧ + ХВГ + наркомании ПР отмечались у 90 % (у 18 из 20) больных.

Необходимо отметить, что среди больных с ПР в возрасте 30–39 лет алкоголизм встречался чаще (9/69,2 % из 13), чем в других возрастных группах

(3/7,7 % в возрасте 18–29 лет и 3/23,1 % – 40–49 лет) ($p < 0,05$, ТТФ). Больные в возрасте 30–39 лет (15/45,5 %) чаще страдали наркотической зависимостью, чем 18–29 (8/24,2 % из 33) и старше 40 лет (6/18,2 % – 40–49 лет и 4/12,1 % в 50–59 лет) ($p < 0,05$, ТТФ). Аналогичные результаты также получены с больными в возрасте 18–29 и 30–39 лет, которые чаще страдали ВИЧ (11/32,4 % из 34 и 13/38,2 % соответственно возрастным группам), чем 50–59 лет (2/5,9 %) ($p < 0,05$, ТТФ).

Как осложнение химиотерапии, чаще встречались ПР токсического характера (151/43,8 %), реже аллергические (68/19,8 %) ($p < 0,001$, ОШ = 3,17, 95 % ДИ 2,26–4,45), чем токсико-аллергические реакции (126/36,5 %) ($p < 0,001$, ОШ-2,34, 95 % ДИ 1,67–3,31).

По литературным данным, частота развития токсических ПР на ПТП колеблется в пределах 24,5–62,8 % [12, 135, 137]. Следует отметить, что каждый препарат имел несколько проявлений токсико-аллергического и токсического характера. Необходимость использования одновременно нескольких ПТП приводила к трудности определения препарата, виновника развития побочного эффекта. Описание проявлений НПР проводилось в соответствии с «Руководствами по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза ВОЗ» (2007, 2008) и представлено на рисунке 8.1.2.

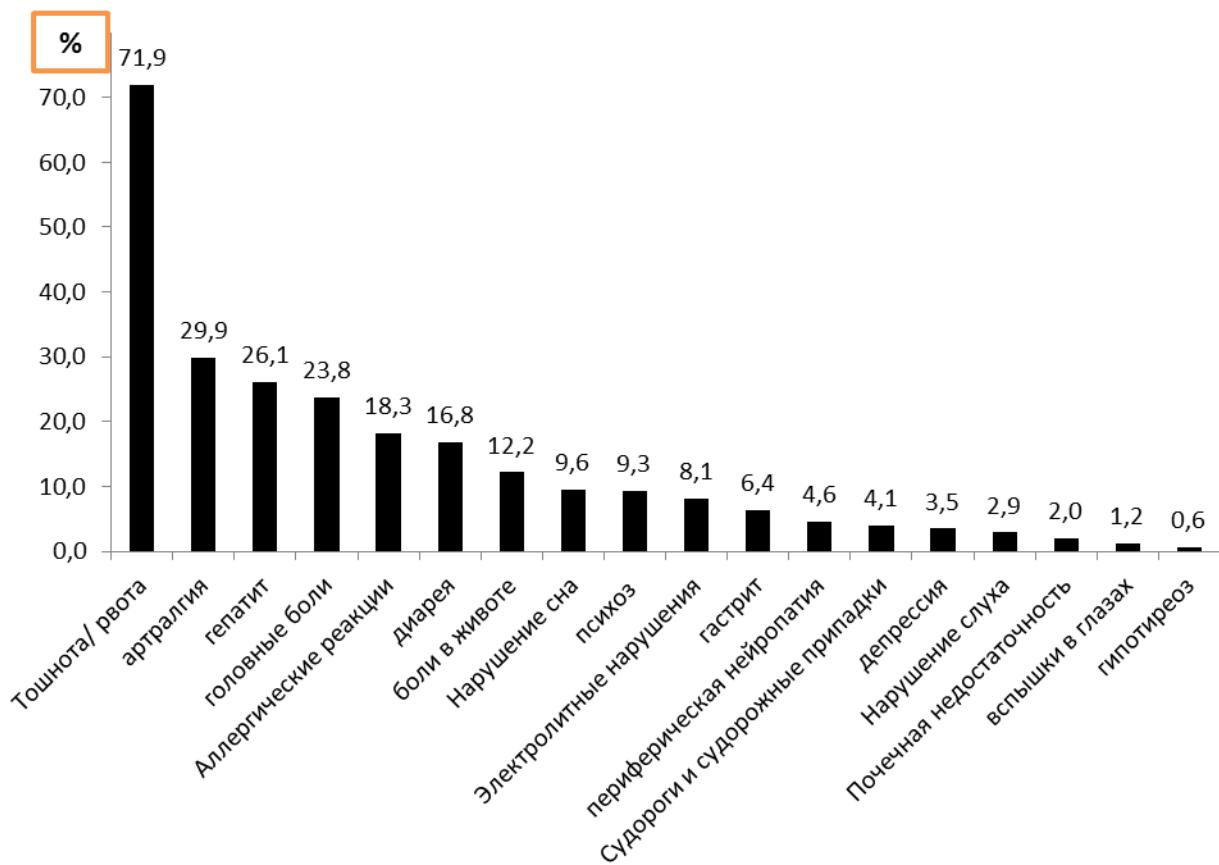


Рисунок 8.1.2 – Проявления нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных МЛУ ТБ, $n = 345$, %

У 68 (19,8 %) больных аллергические реакции проявлялись в виде кожно-аллергического синдрома – распространённых кожных высыпаний, сопровождающихся зудом или без него ($n = 25$), в ряде случаев с гипертермией ($n = 7$). Наиболее часто аллергические реакции наблюдались на См (27/39,7 % больных), чем на другие ПТП, такие как Z (9/13,2 %), Pas, Pt и Of (по 7/10,3 % случаев на каждый) и Cs (6/8,8 %) ($p < 0,001$).

Из всех побочных реакций токсического характера наиболее часто регистрировались тошнота и рвота (248/71,9 %) ($p < 0,001$), чем артриты (103/29,9 %), гепатиты (90/26,1 %) и нейротоксические реакции – головные боли (82/23,6 %), реже – психические расстройства – психозы и депрессии (44/12,8 %), нарушения сна (33/9,6 %), а также периферическая нейропатия (16/4,6 %), судорожный синдром (14/4,1 %) ($p < 0,001$).

Диспепсический синдром – тошнота, рвота, диарея – чаще всего вызывал Pt (186/82,3 % из 226 ПР на Pt), чем PAS (47/30,1 % из 156 ПР на PAS) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 10,78, 95 % ДИ 6,65–17,49) и Z (18/11,3 % из 159 ПР на Z) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 36,42, 95 % ДИ 20,03–66,22).

Выявлено, что артриты чаще вызывали Of (53/57,6 % из 92 ПР на Of), чем Z (48/29,3 % из 164 ПР на Z) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,28, 95 % ДИ 1,93–5,60), а гепатиты – Z (76/56,7 % из 164 ПР на Z), чем Pt (12/5,3 % из 226 ПР на Pt) ($p < 0,001$, ОШ = 15,40, χ^2 , 95 % ДИ 7,98–29,72) и Pas (6/3,6 % из 164 ПР на PAS) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 22,74, 95 % ДИ 9,52–54,34.). Установлено, что нейротоксические реакции наиболее чаще отмечались на приём Cs (156/89,1 % из 175 ПР на Cs), чем на Of (12/13,2 % из 91 ПР на Of) ($p < 0,001$, ОШ = 54,05, 95 % ДИ 24,98–116,94, χ^2).

Выраженность проявлений нежелательных побочных реакций на ПТП была разной. Наиболее часто встречались среднетяжелые ПР (151/43,7 %), чем легкие (114/33,0 %) ($p = 0,004$, χ^2 , ОШ = 1,58, 95 % ДИ 1,16–2,15) и тяжелые (80/23,4 %) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 2,58, 95 % ДИ 1,86–3,58), а последние регистрировались реже, чем легкие ($p = 0,004$, χ^2 ОШ = 1,64, 95 % ДИ 1,17–2,29). Тяжелые ПР развивались на См (33/40,7 % из 81 с ПР) и Cs (36/20,6 % из 175) чаще, чем на Of (9/9,9 % из 91), Pt (22/9,7 % из 226), Pas (29/18,6 % из 156) и Z (26/16,7 % из 159) ($p < 0,001$, χ^2). Среднетяжелые отмечались чаще на Of (57/62,6 %), Pt (145/64,1 %) и Cs (111/63,4 %), чем на См (36/44,4 %), Pas (71/45,5 %) и Z (74/46,5 %) ($p < 0,05$). А легкие ПР чаще беспокоили больных при приеме ими Pt (59/26,1 %), Pas (56/35,9 %) и Z (37,1 %), чем См (12/14,8 %) и Cs (28/16,0 %) ($p < 0,05$).

Причиной развития тяжелой аллергической реакции – синдрома Стивенса – Джонса у 1 (1,6 %) больной были одновременно несколько препаратов – Km, Of, Cs, Pas и Z. Из других тяжёлых аллергических реакций наблюдались случаи отека Квинке на прием См (1,6 %) и Pas (1,6 %).

Редко, но диагностировались не менее тяжёлые проявления лекарственных осложнений, такие, как электролитные нарушения на См, Km, Pas ($n = 28/8,1\%$),

необычная реакция со стороны органов зрения – ощущение вспышек в глазах на приём Pt (4/1,2 %) и явления гипотиреоза на одновременный приём Pt и Pas (n = 2/0,6 %) на 5-ом месяце лечения.

Была также изучена частота развития НПР у пациентов в разные месяцы от начала приёма ПТП. Результаты изучений представлены на рисунке 8.1.3.

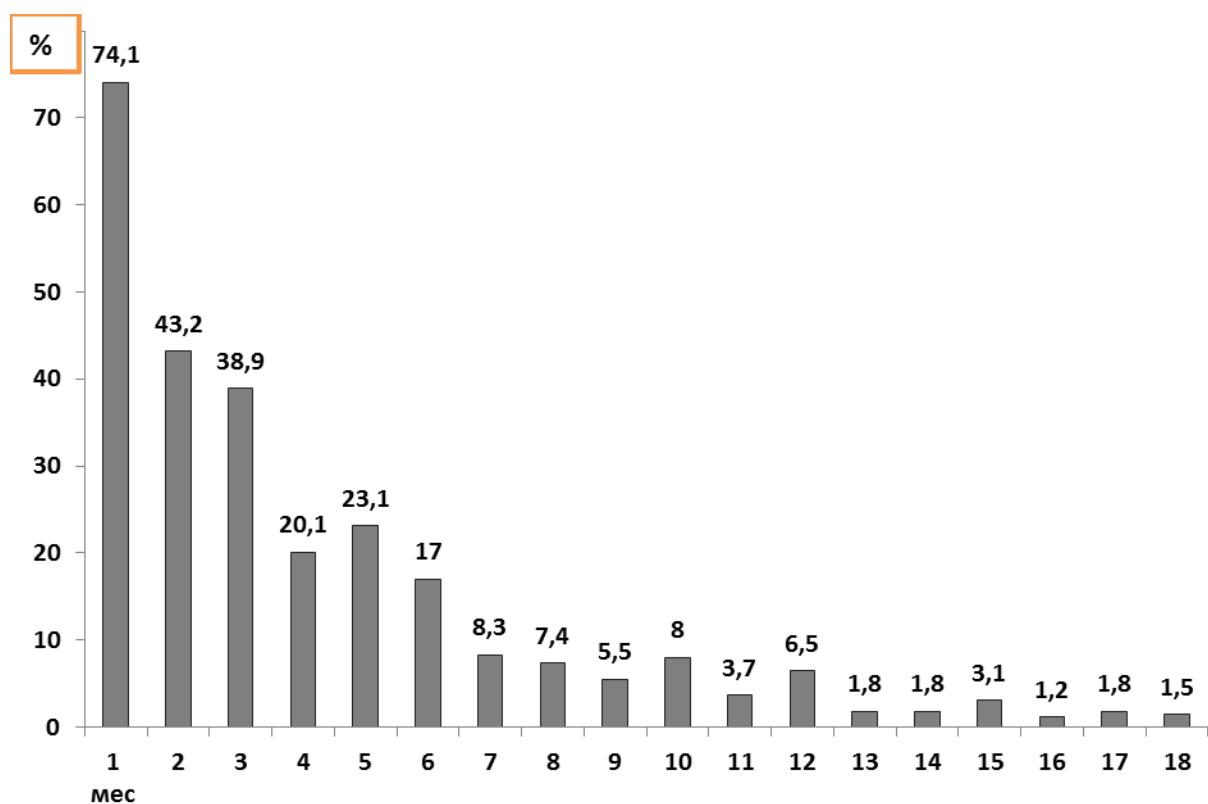


Рисунок 8.1.3 – Частота нежелательных побочных реакций на ПТП второго ряда у больных МЛУ ТБ в разные месяцы от начала приёма препаратов, n = 345, %

У большинства пациентов – 254/73,6 % осложнения лекарственной терапии были отмечены на 1-м месяце лечения (рисунок 8.1.3, показатели рассчитаны от общего количества пациентов с ПР). Сравнительно с 1-м месяцем на 2-м месяце ПР развивались реже – у 148/42,9 %) ($p < 0,001$), на 3-м месяце – еще реже – у 133/38,5 %) ($p < 0,001$, ОШ = 4,45, 95 % ДИ 3,22–6,15, χ^2). Далее частота ПР имела тенденцию к значительному убыванию и на 6-м месяце лечения были зарегистрированы у 58 больных (16,8 %) ($p < 0,001$, ОШ = 13,81, 95 %

ДИ 9,54–20,0, χ^2). К концу 12-ти месячного срока лечения побочные реакции на препараты отмечались у 22 (6,4 %) ($p < 0,001$, ОШ = 13,81, 95 % ДИ 9,54–20,0, χ^2), на втором году терапии – лишь у 5 (1,4 %) ($p < 0,001$, ОШ = 189,80 и 95 % ДИ 76,0–473,8, χ^2).

На первом месяце лечения из ПР на ПТП наиболее часто наблюдались диспепсические расстройства в виде появления тошноты, рвоты ($n = 102$) ($p = 0,009$, ОШ = 5,37, 95 % ДИ 3,36–8,58), чем боль в животе, диарея – $n = 15$, а также головная боль ($n = 25$), артриты ($n = 25$) и аллергические реакции ($n = 19$), лекарственные гастриты ($n = 18$) и наиболее редко – периферическая нейропатия ($n = 7$) ($p < 0,001$, ОШ = 20,27, 95 % ДИ 9,26–44,36). На втором месяце терапии реже диагностировались тошнота и рвота ($n = 40$ из 129) ($p < 0,001$, ОШ = 2,50, 95 % ДИ 1,59–3,94), чем на 1-м мес., а доля артритов ($n = 25$), головные боли ($n = 18$), лекарственные гепатиты ($n = 14$), аллергии ($n = 14$) и диарея ($n = 14$), гастриты ($n = 12$) и электролитные нарушения (гипокалиемия) ($n = 10$) сохранялись на прежнем уровне ($p > 0,05$).

Далее на 3 месяце химиотерапии ($n = 110$) было зарегистрировано учащение случаев периферической нейропатии ($n = 12$) ($p = 0,004$) и артритов ($n = 25$) ($p = 0,002$), тогда как диспепсический синдром встречался реже ($n = 25$) ($p < 0,001$), чем 1-м месяце. Частота лекарственных гепатитов ($n = 18$ против $n = 14$) и головных болей ($n = 14$ против $n = 18$) одинаково часто встречалась в сравнении со 2-м месяцем ($p = 0,213$ и $p = 0,782$).

В сроки от 4 до 12 месяцев лечения чаще ($p < 0,05$), чем другие ПР возникали диспепсические явления такие, как тошнота, рвота ($n = 124$ суммарно), чем артриты ($n = 40$), головные боли ($n = 25$), аллергические реакции ($n = 19$) и бессонница ($n = 18$).

Причинно-следственная связь выявлена между развитием побочных реакций у больных на ПТП и длительностью приема каждого из препаратов: См, Of, Pt и Cs ($p < 0,05$, $r = + > 0,9$) и не значимая – на Z и Pas ($p = 0,07$ и $p = 0,565$ соответственно).

Резюме. Из 644 больных осложнения лекарственной терапии были отмечены в 53,6 % случаев. Наличие СЗ увеличивает частоту развития ПР у больных с МЛУ ТБ. Проявления ПР у больных МЛУ ТБ чаще регистрировались на приём Pt и на Cs, чем на Cm, Km, Of, E.

Результаты анализа у больных МЛУ ТБ по ПР на ПТП возрастным категориям показали, что чем старше возраст, тем чаще развиваются ПР (с 45,0 % до 83,3 %).

Явления токсического характера ПР встречались чаще, чем аллергические и смешанного характера. Наиболее часто аллергические реакции наблюдались на введение Ст в виде кожно-аллергического синдрома. Из токсических – чаще диагностировался диспепсический синдром, реже – нейротоксические расстройства. Тошноту, рвоту и диарею – наиболее часто вызывал приём Pt, артралгии – Of, лекарственные гепатиты – Z, нейротоксические реакции - прием Cs. Чаще встречались среднетяжелые ПР. Большинство (73,6 %) осложнений лекарственной терапии были отмечены на 1-м месяце лечения, к концу 12-ти месячного срока лечения – у 6,4 % больных, на втором году терапии – лишь у 1,4 %.

Причинно-следственная связь выявлена между развитием побочных реакций у больных на ПТП и длительностью приема каждого из препаратов.

8.2 Частота устранимых и неустранимых нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Частота развития нежелательных побочных реакций на отдельные препараты представлена в таблице 8.2.1.

Таблица 8.2.1 – Частота нежелательных побочных реакций у больных МЛУ ТБ на противотуберкулезные препараты, $n = 345$

ПТП	n побочных реакций		p							
	n	%	Cm	Km	Of	Pt	Cs	Pas	Z	E
Cm	84	24,3	—	< 0,001	0,291	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Km	22	6,4	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,878
Of	91	26,4	0,291	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Pt	226	65,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Cs	175	50,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	0,401	0,401	< 0,001
PAS	156	45,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,401	—	—	< 0,001
Z	159	46,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,401	—	—	< 0,001
E	22	6,4	< 0,001	0,878	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—

Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 ; Cm – капреомицин, Km – канамицин, Of – офлоксацин, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, PAS – парааминосалициловая кислота, Z – пиразинамид, E – этамбутол.

При анализе частоты побочных реакций у больных с МЛУ ТБ на ПТП установлено, что на Pt развитие ПР чаще, чем на другие ПТП ($p < 0,001$). Побочные реакции на Cs, Pas и Z ($p = 0,401$) встречались с одинаковой частотой, но чаще, чем на Cm, Of, E ($p < 0,001$) (таблица 8.2.1).

Все НПР были подразделены на устранимые и неустранимые. Сроки проявлений устранимых и неустранимых ПР на Cm (из 569 у 84/14,8 %) по месяцам у больных с МЛУ ТБ представлены в таблице 8.2.2.

Таблица 8.2.2 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на См у больных МЛУ ТБ, n = 84

ПР на См	время развития, месяцы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	n %									
Устранимая, n = 55	9	13	12	2	7	6	2	1	1	2
	16,4	23,6	21,8	3,6	12,7	10,9	3,6	1,8	1,8	3,6
Неустранимая, n = 29	11	6	4	3	2	1	1	1	0	0
	37,9	20,7	13,8	10,3	6,9	3,4	3,4	3,4	0,0	0,0
Всего, n = 84	20	19	16	5	9	7	3	2	1	2
	23,8	22,6	19,0	6,0	10,7	8,3	3,6	2,4	1,2	2,4
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.										

Устранимые реакции наблюдались у 55 (65,5 %) из 84, тогда как неустранимые – у 29 (34,5 %) ($p < 0,001$, χ^2). Наибольшая частота ПР на См была зарегистрирована в первые 3 месяца лечения – у 55 (65,5 %) из 84, в последующие месяцы в меньшей мере – у 29 (34,5 %) ($p < 0,001$, χ^2). Из таблицы следует, что сроки проявлений устранимых ПР на См были разными, но у большинства – у 34 (61,8 %) человек из 55 приходились на первые 3 месяца, в меньшей мере – у 21 (38,2 %) больного – на все последующие от 4 до 10 месяцев. Наибольшая частота неустранимых реакций также приходилась на первые месяцы введения препарата – у 21 (72,4 %) из 29, у 8 (27,6 %) на все последующие от 4 до 10 месяцев ($p < 0,05$, χ^2).

Капреомицин был отменен у 29 (8,4 %) больных по причине развития неустранимых ПР в связи с возникновением угрозы потери слуха (6), развития тяжелых нефрологических осложнений (3) и аллергии (20) (с. Стивенса – Джонсона (1), отека Квинке (1), распространённой кожной сыпи (16) и гипертермии (2). Установлено, что на См чаще встречались аллергического характера неустранимые ПР (20/69,0 %), а среди устранимых – гипокалиемия (21/38,2 %),

чем ото- и нефротоксичность (9) ($p = 0,009$, χ^2 – в первом случае и $p = 0,010$, χ^2 с поправкой Йейтса – во втором).

Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Of у больных МЛУ ТБ представлены в таблице 8.2.3. Из числа 592 больных, получавших этот препарат, у 91 (15,4 %) отмечались ПР, устранимые реакции наблюдались у 82 (90,1 %), тогда как неустранимые составили 9,9 % – были зарегистрированы у 9 человек ($p < 0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса).

Таблица 8.2.3 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Of у больных МЛУ ТБ, $n = 91$

ПР на Of	время развития, месяцы														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	16	17	
	n														
Устранимые, $n = 82$	16	17	14	10	6	4	1	3	2	7	1	1	0	0	
	19,5	20,7	17,1	12,2	7,3	4,9	1,2	3,7	2,4	8,5	1,2	1,2	0,0	0,0	
Неустранимые, $n = 9$	2	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	
	22,2	11,1	0,0	0,0	0,0	11,1	11,1	11,1	0,0	0,0	11,1	0,0	11,1	11,1	
Всего, $n = 91$	18	18	14	10	6	5	2	4	2	7	2	1	1	1	
	19,8	19,8	15,4	11,0	6,6	5,5	2,2	4,4	2,2	7,7	2,2	1,1	1,1	1,1	
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.															

Из таблицы 8.2.3 следует, что НПР на Of у больных МЛУ ТБ чаще проявлялись в первые 4 мес. – у 60 (65,9 %) из 91, чем в другие месяцы лечения – от 5 до 17 месяцев – у 31 (34,1 %) ($p < 0,001$, χ^2). При этом ПР были устранимыми в первые 4 месяца лечения у большинства пациентов – 57 (69,5 %) из 82, в последующие месяцы – у 25 (30,5 %) ($p < 0,001$, χ^2). Неустранимые реакции на Of были у 9 (9,9 %) больных из общего числа больных с ПР на этот препарат – 91, из них у 2 развились в первые 2 месяца, у 6 – в последующие разные месяцы лечения.

Среди устранимых ПР чаще диагностировались артрапии (53/64,6 %), чем бессонница (10/12,3 %) ($p < 0,001$, χ^2), а среди неустранимых – аллергические (7/77,8 %), чем судороги (1/11,1 %) ($p < 0,05$, ТТФ). У больных аллергические реакции проявлялись в виде аллергической распространенной сыпи на коже (4), тошноты и рвоты (2), а также синдромом Стивенса – Джонсона (1).

Сроки проявлений устранимых и неустранимых ПР на Pt у больных МЛУ ТБ представлены в таблице 8.2.4.

Таблица 8.2.4 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Pt у больных МЛУ ТБ, $n = 226$

ПР на Pt	время развития, месяцы															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	17	18
	n															
Устранимые, $n = 203$	86	31	25	15	13	11	5	4	3	2	2	2	1	2	0	1
	42,4	15,3	12,3	7,4	6,4	5,4	2,5	2,0	1,5	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	0,0	0,5
Неустранимые, $n = 23$	7	4	3	1	1	1	2	0	0	1	0	2	0	0	1	0
	30,4	17,4	13,0	4,3	4,3	4,3	8,7	0,0	0,0	4,3	0,0	8,7	0,0	0,0	4,3	0,0
Всего, $n = 226$	93	35	28	16	14	12	7	4	3	3	2	4	1	2	1	1
	41,2	15,5	12,4	7,1	6,2	5,3	3,1	1,8	1,3	1,3	0,9	1,8	0,4	0,9	0,4	0,4
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.																

Из числа 595 больных, принимавших Pt, ПР были зарегистрированы у 226 (38,0 %), среди которых устранимые ПР были у 203 (89,8 %), неустранимые – значительно реже – у 23 (10,2 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Побочные реакции на Pt у больных с МЛУ ТБ наиболее часто проявлялись в первые 6 мес. (198/87,6 %), чем на другие вышеуказанные препараты (См, Of), у которых ПР регистрировались чаще в первые 3 ($n = 55$, $p < 0,001$, χ^2) и 4 месяца ($n = 60$, $p < 0,001$, χ^2). Устранимые ПР также чаще отмечались в первые полгода (181/89,2 %), чем неустранимые, которые чаще диагностировались в первые 3 мес. (17/60,9 %) ($p < 0,001$). В случаях устранимых ПР рациональное их

купирование позволило продолжить лечение. Клиническими проявлениями устранимых ПР на приём Pt чаще были быстро купируемые тошнота и рвота (176/86,7 %), чем гепатотоксические реакции (12/5,9 %) ($p < 0,001$, χ^2). При неустранимой лекарственной непереносимости была необходима отмена Pt у 23 (3,6 %) больных. При этом выявлено, что интенсивная по проявлениям тошнота, рвота (9/40,9 % из $n = 22$) и аллергические реакции (распространенная кожная сыпь (3), сопровождаемая гипертермией (1), неукротимая рвота (1) отмечались с одинаковой частотой (5/22,7 %) ($p > 0,05$, ТТФ). Необходимо отметить, что у 5 (0,8 %) больных с МЛУ ТБ была зарегистрирована необычная реакция со стороны зрения – ощущение вспышек в глазах. Выраженные ощущения, страх потери зрения и рекомендация окулиста привели к отмене Pt.

Сроки проявлений устранимых и неустранимых ПР на Cs у больных МЛУ ТБ представлены в таблице 8.2.5.

Таблица 8.2.5 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Cs у больных МЛУ ТБ, $n = 175$

ПР на Cs	время развития, месяцы																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	n																
устранима, $n = 139$	36	24	23	15	10	6	5	2	3	5	1	4	1	1	3	0	0
	25,9	17,3	16,5	10,8	7,2	4,3	3,6	1,4	2,2	3,6	0,7	2,9	0,7	0,7	2,2	0	0
неустранима, $n = 36$	12	5	3	2	3	4	1	3	0	0	0	0	0	0	2	1	
	33,3	13,9	8,3	5,6	8,3	11,1	2,8	8,3	0	0	0	0	0	0	5,6	2,8	
Всего, $n = 175$	48	29	26	17	13	10	6	5	3	5	1	4	1	1	3	2	1
	27,	16,	14,	9,7	7,4	5,7	3,4	2,9	1,7	2,9	0,6	2,3	0,6	0,6	1,7	1,1	0,6
	4	6	9														
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.																	

Из числа больных, принимавших Cs ($n = 639$), НПР отмечались у 175

(27,4 %) больных, устранимые ПР были зарегистрированы у 139 (79,4 %), неустранимые – значительно реже – у 36 (20,6 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Анализ сроков проявлений устранимых и неустранимых ПР на Cs у больных с МЛУ ТБ показал, что непереносимость этого препарата чаще наблюдалась также в первые полгода (143/81,7 %), чем в более отдалённые сроки лечения (32/18,3 %) ($p < 0,001$, χ^2). При этом с одинаковой частотой регистрировались ПР, как устранимые (114/82,0 %), так и неустранимые (29/80,5 %) ($p = 0,231$, χ^2).

Наблюдались следующие устранимые НПР нейротоксического происхождения: головные боли (74/53,2 %) встречались чаще, чем судорожный синдром, психические нарушения (36/25,9 %) ($p < 0,001$, χ^2) и бессонница (22/15,8 %) ($p < 0,001$, χ^2). Купирование данных реакций проводились Вит B6, который давал возможность продолжить лечение, либо снижением суточной дозы на одну весовую категорию. А в случае неустранимых ПР – головные боли (6/16,7 %) были реже, чем психические нарушения (психозы, депрессии с попытками самоубийства (18/50,0 %) ($p = 0,006$, χ^2 с поправкой Йейтса). Аллергическая непереносимость отмечалась у 5 (13,9 %) больных с НУ ПР (распространенная кожная сыпь (3), с сопровождаемая гипертермией (1) и синдром Стивенса – Джонсона (1). После консультации аллерголога, психиатра принимали решение о прекращении лечения этим препаратом.

Таблица 8.2.6 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Pas у больных МЛУ ТБ, $n = 156$

ПР на Pas	время развития, месяцы																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	15	16	18	
	n																
Устранимые, $n = 127$	38	22	12	2	12	10	4	4	5	2	3	5	2	2	2	2	2
	29,9	17,3	9,4	1,6	9,4	7,9	3,1	3,1	3,9	1,6	2,4	3,9	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Неустранимые, $n = 29$	5	7	1	2	2	2	2	0	0	0	1	6	0	0	0	0	1
	17,2	24,1	3,4	6,9	6,9	6,9	6,9	0,0	0,0	0,0	3,4	20,7	0,0	0,0	0,0	0,0	3,4

Продолжение таблицы 8.2.6

ПР на Pas	время развития, месяцы															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	15	16	18
	n															
Всего, n = 156	43	29	13	4	14	12	6	4	5	2	4	11	2	2	2	3
	27,6	18,6	8,3	2,6	9,0	7,7	3,8	2,6	3,2	1,3	2,6	7,1	1,3	1,3	1,3	1,9
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.																

Из 639, принимавших Pas – 156 (24,4 %) устранимые ПР были чаще зарегистрированы у 127 (81,4 %), чем неустранимые – у 29 (18,6 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Аналогичные Pt результаты получены по срокам проявлений НПР у больных МЛУ ТБ на приём Pas (таблица 8.2.6). В первые 6 месяцев на Pas у больных МЛУ ТБ с одинаковой частотой наблюдались как устранимые ПР (96/75,6 %), так и неустранимые (19/65,5 %) ($p > 0,05$). Далее в течение всего срока лечения отмечались в основном устранимые ПР (31/24,4 %), чем неустранимые (10/34,5 %), но $p > 0,05$. Аллергические реакции на Pas были зарегистрированы у 7 (2,4 %) пациентов. Анализ клинических проявлений явлений непереносимости препарата свидетельствовал, что среди устранимых ПР одинаково часто встречались такие проявления диспепсии как тошнота, рвота (44/34,6 %) и диарея (46/36,2 %) ($p > 0,05$, χ^2), боли в эпигастрии (30/23,6 %) ($p = 0,054$, χ^2). Однако установлено, что диарея (12/41,7 %) чаще отмечалась при неустранимых ПР, чем тошнота и рвота (4/13,8 %) ($p < 0,05$, ТТФ). При устранимых ПР тошноту, рвоту и диарею удавалось купировать, а при неустранимых данные симптомы имели более интенсивный характер и не купировались.

Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Z у больных МЛУ ТБ в таблице 8.2.7. Данный препарат 1 ряда, используемый в лечении больных с МЛУ ТБ.

Из 572, принимавших Z, ПР на него отмечались у 159 (27,8 %) больных,

среди которых устранимые ПР были зарегистрированы у 138 (86,8 %), неустранимые – значительно реже – у 21 (13,2 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Таблица 8.2.7 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Z у больных МЛУ ТБ, $n = 159$

ПР на Z	время развития, месяцы																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	18	
	n																	
устранимые, $n = 138$	16	21	25	12	20	10	4	4	3	6	2	3	3	2	4	2	1	
	11,6	15,2	18,1	8,7	14,5	7,2	2,9	2,9	2,2	4,3	1,4	2,2	2,2	1,4	2,9	1,4	0,7	
неустранимые, $n = 21$	7	6	1	2	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	33,3	28,6	4,8	9,5	9,5	4,8	0,0	0,0	0,0	4,8	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Всего, $n = 159$	23	27	26	14	22	11	4	4	3	7	3	3	3	2	4	2	1	
	14,5	17	16,4	8,8	13,8	6,9	2,5	2,5	1,9	4,4	1,9	1,9	1,9	1,3	2,5	1,3	0,6	
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.																		

Результаты анализа сроков проявлений устранимых и неустранимых НПР на Z у больных МЛУ ТБ были таковыми: ПР чаще регистрировались первые 6 месяцев лечения (123/77,3 %), чем в последующие месяцы (36/22,7 %) ($p < 0,001$) и с одинаковой частотой наблюдались как устранимые (104/75,4 %), так и неустранимые (19/90,5 %) ПР ($p > 0,05$, ТТФ). У 21 (3,3 %) больного Z был отменен из-за неустранимых токсических реакций, у 6 (28,6 %) – из-за неустранимых аллергических реакций к этому препарату (распространенная кожная сыпь (3), синдром Стивенса – Джонсона (1), интенсивная рвота (2)). Установлено, что среди устранимых и неустранимых ПР чаще были гепатотоксические (65/47,1 % и 11/52,4 %) ($p = 0,010$, χ^2), чем артриты (45/32,6 % и 3/14,3 %) ($p < 0,05$, ТТФ).

Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Е у больных МЛУ

ТБ представлены в таблице 8.2.8. Данный препарат 1 ряда, используемый в лечении больных с МЛУ ТБ.

Таблица 8.2.8 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Е у больных МЛУ ТБ, n = 22

E	Время развития, месяцы									
	1	2	3	4	6	7	8	9	10	17
	n									
Устранима, n = 21	3	3	2	1	1	1	3	3	3	1
	14,3	14,3	9,5	4,8	4,8	4,8	14,3	14,3	14,3	4,8
Неустранима, n = 1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Всего, n = 22	3	3	2	1	2	1	3	3	3	1
	13,6	13,6	9,1	4,5	9,1	4,5	13,6	13,6	13,6	4,5
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.										

Необходимо отметить, что ПР на Е на всем протяжении лечения встречались одинаково часто, только на 6-м месяце в 1 случае была отмечена неустранимая ПР в виде постоянной боли в эпигастрции у больного с гастритом. Аллергическая непереносимость препарата не отмечалась. Все устранимые ПР проявлялись болями в эпигастрии (21/100 %).

Таблица 8.2.9 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Км у больных МЛУ ТБ, n = 22

Км	время развития, месяцы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	13
	n									
Устранима, n = 18	1 5,6	3 16,7	6 33,3	3 16,7	1 5,6	1 5,6	0 0,0	2 11,1	1 5,6	0 0,0
Неустранима, n = 4	1 25,0	1 25,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	1 25,0	0 0,0	0 0,0	1 25,0
Всего, n = 22	2 9,1	4 18,2	6 27,3	3 13,6	1 4,5	1 4,5	1 4,5	2 9,1	1 4,5	1 4,5
Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ.										

Анализ сроков проявлений устранимых и неустранимых НПР на Км у больных МЛУ ТБ показал, что ПР наиболее чаще отмечались первые 6 месяцев (15/83,3 %), чем в остальные сроки лечения и носили чаще устранимый характер (неустранимые – 2/50,0 %), но $p < 0,05$, ТТФ. Установлено, что среди устранимых ПР у больных МЛУ ТБ на Км отмечались чаще гипокалиемия (15/83,3 %), чем нефротоксичность (2/11,1 %) ($p < 0,05$, ТТФ). Выявлено, что среди неустранимых одинаково часто встречаются ототоксичность и нефротоксичность (по 2 случая).

Резюме. Итоговый анализ результатов частоты проявлений НПР на ПТП показал, что на Ст ПР чаще отмечались первые 3 месяца, на Of – первые 4 мес., на Pt, Cs, Pas, Z и Km у больных МЛУ ТБ – в первые 6 мес., а на Е на всем протяжении лечения одинаково часто.

Установлено, что устранимые и неустранимые ПР на все ПТП встречались одинаково часто. В случаях неустранимых ПР чаще был отменен Ст.

Выявлено, что среди устранимых ПР на Ст чаще встречалась гипокалиемия, на Of артрит, на Pt тошнота и рвота, на Cs головные боли, а на Pas одинаково часто встречались тошнота, рвота и диарея, боли в эпигастрии, на Z – гепатотоксичность.

Среди неустранимых ПР на См, Of чаще встречались аллергические, на Pt с одинаковой частотой отмечались тошнота, и рвота и аллергическая его непереносимость, на Cs психические нарушения, на Pas диарея и на Z гепатотоксичность.

8.3 Результаты лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от наличия нежелательных реакций

Исходы лечения у больных МЛУ ТБ в зависимости от количества нежелательных побочных реакций на ПТП представлены в таблице 8.3.1.

Таблица 8.3.1 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ в зависимости от числа нежелательных побочных реакций на ПТП, n = 644

Число ПТП с ПР	Исходы лечения									
	излечен		отрыв от лечения		НИ		умер от тб		умер от других причин	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
На 1–2 ПТП, n = 180	114	63,3	26	14,4	24	13,3	13	7,2	3	1,7
На 3–4 ПТП, n = 127	68	53,5	19	15,0	31	24,4	5	3,9	4	3,1
На 5–6 ПТП, n = 38	17	44,7	7	18,4	11	28,9	2	5,3	1	2,6
Всего с ПР, n = 345	199	57,7	52	15,1	66	19,1	20	5,8	8	2,3
Без ПР, n = 299	141	47,1	112	37,4	27	9,0	13	4,3	6	2,0
p	< 0,001									
Скорректированная p	< 0,001									
Примечание: НИ – неблагоприятный исход; расчет значений p проводился post hoc анализом с помощью критерия Пето-Пето. Для корректировки p использовалась поправка Холма.										

Установлено, что доля отрывов от лечения при плохой переносимости ПТП ниже (15,1 % против 37,4 % при без ПР) (p < 0,001, post hoc анализ с критерием

Пето-Пето, поправка Холма), а неблагоприятные исходы лечения, наоборот, выше (66/19,1 %, чем когда у больных на ПТП побочные реакции не отмечались (27/9,0 %) ($p < 0,001$). Побочные реакции, вызванные 1–2 ПТП, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения (таблица 8.3.1). По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя «излечен» (с 63,3 % до 44,7 % при ПР на 5–6 ПТП) ($p < 0,001$).

В главе 7 «отрывы от лечения», «неблагоприятные и летальные исходы» было установлено, что одним из факторов риска отрыва от лечения явилось отсутствие ПР на ПТП ($OP = 2,25$, 95 % ДИ 1,71–2,96, $p = 0,001$), а у больных с неблагоприятными исходами – плохая переносимость препаратов больными ($OP = 2,01$ и 95 % ДИ 0,98–4,13, при $p = 0,005$) и у умерших причинно-следственной связи и факторной причины риска смерти больных не выявлены ($p = 0,323$). Подробный анализ сроков отрывов от лечения, неблагоприятных исходов больными МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда представлены в главе 7.1 и 7.2.

Исходы лечения у пациентов в зависимости от наличия нежелательных побочных реакций к ПТП представлены в таблице 8.3.2.

Таблица 8.3.2 – Исходы лечения у пациентов в зависимости от наличия нежелательных побочных реакций к ПТП, $n = 644$

Из таблицы 8.3.2 следует, что при отсутствии нежелательных побочных реакций у больных МЛУ ТБ показатели «излечен» (141/47,1 % против 57,04 %) и «неблагоприятные исходы» ниже (27/9,0 % против 18,3 %), а «отрывы от лечения» чаще (37,4 % против 17,1 %) зарегистрированы, чем при наличии таковых ($p < 0,001$, post hoc анализом с критерием Пето-Пето с поправкой Холма).

Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в зависимости наличия или отсутствия сопутствующей патологии (СП) представлены в таблице 8.3.3.

Таблица 8.3.3 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПВР в зависимости наличия или отсутствия сопутствующего заболевания, $n = 644$

Сопутствующее заболевание	Исходы лечения									
	излечен		отрыв от лечения		НИ		умер от ТБ		умер от других причин	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Имеется, $n = 169$	53	31,4	54	31,9	32	18,9	18	10,6	12	7,1
Не имеется, $n = 468$	286	60,2	117	24,6	58	12,4	12	2,6	2	0,4
p	$< 0,001$									
Скорректированная p	$< 0,001$									

Примечание: НИ – неблагоприятный исход; расчет значений p проводился post hoc анализом с помощью критерия Пето-Пето. Для корректировки p использовалась поправка Холма.

Установлено, что у больных с сопутствующими МЛУ ТБ заболеваниями показатель успешно излеченных было значительно ниже (53/31,4 %, $n = 169$), чем при их отсутствии (286/60,2 % из $n = 475$) ($p < 0,001$), и СП являются фактором риска снижения доли излеченных больных ($OP = 1,92$, 95 % ДИ 1,52–2,43). Значительно чаще зарегистрированы другие исходы лечения как «отрывы от лечения» (31,9 % против 24,6 %), «неблагоприятные исходы» (18,9 % против 12,4 %), «умер от ТБ» (10,6 % против 2,6 %) и «умер от других причин» (7,1 % против 0,4 %) ($p < 0,001$). Выявлено, что среди больных при наличии

сопутствующего заболевания наиболее чаще причинами отрыва от лечения являлись НПР (17/31,5 % ОЛ из $n = 54$ с СП) (4/3,4 % из $n = 117$ без СП) ($p < 0,05$, ТТФ).

Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в зависимости от числа имеющегося сопутствующего заболевания представлены в таблице 8.3.4.

Таблица 8.3.4 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в зависимости от числа имеющегося сопутствующего заболевания, $n = 644$

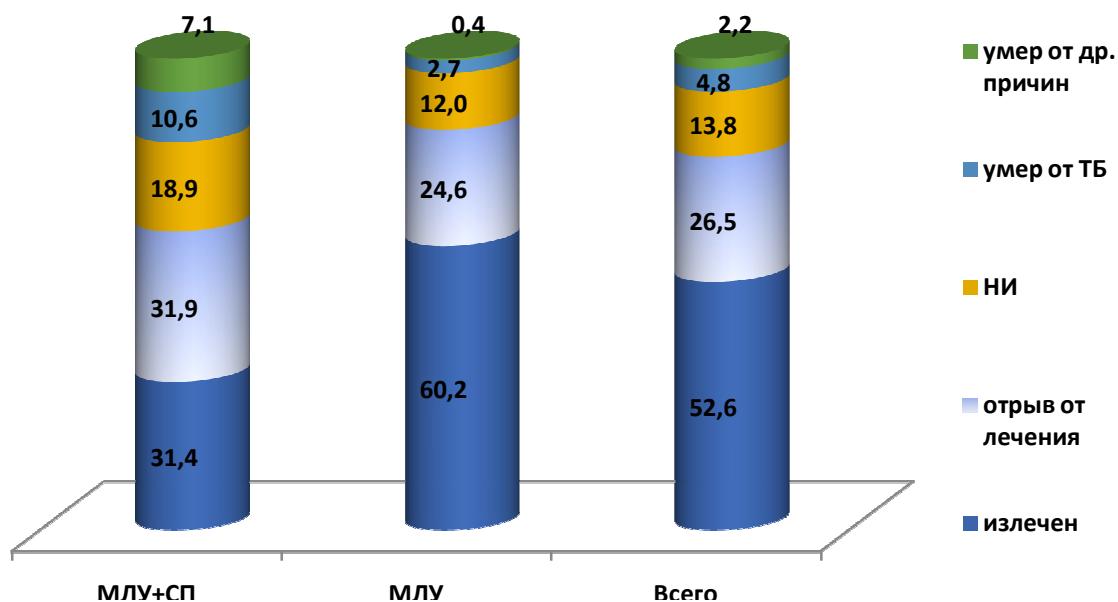
Количество СЗ	Исходы лечения				
	излечен	отрыв от лечения	НИ	умер от ТБ	умер от других причин
Без СЗ, $n = 475$					
n	286	117	57	13	2
%	60,2	24,6	12,0	2,7	0,4
Больные с СЗ, $n = 169$					
c 1 СЗ, $n = 116$	33	42	22	10	9
	28,5	36,2	19,0	8,6	7,8
c 2 СЗ, $n = 34$	15	7	5	4	3
	44,1	20,6	14,7	11,8	8,8
c 3 СЗ, $n = 18$	5	5	5	3	0
	27,8	27,8	27,8	16,7	0,0
c 4 СЗ, $n = 1$	0	0	1	0	0
	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0
Всего больных МЛУ ТБ, $n = 644$					
n	339	171	90	30	14
%	52,6	26,5	14,0	4,6	2,2
Примечание: СЗ – сопутствующие заболевания, НИ – неблагоприятный исход.					

Низкий процент излеченных больных в случае наличия 1 СЗ связан следующими факторами: среди 116 больных 95 (82,7 %) имели эпизоды предшествующего лечения, 23 (19,8 %) больных были алкогольной и 14 (12,1 %) наркотической зависимостью, 15 (12,9 %) с коинфекцией, 23 (19,8 %) –

с сахарным диабетом. Среди оторвавшихся 42 больных, 23 (19,8 %) отказались от лечения и 11 (9,5 %) – мигрировали. Выявлено, что среди них каждый третий находился в пенитенциарной системе (33/28,4 %) или были безработными (37/31,9 %).

В 2-х случаях с синдромом мальабсорбции лечение МЛУ ТБ не представлялось возможным из-за отсутствия всасывания ПТП в ЖКТ. У больных с положительным ВИЧ статусом в сочетании с наркоманией и гепатитами (5/12,5 % случаев из 40 больных) была констатирована летальность от прогрессирования ТБ и от других причин (пищеводное кровотечение, передозировка наркотиков, острая сердечная недостаточность). Гипогликемическая кома была причиной смерти у 2-х больных с сахарным диабетом. Сочетание лимфогрануломатоза с МЛУ ТБ также было причиной смерти больного.

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у больных МЛУ ТБ ассоциируется с высокой частотой нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты, что существенно ограничивает возможности противотуберкулезной терапии (рисунок 8.3.1).



Примечание: НИ – неблагоприятный исход, СП – сопутствующая патология; $p < 0,001$, расчет значений p проведен post hoc анализом с помощью критерия Пето-Пето. Для корректировки p использовалась поправка Холма.

Рисунок 8.3.1 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в зависимости наличия или отсутствия сопутствующей патологии, $n = 644$

Исходы лечения у больных МЛУ ТБ в зависимости от устранимости и неустранимости нежелательных побочных реакций, а также при их сочетании представлены в таблице 8.3.5.

Таблица 8.3.5 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ в зависимости от устранимости и неустранимости нежелательных побочных реакций, при их сочетании, n = 644

Побочные реакции к ПТП	Исходы лечения, n = 644				
	Излечен, n = 339	отрыв от лечения, n = 171	НИ, n = 89	умер от ТБ, n = 31	умер от других причин, n = 14
без ПР, n = 299					
n = 299	141	112	27	13	6
%	47,1	37,4	9,0	4,3	2,0
Всего только с УПР, n = 245					
к 1 УПР, n = 97	41	12	8	6	0
к 2УПР, n = 57	36	9	9	2	1
к 3 УПР, n = 53	28	6	18	1	0
к 4 УПР, n = 38	17	10	8	1	2
к 5 УПР, n = 21	14	2	5	0	0
к 6 УПР, n = 9	3	1	5	0	0
n = 245	139	40	53	10	3
%	56,7	16,3	21,6	4,1	1,2
Всего только с НУ ПР, n = 40					
1 НУ ПР, n = 26	18	7	0	0	1
2 НУ ПР, n = 5	3	0	0	2	0
3 НУ ПР, n = 3	1	2	0	0	0
4 НУ ПР, n = 4	1	2	0	1	0
5 НУ ПР, n = 1	0	1	0	0	0
6 НУ ПР, n = 1	0	0	0	1	0
n = 40	23	12	0	4	1
%	57,5	30,0	0,0	10,0	2,5

Продолжение таблицы 8.3.5

Побочные реакции к ПТП	Исходы лечения, n = 644									
	Излечен, n = 339	отрыв от лечения, n = 171	НИ, n = 89	умер от ТБ, n = 31	умер от других причин, n = 14					
Всего с УПР и НУ ПР, n = 60										
1 УПР и 1 НУ ПР, n = 14	8	2	1	2	1					
2 УПР и 1 НУ ПР, n = 6	5	1	0	0	0					
3 УПР и 1 НУ ПР, n = 8	5	0	1	1	1					
4 УПР и 1 НУ ПР, n = 10	4	2	3	1	0					
1 УПР и 2 НУ ПР, n = 7	3	1	2	0	1					
1 УПР и 3 НУ ПР, n = 3	1	0	2	0	0					
2 УПР и 2 НУ ПР, n = 8	8	0	0	0	0					
3 УПР и 2 НУ ПР, n = 1	0	0	0	0	1					
4 УПР и 2 НУ ПР, n = 1	1	0	0	0	0					
2 УПР и 3 НУ ПР, n = 1	1	0	0	0	0					
3 УПР и 3 НУ ПР, n = 1	0	1	0	0	0					
n = 60	36	7	9	4	4					
%	60,0	11,7	15,0	6,7	6,7					
Итоговые сравнительные результаты исходов лечения										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Без ПР, n = 299	141	47,2	11 2	37,5	27	9,0	13	4,3	6	2,0
Устранимые, n = 245	139	56,7	40	16,3	53	21,6	10	4,1	3	1,2
Неустранимые, n = 40	23	57,5	12	30,0	0	0,0	4	10,0	1	2,5
УПР + НУ ПР, n = 60	36	60,0	7	11,7	9	15,0	4	6,7	4	6,7
Примечание: * УПР – устранимые побочные реакции, НУ ПР – неустранимые побочные реакции, НИ – неблагоприятный исход.										

Выявлено, что доля излеченных больных одинаково часто встречается при развитии как устранимых, так и неустранимых побочных реакций, а также при их сочетании. Неустранимые ПР привели к изменению схем химиотерапии у больных МЛУ ТБ и увеличили процент отрывов от лечения, из-за невозможности

составления схем лечения (3/25 % из $n = 12$), а также с их отказом от лечения (3/25,0 %).

Установлено, что при устранимых ПР на ПТП неблагоприятные исходы были чаще (53/21,6 %), чем при их сочетании с неустранимыми ПР (9/9,0 %) ($p = 0,009$, χ^2 с поправкой Йейтса). Это объясняется тем, что 24 (45,3 %) больных неоднократно и кратковременно (в неделю 2–3 раза) пропускали прием ПТП. Подробное описание причин отрывов от лечения у больных приводятся в разделе 7.1, неблагоприятных исходов в разделе 7.2 и летальных исходов в разделе 7.3.

Результаты лечения у больных МЛУ ТБ с устранимыми и неустранимыми ПР имевшие сопутствующие патологии представлены в таблице 8.3.6, а не имевших их больных в таблице 8.3.7.

Таблица 8.3.6 – Результаты лечения у больных МЛУ ТБ с устранимыми и неустранимыми ПР, имевшие сопутствующие заболевания, $n = 169$

Нежелательные побочные реакции на ПТП	Исходы лечения				
	излечен	отрыв от лечения	НИ	умер от ТБ	умер от других причин
Всего с СЗ, $n = 169$					
Всего больных с СЗ, n	53	54	32	18	12
%	31,3	32,0	18,9	10,6	7,1
без ПР, $n = 57$					
Всего больных без ПР, n	14	25	9	4	5
%	24,6	43,8	15,8	7,0	8,8
Только УПР, $n = 69$					
к 1 УПР, $n = 14$	4	3	2	5	0
к 2УПР, $n = 10$	4	2	1	2	1
к 3 УПР, $n = 15$	2	2	11	0	0
к 4 УПР, $n = 16$	6	7	1	0	2
к 5 УПР, $n = 11$	6	2	3	0	0
к 6 УПР, $n = 3$	1	0	2	0	0
Всего больных с УПР, n	23	16	20	7	3
%	33,3	23,2	29,0	10,1	4,3

Продолжение таблицы 8.3.6

Нежелательные побочные реакции на ПТП	Исходы лечения				
	излечен	отрыв от лечения	НИ	умер от ТБ	умер от других причин
Только НУ ПР, n = 16					
1 НУ ПР, n = 8	2	5	0	0	1
2 НУ ПР, n = 3	1	0	0	2	0
3 НУ ПР, n = 2	1	1	0	0	0
4 НУ ПР, n = 3	0	2	0	1	0
Всего больных с НУ ПР, n	4	8	0	3	1
%	25,1	50,0	0,0	18,8	6,3
Сочетанные ПР, n = 27					
1 УПР и 1 НУ ПР, n = 7	2	2	1	2	0
2 УПР и 1 НУ ПР, n = 1	1	0	0	0	0
3 УПР и 1 НУ ПР, n = 4	1	0	1	1	1
4 УПР и 1 НУ ПР, n = 6	2	2	1	1	0
1 УПР и 2 НУ ПР, n = 2	1	0	0	0	1
2 УПР и 2 НУ ПР, n = 3	3	0	0	0	0
3 УПР и 2 НУ ПР, n = 1	0	0	0	0	1
4 УПР и 2 НУ ПР, n = 1	1	0	0	0	0
2 УПР и 3 НУ ПР, n =	1	0	0	0	0
3 УПР и 3 НУ ПР, n = 1	0	1	0	0	0
Всего больных с сочетанными ПР, n	12	5	3	4	3
%	44,4	18,5	11,1	14,8	11,1
Примечание: * НИ – неблагоприятные исходы, ПР – побочные реакции, УПР – устранимые побочные реакции, НУПР – неустранимые побочные реакции;					

Таблица 8.3.7 – Результаты лечения у больных МЛУ ТБ с устранимыми и неустранимыми ПР без сопутствующих заболеваний, n = 475

Нежелательные побочные реакции на ПТП	Исходы лечения				
	излечен	отрыв от лечения	НИ	умер от ТБ	умер от других причин
Всего, n = 475					
Все больных без СЗ, n	286	117	57	13	2
%	60,2	24,6	12,0	2,7	0,4
без ПР, n = 245	128	88	19	9	1
%	52,2	35,9	7,8	3,7	0,4
Только УПР, n = 175					
к 1 УПР, n = 52	36	9	6	1	0
к 2УПР, n = 47	32	7	8	0	0
к 3 УПР, n = 38	26	4	7	1	0
к 4 УПР, n = 22	11	3	7	1	0
к 5 УПР, n = 10	8	0	2	0	0
к 6 УПР, n = 6	2	1	3	0	0
Всего больных с УПР, n	115	24	33	3	0
%	65,7	13,7	18,9	1,7	0,0
Только НУ ПР, n = 23					
1 НУ ПР, n = 18	16	2	0	0	0
2 НУ ПР, n = 2	2	0	0	0	0
4 НУ ПР, n = 1	1	0	0	0	0
к 5 НУ ПР, n = 1	0	1	0	0	0
к 6 НУ ПР, n = 1	0	0	0	1	0
Всего больных с НУПР, n	19	3	0	1	0
%	82,6	13,0	0,0	4,3	0,0
Сочетанные ПР, n = 32					
1 УПР и 1 НУ ПР, n = 7	6	0	0	0	1
2 УПР и 1 НУ ПР, n = 5	4	1	0	0	0
3 УПР и 1 НУ ПР, n = 4	4	0	0	0	0
4 УПР и 1 НУ ПР, n = 4	2	0	2	0	0
1 УПР и 2 НУ ПР, n = 5	2	1	2	0	0

Продолжение таблицы 8.3.6

Нежелательные побочные реакции на ПТП	Исходы лечения				
	излечен	отрыв от лечения	НИ	умер от ТБ	умер от других причин
1 УПР и 3 НУ ПР, n = 2	1	0	1	0	0
2 УПР и 2 НУ ПР, n = 5	5	0	0	0	0
Всего больных с сочетанными ПР, n	24	2	5	0	1
%	75,1	6,3	15,6	0,0	3,1

Примечание: НИ – неблагоприятные исходы, ПР – побочные реакции, УПР – устранимые побочные реакции, НУПР – неустранимые побочные реакции.

Сравнительный анализ результатов исходов лечения во взаимосвязи устранимых и неустранимых ПР с сопутствующими заболеваниями показал следующее: что показатель «излечен» был ниже при наличии устранимых ПР (23/33,3 %, n = 69), чем без СП (115/65,7 %, n = 175); отрывы от лечения (16/23,2 % против 24/13,7 %) и «умер» (10/14,5 % и 3/1,7 %) «неблагоприятные исходы» (20/29,0 % и 33/18,9 %) были чаще зарегистрированы ($p < 0,001$, χ^2).

Неустранимые ПР значительно снижали эффективность лечения («излечен») у больных с сопутствующими заболеваниями (4/25,0 % из n = 16), чем при их отсутствии (19/82,6 %, n = 23), учащали отрывы от лечения (8/50,0 % с СЗ против 24/13,7 % при без СЗ) и смертность больных (4/50,0 % против 1/4,3 %) ($p < 0,05$, ТТФ). Сочетанные ПР (устранимые и неустранимые) также оказали негативное влияние на эффективность лечения у больных с сопутствующими заболеваниями (12/44,4 % из n = 27), чем у больных без них (75,0 % из n = 32) ($p < 0,05$, ТТФ), а исходы как «отрывы от лечения» (5/18,5 % против 2/6,2 %) и «умер» повысили (7/25,9 % против 1/3,1 %) ($p = 0,017$, χ^2).

Резюме. Побочные реакции, вызванные одним и двумя ПТП, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения. По мере нарастания количества плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя «излечен» с 62,8 % до 44,7 %, наличие сопутствующих патологий еще ниже (31,4 %).

Показатель «отрывы от лечения» чаще у больных с сопутствующими МЛУ ТБ заболеваниями и причинами отрыва от лечения у них являлоись развитие ПР. Неустранимые ПР привели к изменению схем химиотерапии у больных МЛУ ТБ и увеличили процент отрывов от лечения, из-за невозможности составления схем лечения, а также с их отказом от лечения.

Необходимо отметить, что «отрывы от лечения» при отсутствии побочных реакций у больных МЛУ ТБ чаще, а при плохой переносимости ПТП ниже.

Снижение эффективности лечения (до 31,4 %) и увеличение доли неблагоприятных исходов лечения как «отрывы от лечения» (до 31,9 %), «неблагоприятные исходы» (18,9 %), «умер» (до 17,7 %) ассоциируются с наличием у больных МЛУ ТБ фактора риска как СЗ (OP = 1,92, 95 % ДИ 1,52–2,43).

Резюме по главе. У больных МЛУ ТБ ПР отмечались в 53,6 % случаев и чаще первые 3–6 мес., в 73,6 % на 1-м мес. лечения, в 6,4 % к концу 12-ти мес. срока лечения, лишь в 1,4 % на 2-м году терапии. ПР чаще среднетяжелые и имели токсический характер. Чаще ПР регистрировались на приём Pt и Cs. Наличие СЗ увеличивало частоту развития ПР до 69,2 % в общем, с увеличением количества СЗ нарастили частота развития ПР: с 59,5 % при 1 СЗ и до 99,7 % при 3 СЗ.

По характеру чаще встречался диспепсический синдром. Наиболее часто аллергические реакции наблюдались на Ст.

Побочные реакции, вызванные одним и двумя ПТП, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения. Установлено, что по мере нарастания количества плохо переносимых препаратов снижается показатель «излечен» с 62,8 % до 44,7 %, при наличии сопутствующих заболеваний – до 31,4 %. Выявлено, что СЗ являются фактором риска снижения доли излеченных больных (OP = 1,92, 95 % ДИ 1,52–2,43). Увеличение доли неблагоприятных исходов лечения как «отрывы от лечения» (до 31,9 %), «неблагоприятные исходы» (18,9 %), «умер» (до 17,7 %) ассоциируются с наличием у больных МЛУ ТБ сопутствующих заболеваний. Чем старше возраст, тем чаще развиваются ПР

(с 45,0 % в 18–29 лет и до 83,3 % старше 70 лет).

Необходимо отметить, что «отрывы от лечения» при отсутствии побочных реакций у больных МЛУ ТБ чаще, а при плохой переносимости ПТП ниже.

ГЛАВА 9 КОМПЛЕКС МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОТРЫВОВ ОТ ЛЕЧЕНИЯ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Для снижения частоты отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов лечения и повышения эффективности лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью проанализированы результаты разработанного комплекса мероприятий (рисунок 9.1).

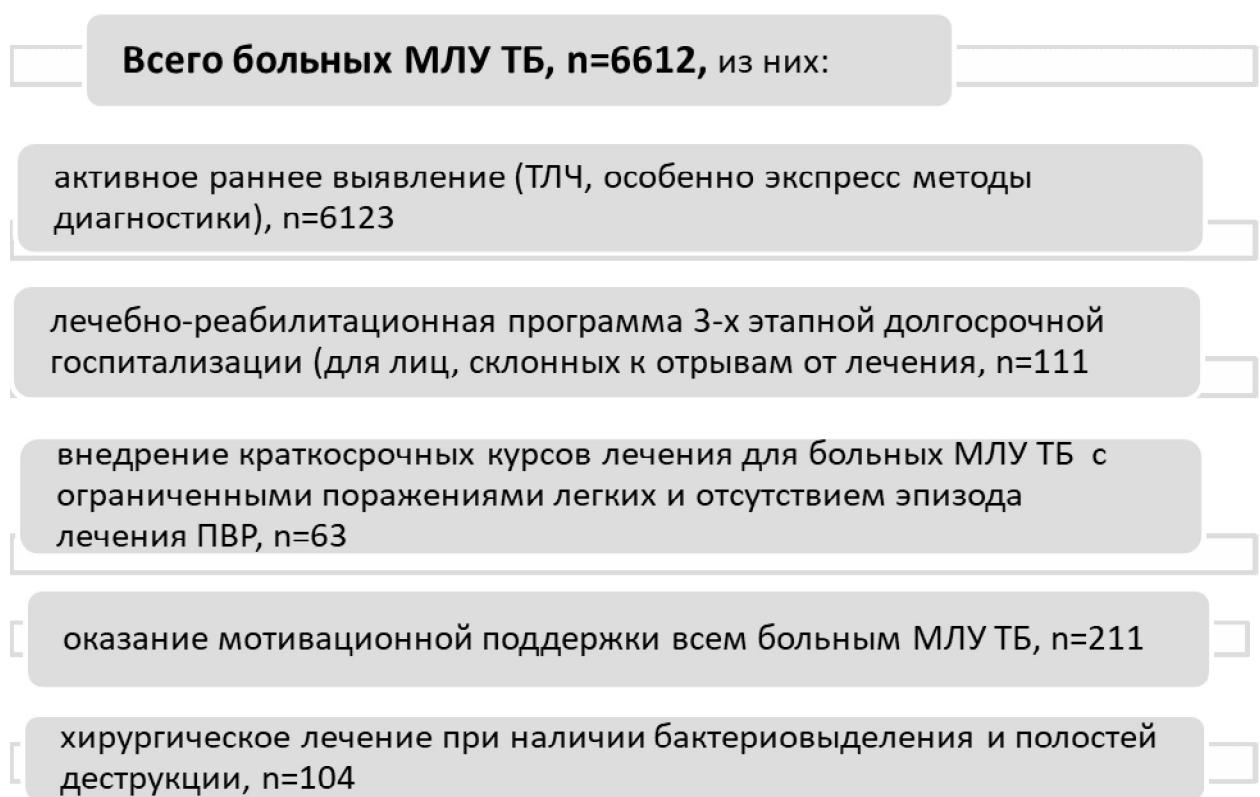


Рисунок 9.1 – Комплекс мероприятий, направленных на снижение отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов и повышающих эффективность лечения у больных МЛУ ТБ

9.1 Результаты внедрения современных тестов диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью за период с 2005 по 2015 годы

За 11 лет в стране были зарегистрированы 6 123 больных МЛУ ТБ (таблица 9.1.1). Среди них почти 1/3 часть составляли пациенты с впервые выявлением туберкулёзом – «новыми случаями» (НС) (29,0 %). Случаи МЛУ ТБ «Неблагоприятные исходы (НИ) после первого эпизода лечения (1-я категория)» и «НИ после повторного эпизода лечения (2-я категория)», встречались одинаково часто, составляя 1/5 часть от общего их количества (20,2 % и 21,3 % соответственно).

При сравнении показателя НС ТБ (1 773/29,0 %) с другими случаями ТБ было выявлено различие ($p < 0,001$ при каждом случае) (ОШ и 95 % ДИ при «Рецидивы» – 2,89 (2,63–3,17), «ЛПП» – 5,36 (4,79–5,99), «НИ 1-й категории» – 1,61 (1,48–1,75), «Внелегочный» – 53,85 (40,08–72,34) и «Другие» – 3,95 (3,57–4,38) по частоте регистрации в каждой годовой когорте (см. таблицу 9.1.1), за исключением группы «НИ после 2-й категории» (1 304/21,3 %) при этом $p = 0,243$.

Таблица 9.1.1 – Количество разных случаев МЛУ ТБ, зарегистрированных в Кыргызской Республики за период с 2005 по 2015 гг.

Типы случаев	Годы											итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
*HC, n	6	16	30	28	100	98	99	193	381	400	422	1 773
	24,0	24,2	22,7	10,7	18,3	22,2	20,1	24,9	34,7	35,6	36,3	29,0
*Рец., n	0	0	1	7	53	73	58	86	136	192	151	757
	0	0	0,8	2,7	9,7	16,6	11,9	11,1	12,4	17,1	13,0	12,4
ЛПП, n	0	0	3	6	20	22	34	46	88	103	111	433
	0	0	2,3	2,3	3,7	5,0	6,9	5,9	8,0	9,2	9,6	7,1
*НИ 1-категор., n	3	11	21	47	101	82	125	187	227	209	225	1 238
	12,0	16,7	15,9	17,9	18,5	18,6	25,5	24,1	20,7	18,6	19,4	20,2

Продолжение таблицы 9.1.1

Типы случаев	годы										итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
*НИ 2-категор., п	16	39	76	152	225	124	105	177	126	132	132
%	64,0	59,1	57,6	58	41,3	28,1	21,5	22,8	11,5	11,7	11,4
Внелег.п	0	0	0	0	0	0	1	0	22	9	14
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	2,0	0,8	1,2
*Др., п	0	0	1	22	46	42	70	86	118	80	107
%	0	0	0,8	8,4	8,4	9,5	14,2	11,1	10,7	7,1	9,2
всего	25	66	132	262	545	441	492	775	1 098	1 125	1 162
											6 123

Примечание: -* НС – новые случаи, Р.– рецидив, ЛПП – лечение после перерыва, НИ1-й кат. – неблагоприятный исход после лечения по 1-й категории, НИ 2-й кат. – неблагоприятный исход после лечения по 2-й категории, Внелег. – внелегочные, Др. – другие – ранее леченные больные с неизвестным исходом.

Между группой МЛУ ТБ «после НИ по 2-й категории» с «Рецидив», с группой «Лечение после перерыва» (ЛПП) и «После НИ по 1-й категории» выявлена обратная связь: $[r]>-0,9$, $p < 0,01$. Значительную коррелятивную обратную связь группа «после НИ по 2-й категории» МЛУ ТБ имеет с группой МЛУ ТБ «Другие» $[r]<-0,7$, $p < 0,05$. Это говорит о высокой причинно-следственной связи МЛУ ТБ «после НИ по 2-й категории» с другими выборками.

Проведено сравнение 3-х периодов в течение последних 11 лет в зависимости от использования методов определения возбудителя туберкулеза и чувствительности его к ПТП для анализа динамики всех случаев (типов) МЛУ ТБ. Первый – включал период с 2005 по 2008 годы, второй – период с 2009 по 2011 годы, а третий – с 2012 по 2015 годы. Во время 1-го периода в стране посев и ТЛЧ проводились только на твердой питательной среде Левенштейна – Йенсена, время диагностики которого составляет 2–3 мес., во 2-ом периоде уже использовалась автоматизированная система BACTEC MGIT- 960 на жидкой среде с короткой временной диагностикой (от 2–3 нед. до 1,5 мес.) и 3-й период, период внедрения

инновационных экспресс-методов диагностики МЛУ ТБ/ с устойчивостью рифампицину (РУ): Hain-test (1-2 дня) и Xpert-MTB/Rif (2 часа).

Динамика частоты выявления уровня типов больных МЛУ ТБ «Новый случай», «Рецидив», «Внелёгочный» по годам, до и после внедрения экспресс методов исследования мокроты представлены на рисунке 9.1.2 (а).

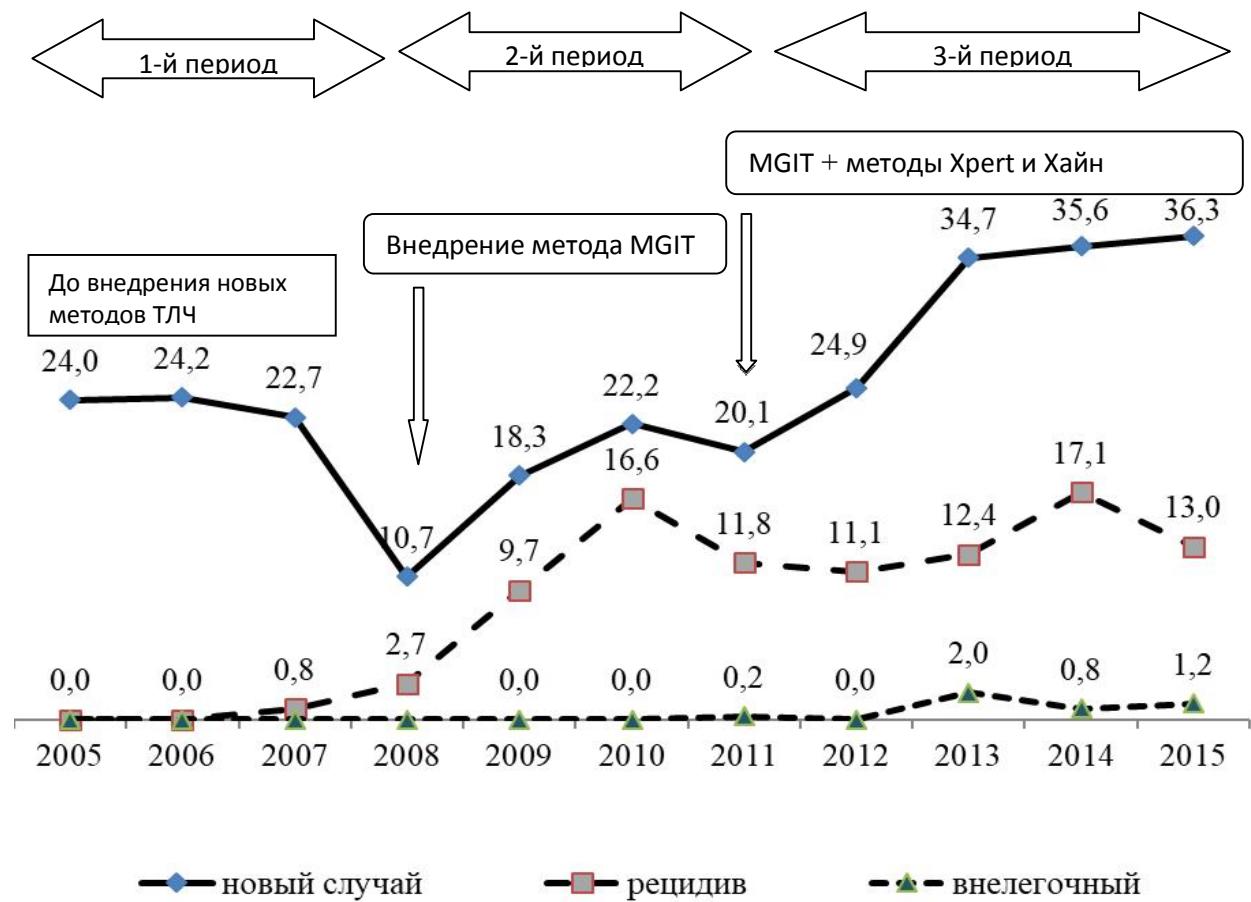


Рисунок 9.1.2 (а) – Динамика частоты выявления уровня типов больных МЛУ ТБ «Новый случай», «Рецидив», «Внелёгочный» по годам, до и после внедрения экспресс методов исследования мокроты, %

Следует отметить то, что в течение последних 11 лет удельный вес больных МЛУ ТБ, выявленных после НИ при повторных курсах химиотерапии, т. е. больных с хроническими формами ТБ, значительно снизился (рисунок 9.1.2 (а) и рисунок 9.1.2 (б), $p < 0,001$, ОШ = 14,74, 95 % ДИ 6,44–33,73. В то же время

удельный вес больных МЛУ ТБ увеличился среди пациентов, получавших лечение по 1-му эпизоду лечения (1-й категории) (от 12,0 % до 36,3 %, $p > 0,05$). Аналогичная картина также прослеживается среди пациентов, прервавших лечение (от 2,3 % до 7,1 %) и среди больных, зарегистрированных как «другие» (от 0,5 до 9,3 %). Это связано с улучшением выявления ЛУ ТБ на ранних этапах в связи внедрением новых инновационных экспресс методов (MGIT 960, Hain-test, Xpert-MTB/Rif) и их доступностью.

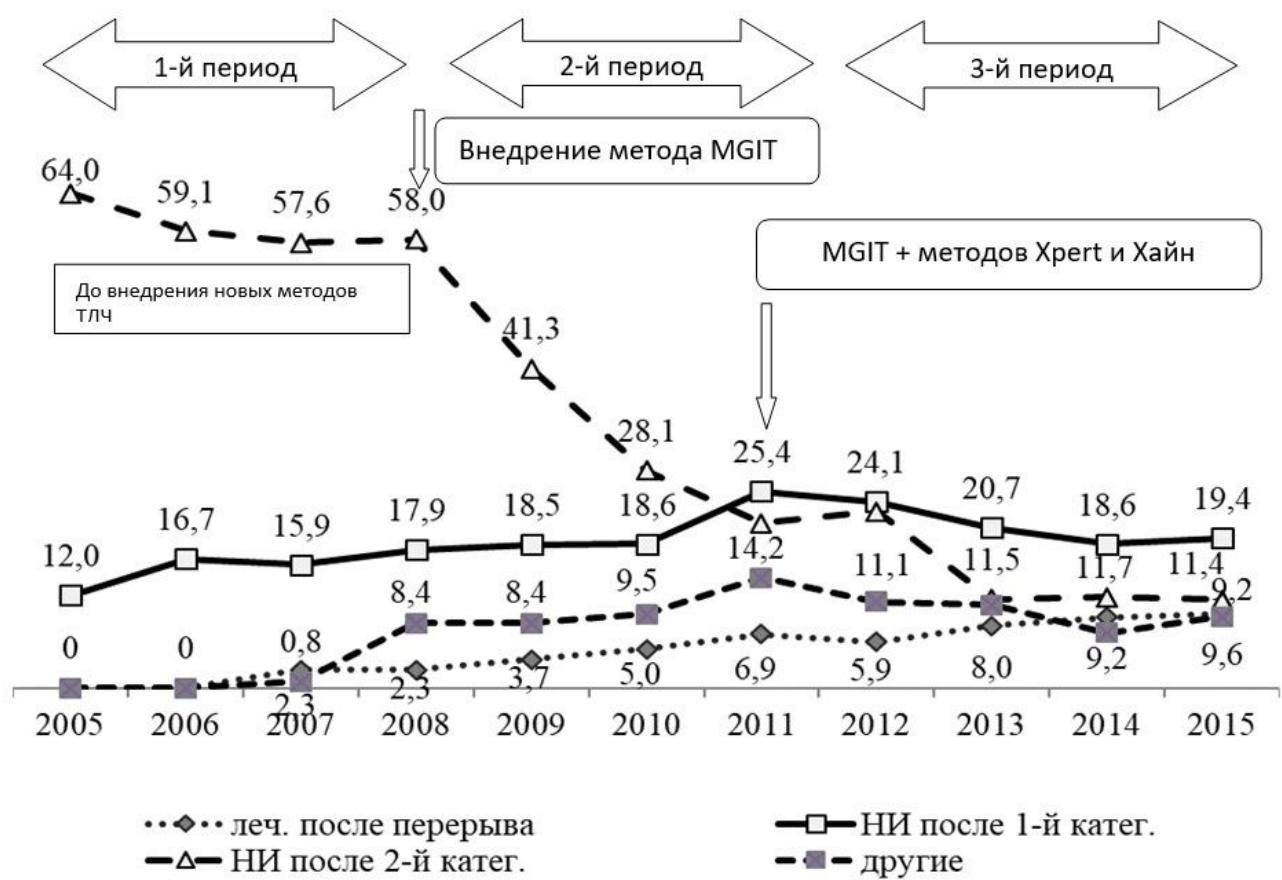


Рисунок 9.1.2 (б) – Динамика частоты выявления (уровня) случаев разных типов больных МЛУ ТБ случаев по годам, до и после внедрения инновационных экспресс методов исследования мокроты, %

Внедрение этих методов увеличило выявление МЛУ ТБ по сравнению с первым периодом во 2-м периоде в 3 раза (1 478 против 485 МЛУ ТБ), а в 3-м периоде в 7 раз (3 385 случаев МЛУ ТБ) (см. таблицу 9.1.1).

Таблица 9.1.2 – Сравнительная характеристика типов больных МЛУ ТБ в различные периоды, $M \pm m$

Типы МЛУ ТБ	1-й период 2005–2008 годы	2-й период 2009–2011 годы	3-й период 2012–2015 годы	95 % ДИ ₁₋₂	95 % ДИ ₁₋₃	95 % ДИ ₂₋₃	p
	$M \pm \sigma$						
НС	$22,7 \pm 19,1$	$24,4 \pm 8,6$	$32,9 \pm 5,4$	от -10,4 до 10,0	от -22,8 до -2,2	от -20,8 до -3,8	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Р	$1,5 \pm 2,4$	$14,4 \pm 6,7$	$13,40 \pm 2,6$	от -19,0 до 1,5	от -16,1 до -9,0	от -14,6 до 7,1	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЛПП	$1,6 \pm 2,8$	$5,4 \pm 2,5$	$8,2 \pm 1,7$	от -7,2 до -1,1	от -9,6 до -4,4	от -6,2 до 0,5	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
НИ 1- кат.	$18,8 \pm 10,0$	$18,5 \pm 5,9$	$20,7 \pm 2,4$	от -11,2 до 1,0	от -9,4 до -0,8	от -5,9 до 6,0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
НИ 2- кат.	$53,3 \pm 7,6$	$27,5 \pm 11,4$	$14,3 \pm 23,7$	от 16,1 до 42,8	от 37,5 до 53,1	от -5,0 до 36,8	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Внелег.	0	0	$1,0 \pm 0,8$	—	—	—	—
Другие	$2,2 \pm 4,3$	$7,8 \pm 5,2$	$9,5 \pm 1,8$	от -15,3 до 5,0	от -12,7 до -1,8	от -10,6 до 6,4	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Примечание: * – расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 ; НС – новые случаи, НИ категория 1 – неблагоприятный исход по первому эпизоду лечения, НИ категория 2 – неблагоприятный исход по второму эпизоду лечения, ЛПП – лечение после перерыва, Р – рецидив и Другие – ранее леченные больные с неизвестным исходом.							

Данные таблицы 9.1.2 показывают, что число зарегистрированных НС МЛУ ТБ и случаев «НИ по 1-ой категории» в течение последних 11 лет увеличилось ($p < 0,05$). Также увеличилось и число случаев МЛУ ТБ с «Рецидивом», «ЛПП» и

«Другие», а случаи МЛУ ТБ из «НИ по 2-й категории», наоборот, уменьшились ($p = 0,000$), что указывает на улучшение диагностики МЛУ ТБ. Следует отметить, что в последние 6 лет удельный вес всех случаев МЛУ ТБ, за исключением новых случаев ТБ, не изменился.

При анализе регистрации случаев МЛУ ТБ в зависимости от ранее принятого лечения, больные были разделены на 3 группы в соответствии рекомендациям ВОЗ: 1-я группа – «Новые случаи МЛУ ТБ – НС», 2-я группа – больные – случаи, ранее леченные только препаратами первого ряда (РЛ ППР) и 3-я – больные – случаи, ранее леченные препаратами первого и второго ряда (РЛ ППР и ПВР).

В таблице 9.1.3 показано, что более половины МЛУ ТБ составляют случаи, «РЛ ППР» (56,2 %), далее – НС (29,0 %), затем случаи «РЛ ППР и ПВР» (14,9 %). Среди случаев МЛУ ТБ преобладал удельный вес больных, ранее лечившихся только ППР ($54,1 \pm 9,2$), затем НС ($25,0 \pm 7,8$) и получавшие лечение и ППР, и ПВР ($19,5 \pm 9,2$).

Установлено, что в течение 11 лет отмечается тенденция к снижению случаев МЛУ ТБ среди больных, получавших и ППР, и ПВР, тогда как среди больных с НС ТБ – увеличение их частоты и сохранение на одном уровне – среди РЛ только получавших ППР.

Таблица 9.1.3 – Случаи МЛУ ТБ, зарегистрированные в зависимости от ранее принятого лечения в Кыргызской Республике, за период 2005–2015 годы

Группы	Годы											Всего
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
НС, n	6	16	30	28	100	98	99	193	381	400	422	1 773
%	24,0	24,2	22,7	10,7	18,3	22,2	20,1	24,9	34,7	35,6	36,3	29,0
РЛ только ППР, n	13	23	84	164	348	236	288	488	602	607	587	3 440
%	52,0	34,8	69,7	62,6	63,9	53,5	28,5	63,0	54,8	54,0	50,5	56,2

Продолжение таблицы 9.1.3

РЛ и ППР и ПВР, n	6	27	18	70	97	107	105	94	115	118	153	910
%	24,0	40,9	13,6	26,7	17,8	24,3	21,3	12,1	10,5	10,5	13,2	14,9
всего	25	66	132	262	545	441	492	775	1 098	1 125	1 162	6 123

Примечание: НС – новые случаи (впервые выявленные) туберкулеза, РЛ только ППР – ранее леченные только препаратами первого ряда и РЛ и ППР и ПВР – ранее леченые препаратами и первого и второго рядов.

Более наглядно данные тенденции представлены на рисунке 9.1.3.

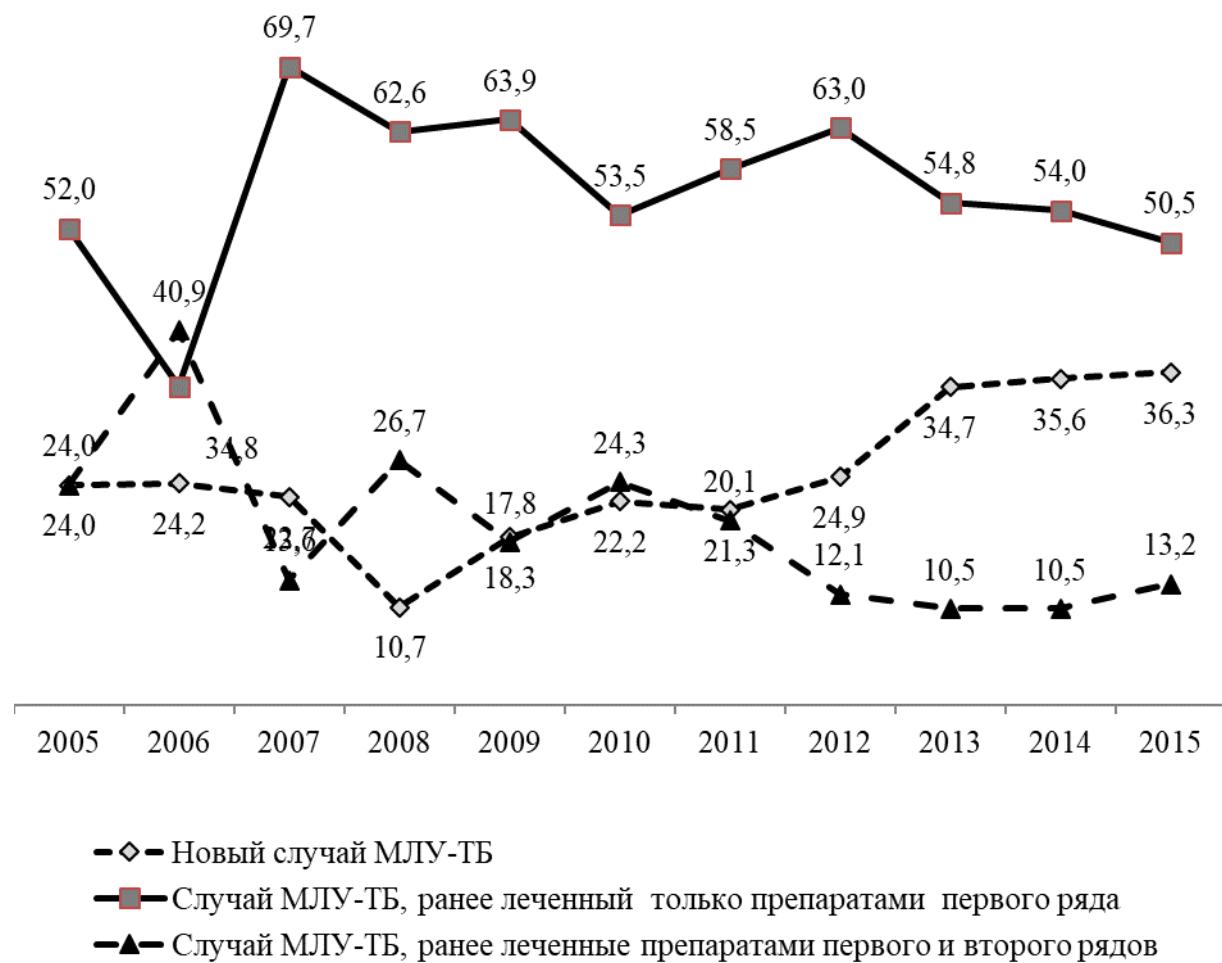


Рисунок 9.1.3 – Случаи МЛУ ТБ, зарегистрированные в зависимости от ранее принятого лечения в Кыргызской Республике за период 2005–2015 гг.

При сравнении группы «НС» с группами «РЛ ППР» и «РЛ ППР и ПВР», между ними выявлено различие ($p < 0,05$) с сильной обратной корреляционной связью: $[r] < -0,9$ при $p = 0,001$. Сравнение групп «РЛ ППР» и «РЛ ППР и ПВР», также выявило различие ($p = 0,004$) и сильную обратную корреляционную связь: $[r] < -0,9$ при $p = 0,001$ (таблица 9.1.3 и рисунок 9.1.3). Использование корреляционной обработки материала свидетельствует о том, что улучшение выявления в результате внедрения новых инновационных экспресс методов диагностики должно привести к раннему выявлению МЛУ ТБ среди больных с впервые выявленным ТБ и к снижению МЛУ ТБ среди ранее леченых. Но данные анализа 11 лет показали, что в стране все еще сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по МЛУ ТБ, свидетельствующая о высоком уровне резервуара МЛУ ТБ (глава 3 и раздел 9.1), снижение которого требует комплексных подходов. Далее в разделах 9.2, 9.3, 9.4 и 9.5 представлен комплекс мероприятий, направленный на снижение отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов, повышающих эффективность лечения больных МЛУ ТБ.

Резюме. По регистрационным группам среди больных МЛУ ТБ 1/3 часть составила группа «НС», тогда как случаи «НИ по 2-й категории» и случаи МЛУ ТБ «НИ по 1-й категории» лечения встречались одинаково часто, составляя 1/5 часть от общего их числа. В течение последних 11 лет частота случаев МЛУ ТБ «НС», «Рецидив» ($p = 0,022$), частота случаев ЛПП – лечение после перерыва и «Другие» достоверно увеличилась, а случаи МЛУ ТБ «НИ после 2-й категории» лечения, наоборот, достоверно уменьшились ($p < 0,001$). Внедрение инновационных методов выявления ЛУ ТБ по сравнению с 2005–2007 годами во 2-м периоде (2008–2012 годы) метода MGIT увеличило выявление МЛУ ТБ в 3 раза, а в 3-м периоде (2013–2015 годы) дополнительно еще 2-х экспресс методов как Xpert и Hain – в 7 раз.

Среди МЛУ ТБ преобладают случаи «РЛ ППР», и это имеет обратную причинно-следственную связь с «НС» и случаями «РЛ ППР и ПВР». При увеличении первых, уменьшается удельный вес вторых и, наоборот – с улучшением раннего выявления ЛУ ТБ среди «НС», с помощью экспресс методов

диагностики, уменьшается удельный вес МЛУ ТБ «РЛ ППР». «Ранее получавшие лечение и ППР, и ПВР» также имеет обратную прямую зависимость от первых 2-х случаев.

Однако тенденция увеличения количества случаев МЛУ ТБ «Рецидив», «ЛПП» и «Другие» настороживает в отношении адекватности проводимого лечения ТБ на местах, что может оказаться негативное влияние в достижении целевых показателей в борьбе с туберкулезом.

Использование корреляционной обработки материала свидетельствует о том, что улучшение выявления в результате внедрения инновационных экспресс методов диагностики должно привести к раннему выявлению МЛУ ТБ среди больных с впервые выявленным ТБ и к снижению МЛУ ТБ среди ранее леченых. Данные анализа 11 лет показали, что в стране все еще сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по МЛУ ТБ, свидетельствующая о высоком уровне резервуара МЛУ ТБ, снижение которого требует комплексных подходов.

9.2 Анализ эффективности лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации социально-уязвимых больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Одной из основных причин недостаточной эффективности лечения больных МЛУ ТБ, явилось досрочное прекращение больными лечения [53]. В этой связи был разработан лечебно-реабилитационный подход 3-х этапного стационарного лечения в течение всего курса терапии со сменой места пребывания на лечении, рекомендованная для лиц, склонных к отрыву от лечения (лица, ведущие асоциальный образ жизни, малообеспеченные, имеющие недоступность лечения в амбулаторных условиях). Трехэтапная госпитализация предусматривала лечение в 3-х различных стационарах, каждый этап лечения был рассчитан на 6–8 месяцев. Согласно программе, вначале больные получали терапию в условиях НЦФ (Национальный центр фтизиатрии) до завершения интенсивной фазы, затем переводились для продолжения лечения в реабилитационное отделение

Загородной клинической базы НЦФ, расположенное в предгорьях Ала-Тоо (с. Таш-Добо) (6–8 мес.) и далее пациенты направлялись в Республиканский реабилитационный центр «Жети-Огуз» на берегу озера Иссык-Куль, где больные находились до конца курса лечения (6–8 мес.). Общий курс лечения – 18–24 месяцев. Особенностью данной программы являлась смена места пребывания больных в условиях лечебно-реабилитационных 3-х стационаров с использованием этиотропного лечения и санитарно-гигиенического оздоровления в течение всего курса лечения.

Основную группу (ОГ) составили 111 больных, получавших химиотерапию по программе 3-х этапной долгосрочной госпитализации. Мужчин было 59 (53,2 %), женщин – 52 (46,8 %). Средний возраст больных был $(35 \pm 15,2)$ лет.

По социальному статусу ОГ была сложная – 100,0 % не работающие: из них социально-адаптированных (пенсионеры, студенты, инвалиды по ТБ и общему заболеванию) – 42 (37,8 %) и дезадаптированных – 69 (62,2 %) (из мест лишения свободы, БОМЖи, с алкогольной и наркотической зависимостью). Инфильтративный ТБ имели более половины больных (61/54,9 %), ФКТЛ – 39,6 % (44 больных) и диссеминированный ТБ – 5,4 % (6 больных).

В контрольную группу (КГ) отнесли 104 больных, получавших лечение в 2 этапа: стационарное, затем амбулаторное. Среди них мужчин было 54 (51,9 %), а женщин – 50 (48,1 %). Средний возраст больных был $(32 \pm 13,5)$ лет. Среди больных 35 (33,6 %) были работающими, 48 (46,2 %) – социально-адаптированными и 21 (20,2 %) человек были социально-дезадаптированными.

В клинической структуре заболевания у больных данной группы также преобладал инфильтративный – 63 (60,6 %) и ФКТЛ – 32 (30,8 %) туберкулез легких. Диссеминированный и цирротический ТБ были диагностированы у небольшого числа больных (6/5,8 % и 3/2,9 % соответственно формам). Таким образом, сравниваемые группы по полу, возрасту и клинической структуре МЛУ ТБ не различались, $p < 0,05$.

В ОГ среди больных с «НС» туберкулеза было 42 (7,5 %), «РЛ ППР» – 50 (45,0 %) и «РЛ ППР и ПВР» – 19 пациентов (17,1 %).

Среди ранее леченых 69 случаев рецидив туберкулеза диагностирован у 4 пациентов (5,8 %), лечение после перерыва – у 8 (11,6 %), лечение после 1-го курса химиотерапии – у 17 (24,6 %) и после 2-го курса – у 40 (58,0 %) больных.

В КГ больных с «НС» туберкулеза было 38 (36,5 %), «РЛ ППР» – 46 (44,2 %) и «РЛ ППР и ПВР» – 20 (19,2 %). Среди ранее леченых 66 случаев туберкулеза рецидив заболевания определен у 3 пациентов (4,5 %), лечение после перерыва – у 9 (13,6 %), лечение после 1-го курса химиотерапии – у 17 (25,7 %) и после второго курса – у 37 (56,1 %) человек. По регистрационным видам сравниваемые группы были не различимы ($p > 0,05$, χ^2 , с поправкой Йейтса и ТТФ).

Длительность лечения в ОГ составила – $(20,0 \pm 3,1)$ месяцев, а в контрольной – $(16,4 \pm 8,4)$ мес. ($p = 0,067$, χ^2).

Эффективность применения лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов ТБ с МЛУ в сравнении с 2-х этапным лечением «стационар-амбулатория» представлена в таблице 9.2.

Таблица 9.2 – Эффективность применения лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов ТБ с МЛУ в сравнении с 2-х этапным лечением «стационар-амбулатория»

Исходы лечения	Группы сравнения, n = 215				p	
	3-х этапная, n = 111		2-х этапная, n = 104			
	абс	%	абс	%		
Успех лечения	80	72,1	51	49,0	< 0,001	
Отрыв от лечения	21	18,0	28	26,9	0,163	
НИ	6	5,4	11	10,6	0,250	
Умер	5	4,5	14	13,5	0,039	

Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 и с поправкой Йейтса и ТТФ.

Установлено, что успех лечения в группе больных пролеченных по 3-х этапной госпитализации был выше (72,1 %), чем успех лечения при 2-х этапном лечении «стационар-амбулатория» (49,0 %) ($p < 0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса,

95 % ДИ 1,52–4,72). Выявлено, что больных, умерших от туберкулеза, при 3-х этапном ведении было меньше (4,5 %), чем при 2-х этапном – (13,5 %) ($p = 0,039$, χ^2 с поправкой Йейтса, 95 % ДИ 1,14–9,51). Сравнение доли прервавших лечение показало, что при 3-х этапном ведении, больные реже самовольно прекращают лечение (18,0 %), также реже регистрировались «неблагоприятные исходы» – 5,4 %, чем при традиционном ведении «стационар-амбулатория» – 26,9 % и 10,6 % соответственно, но $p = 0,163$ и $p = 0,250$.

Резюме. Лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация больных МЛУ ТБ из социально-уязвимых слоев населения улучшило результаты лечения. Успех лечения при 3-х этапном ведении больных МЛУ ТБ был выше (72,1 %), чем при 2-х этапном (49,0 %) ($p < 0,001$), доля умерших от ТБ с МЛУ среди таких больных была ниже (4,5 % и 13,5 %) ($p = 0,039$), несмотря на неблагополучие социального статуса больных ОГ.

Таким образом, лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация пациентов представляет собой эффективный подход к лечению и является существенным компонентом комплексной программы борьбы с туберкулезом у больных социально-дезадаптированных.

9.3 Анализ эффективности краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при ограниченном поражении легких

Проведен анализ результатов лечения больных ТБ с МЛУ, получавших лечение краткосрочными курсами, – основная группа (ОГ) – 9–12 месяцев – 4–5 интенсивная фаза / 5–7 – фаза продолжения и стандартными – контрольная группа (КГ) – 18–24 месяцев – 8 месяцев интенсивная фаза / 12–16 – фаза продолжения. Основным критерием отбора в обеих группах был – больные с МЛУ ТБ, с ограниченными формами и без осложнений ТБ, а также: без эпизода лечения ПВР; с сохраненной чувствительностью МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам; с отсутствием контактов с больными ТБ с ШЛУ.

Дизайн исследования: случай-контроль. Основная группа (ОГ) составили 63 больных, лечение которым проводилось по краткосрочному курсу (4-5CmMfxPtCfzHEZ / 5-7MfxPtCfzEZ), а в КГ – также 63 больных, получавших лечение по стандартному курсу (8CmLfxPtCsE(Pas)Z / 12-16LfxPtCsE(Pas)Z).

По социальному статусу ОГ была следующая: 46/73,0 % больных были безработные, 15/23,8 % – служащие и 2/3,1 % – студенты. Средний возраст пациентов составил – $23,5 \pm 9,4$. Мужчин было 33, женщин – 30. Инфильтративный ТБ лёгких был преобладающей формой – 51/84,1 %, одинаково часто – по 6/9,5 % встречались диссеминированный и кавернозный ТБ легких. Сопутствующие заболевания имели 12/17,4 % больных: в 8,7 % случаев – по 6 пациентов – неосложненный сахарный диабет и гепатит С. У 15/23,8 % человек установлен контакт с больными ТБ с МЛУ, с сохраненной чувствительностью МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам. Длительность лечения в этой группе составила – $(8,6 \pm 2,3)$ мес.

Среди больных КГ безработные составили – 45/71,5 %, служащие – 7/12,7 %, студенты 6/9,5 % и разнорабочие – 5/7,9 %. Мужчин было 37, женщин – 26. Средний возраст пациентов – $25,0 \pm 8,1$. В клинической структуре также преобладал инфильтративный туберкулёт лёгких – 57/90,5 %, диссеминированный и кавернозный ТБ легких были диагностированы у небольшого числа больных – 4/6,4 % и 2/4,2 % соответственно. Длительность лечения больных составила – $(20,6 \pm 6,8)$ мес.

У больных обеих групп в мокроте по результатам ТЛЧ не были обнаружены МБТ с устойчивостью к фторхинолонам и инъекционным препаратам, и не было контактов с больными ТБ с ШЛУ, а также пациенты ранее не лечились препаратами второго ряда.

Сравниваемые группы не различались по вышеперечисленным характеристикам ($p > 0,05$).

В ОГ 37/58,7 % пациентов лечение получили весь срок полностью в амбулаторных условиях, 26/41,3 % – несколько месяцев – 2–3 месяца – в условиях стационара, затем – амбулаторно. Средняя продолжительность лечения в группе

составила $(8,6 \pm 2,3)$ мес. (4 мес. – 8/12,7 %, 9 мес. – 41/65,0 %, 10 мес. – 4/6,3 %, 12 мес. – 10/12,7 %).

В КГ все больные получали лечение только в 2 этапа – на первоначальном этапе в стационаре, затем – амбулаторно.

В процессе химиотерапии у больных обеих групп наблюдались различные побочные реакции на прием ПТП. Среднее количество «виновных» препаратов, вызвавших ПР, было $1,3 \pm 1,2$ при краткосрочном курсе и $2,3 \pm 1,5$ – при стандартном.

Характер проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ при лечении краткосрочными и стандартными курсами представлены в таблице 9.3.1 и рисунке 9.3.1.

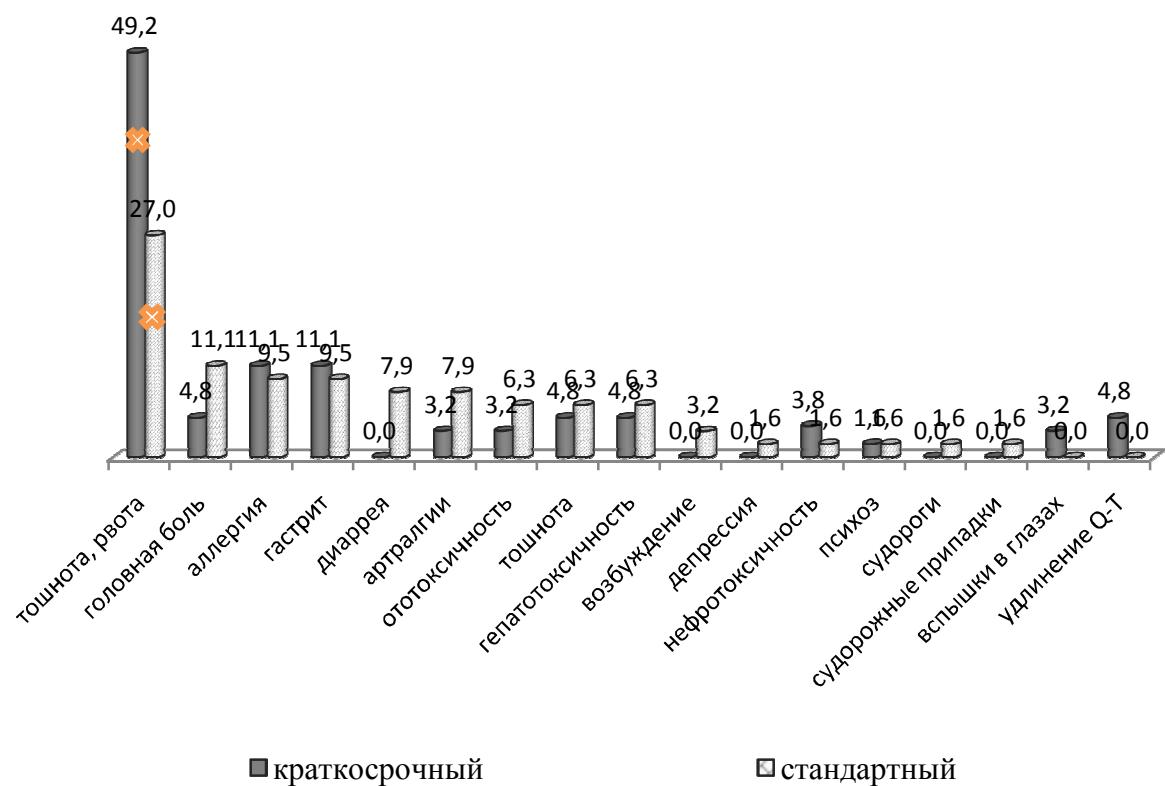
Таблица 9.3.1 – Характер проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ при лечении краткосрочными и стандартными курсами

Побочные реакции на ПТП	Препарат	Курсы лечения			
		Краткосрочные		Стандартные	
		абс	%	абс	%
Тошнота и рвота	Pt, Pas, Z	31	49,2	17	27,0
Артриталгия	Z, Fq	2	3,2	5	7,9
Головная боль	Cs, Fq	3	4,8	7	11,1
Аллергия	Все ПТП	7	11,1	6	9,5
Гастрит	PAS, Pt, Z	7	11,1	6	9,5
Диарея	Pas	0	0,0	5	7,9
Ототоксичность	Cm, Km	2	3,2	4	6,3
Тошнота	Pt, Pas, Z	3	4,8	4	6,3
Гепатотоксичность	Z, Pt, PAS, E, Fq	3	4,8	4	6,3
Нефротоксичность	Cm, Km	3	4,8	1	1,6
Возбуждение	Cs, Fq	0	0,0	2	3,2

Продолжение таблицы 9.3.1

Побочные реакции на ПТП	Препарат	Курсы лечения			
		Краткосрочные		Стандартные	
		абс	%	абс	%
Депрессия	Cs, Fq, Pt	0	0,0	1	1,6
Психоз	Cs, Fq	1	1,6	1	1,6
Судороги	Cs, Fq, Cm, Km	0	0,0	1	1,6
Судорожные припадки	Cs, Fq	0	0,0	1	1,6
Ощущение вспышек в глазах	Pt	2	3,2	0	0,0
Удлинение интервала Q-T	Fq	3	4,8	0	0,0

Примечание: различие р определяли с помощью критерия χ^2 и ТТФ.

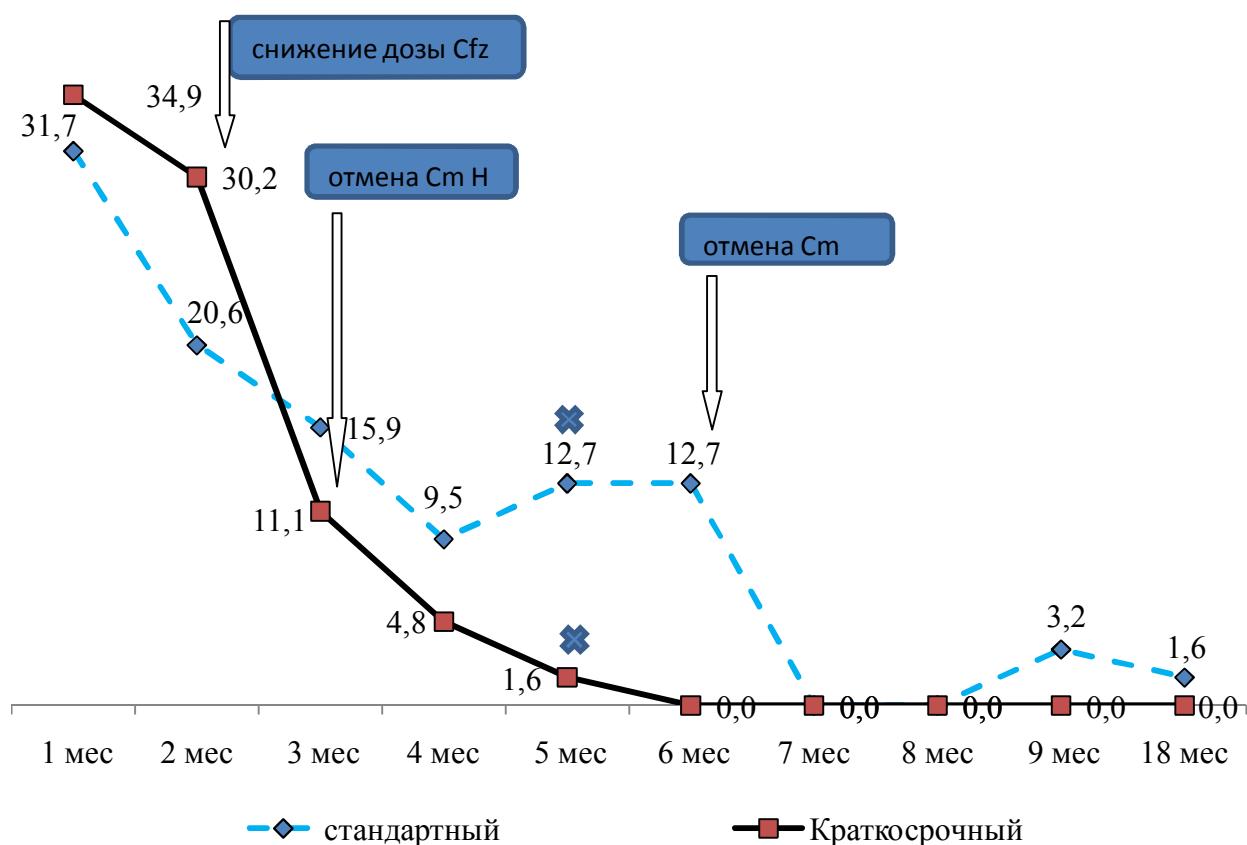


Примечание: **☒** различие р определяли с помощью критерия χ^2 и ТТФ.

Рисунок 9.3.1 – Характер проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ сравниваемых групп, %

Установлено, что диспепсический синдром – тошнота, рвота чаще встречались у больных при лечении краткосрочными курсами (49,2 %), чем при стандартных (27,0 %) ($p = 0,011$, 95 % ДИ 1,25–5,52). По частоте других ПР, в сравниваемых курсах лечения различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Сроки проявлений нежелательных реакций на ПТП у больных МЛУ ТБ при лечении краткосрочными и стандартными курсами представлены на рисунке 9.3.2.



Примечание: * показатели рассчитаны от общего количества пациентов, получавших лечение в эти же сроки; \ddagger – разница между курсами рассчитаны ТТФ.

Рисунок 9.3.2 – Сроки проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ при лечении краткосрочными и стандартными курсами, %

При сравнении частоты побочных реакций до 5-го месяца было установлено, что различий в режимах не имеются ($p > 0,05$, χ^2). Следует отметить,

что частота нежелательных реакций на ПТП при лечении краткосрочными курсами имела тенденцию к значительному убыванию и после отмены См, Н (на 5-м месяце), доля ПР на этом сроке реже (1,6 %), чем при стандартном (12,7 %) ($p < 0,05$, ТТФ), при котором почти до конца курса лечения они сохранялись у небольшой доли больных (3,2 % на 9-м месяце и 1,6 % на 18 мес.). Коррелятивной связи между частотой возникновения побочных реакций на ПТП и длительностью химиотерапии не выявлено при лечении обоими курсами, $p = 0,685$.

Результаты лечения больных МЛУ ТБ при краткосрочных и стандартных курсах представлены в таблице 9.3.2.

Таблица 9.3.2 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ при краткосрочных и стандартных курсах

Исходы лечения	Курсы лечения больных ТБ с МЛУ				р	
	стандартные, n = 63		краткосрочные, n = 63			
	абс	%	абс	%		
Успех лечения – «иззечен»	43	68,2	50	79,4	0,157	
Отрыв от лечения	17	27,0	8	12,7	0,043	
НИ – «неудача»	3	4,8	5	7,9	> 0,05	

Примечание: * расчет значений р-величины проводился по методу критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие, точным тестом Фишера (ТТФ); НИ – неблагоприятный исход.

Исходы «иззечен» (79,4 % и 68,2 % соответственно) ($p = 0,157$, χ^2) и «неудача» (7,9 % и 4,8 %) ($p > 0,05$, ТТФ), в сравниваемых группах отмечались одинаково часто, а отрывы от лечения – реже (12,7 % и 27,0 %) ($p = 0,043$, ТТФ, ОШ = 2,54, 95 % ДИ 1,01–6,42). При этом стоимость препаратов для одного пациента на краткосрочный курс в ОГ, была в 3 раза меньше, чем стоимость стандартного курса в КГ – группе сравнения – 1 175–1 228 \$ США против 3 525–3 608 \$ США (заявка Кыргызской Республики в Глобальный Фонд «Концептуальная записка Кыргызской Республики, 2016–2018 гг.»).

Таким образом, достоинством краткосрочных курсов являются: 1) короткий срок лечения по сравнению со стандартным; 2) высокая эффективность лечения, не уступающая стандартному курсу; 3) меньшее число отрывов от лечения, связанный с коротким сроком лечения – более, чем в 2 раза; 4) меньшая стоимость этиотропной терапии.

Резюме. У пациентов ТБ с МЛУ с ограниченным поражением легких при сохраненной чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда исход лечения «иззечен» и «неудача» одинаково часто встречались при краткосрочных и стандартных курсах, тогда как отрывы от лечения – реже, что является существенным достоинством краткосрочного курса лечения. При краткосрочном курсе побочные реакции в виде диспепсического синдрома встречались чаще, чем при лечении стандартным курсом. С 3-го мес. лечения частота ПР имела тенденцию к значительному снижению и продолжалась в связи с уменьшением количества принимаемых препаратов на 4–5 мес. лечения. Стоимость препаратов на краткосрочный курс лечения для 1 пациента была в 3 раза ниже по сравнению со стоимостью стандартного курса: 1 175–1 228 \$ США и 3 525–3 608 \$ США соответственно.

9.4 Анализ эффективности мотивационной поддержки при ведении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Анализ эффективности мотивационных поддержек больным МЛУ ТБ проводился в Чуйской области Кыргызской Республики когорты 2014–2015 гг. (основная группа – ОГ). Мотивационная помощь 211 больным была оказана в виде продуктовых и гигиенических пакетов, а также в денежном эквиваленте всем больным МЛУ ТБ в течение всего курса лечения возмещение транспортных расходов до медицинского учреждения и обратно – больным, получавшим лечение в амбулаторных условиях.

Контрольной группой (КГ) были 104 больных в период 2012–2013 гг., когда мотивационная поддержка в республике еще не проводилась.

Длительность курса лечения в обеих группах была одинакова ($18,0 \pm 7,4$) и ($18,0 \pm 7,0$) мес.).

Результаты лечения отдельных групп больных МЛУ ТБ – работающие и социально-уязвимые, при оказании и отсутствии мотивационной поддержки представлены в таблице 9.4.1.

Таблица 9.4.1 – Результаты лечения отдельных групп больных МЛУ ТБ – работающие и социально-уязвимые, при оказании и отсутствии мотивационной поддержки

Группы	Исходы лечения							
	излечен		отрыв от лечения		неблагоприятный исход		умер	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	работающие							
ОГ, n = 32	29	90,6	1	3,1	1	3,1	1	3,1
КГ, n = 27	18	66,7	5	18,5	1	3,7	3	11,1
р между ОГ и КГ	< 0,05		0,042		> 0,05		> 0,05	
социально-уязвимые								
ОГ, n = 179	87	48,6	46	25,7	17	9,5	29	16,2
КГ, n = 161	86	53,4	30	18,6	22	13,7	23	14,3
р между ОГ и КГ	0,376		0,119		0,229		0,625	
Примечание: расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 и ТТФ.								

Установлено, что у работающих больных ОГ успех лечения выше и отрыв от лечения ниже, чем в КГ. Результаты лечения у социально-уязвимых больных обеих групп не имели различия ($p > 0,05$).

Рассмотрены причины отрывов от лечения при оказании мотивационной поддержки больным в сравнение с отсутствием поддержки, которые представлены в таблице 9.4.2.

Таблица 9.4.2 – Причины отрывов от лечения у больных МЛУ ТБ с оказанием мотивационной поддержки/отсутствием поддержки

Мотивационная поддержка	Причины отрывов от лечения			
	отказ от лечения	мигрант	наркомания, алкоголизм	БОМЖ
Оказана, n = 47	18	23	4	2
	38,3	48,9	8,5	4,3
p	0,151	0,288	—	> 0,05
Не оказана, n = 35	19	13	0	3
	54,3	37,1	0,0	8,6
Итого, n = 82	37	36	4	5
	45,1	43,9	4,9	6,1

Примечание: *расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 Пирсона.

Анализ причин отрывов от лечения показал, что, как среди больных получавших мотивационную помощь, так и не получавших такой помощи одинаково часто отказались от лечения (18/38,3 % и 19/54,3 %) ($p = 0,151$, χ^2), мигрировали (внутренние и внешние мигранты) (23/48,9 % и 13/37,1 %) ($p = 0,288$, χ^2), употребляли наркотические вещества и злоупотребляли спиртными напитками (4/8,5 % пациента) и не имели постоянного места жительства (2/4,3 % и 3/8,6 %) ($p > 0,05$, ТТФ). Выявлено, что мигрировали только социально-уязвимые больные в обеих группах.

Таким образом, отсутствие желаемого результата лечения, в основном связано с миграцией и отказом больных от лечения, что является общегосударственной проблемой.

Установлено, что мотивационная помощь повышает приверженность работающих больных, в результате успешность лечения у них увеличивается с 66,7 % до 90,6 % ($p < 0,05$, ТТФ) и отрывы от лечения снижаются с 18,5 % до 3,1 % ($p = 0,042$, ТТФ).

Резюме. Мотивационная помощь повышает приверженность работающих больных, в результате успешность лечения у них увеличивается с 66,7 % до 90,6 % ($p < 0,05$, ТТФ) и отрывы от лечения снижаются с 18,5 % до 3,1 % ($p = 0,042$, ТТФ). Социально-уязвимые больные склонны к миграции, несмотря на оказываемую финансовую поддержку и этот факт с каждым годом имеет тенденцию к увеличению.

9.5 Хирургическое лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Для улучшения результатов химиотерапии из 644 пациентов МЛУ ТБ 104 (16,2 %) больным с сохраняющимися деструктивными изменениями в лёгких и бактериовыделением были проведены оперативные вмешательства, из них 16 (15,4 %) с впервые выявлённым туберкулёзом – новым случаем ТБ и 88 (84,6 %) – с повторным. Каждый третий из общего числа больных – 34 (32,7 %) ранее получал лечение ПВР. Возраст больных составлял $29,2 \pm 9,5$, мужчин было 51,9 % (54 больных). Все операции были плановыми. В 82,7 % ($n = 86$) случаев это были больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Бактериовыделение сохранялось на момент операции у 40 пациентов (38,5 %). В 90,4 % случаев хирургические вмешательства были произведены на легких (94 операций). Остальные 9,6 % составили операции, выполненные по поводу ТБ внелегочной локализации (ТБ периферических лимфатических узлов и костно-суставной системы, абдоминальный ТБ) и единичные сочетанные виды операций, такие как сегментарная экономная резекция легких и лимфаденомэктомия, некроэктомия тел поясничных позвонков S^{1-2} со спондилодезом, а также операции в одном легком с последующим выполнением остеоторакомиопластики в другом.

Данные анализа свидетельствуют, что средний срок лечения пациентов в предоперационном периоде в целом составил ($8,5 \pm 6,9$) мес., в том числе при резекции легких – ($8,1 \pm 1,8$) мес., при торакопластики – ($9,0 \pm 6,5$) мес., при декортикации плевры – ($11,0 \pm 5,2$), при других видах операций – ($11,3 \pm 7,0$) мес.

и комбинированных – $5,0 \pm 8,1$. Хирургические вмешательства 16 больным были проведены на этапе лечения ПТП первого ряда, при этом и у них в операционном материале были определены МЛУ штаммы возбудителя (таблица 9.5.1). У больных, которым резекция легкого была противопоказана ввиду обширного поражения легких, применялись коллапсохирургические методы лечения. Основным видом оперативного вмешательства у пациентов с МЛУ ТБ явилась экстраплевральная торакопластика (4–8 реберная) (67,3 % – 70 случаев), в том числе её сочетание с экономной резекцией в другом легком (7,7 % – 8 операции).

Чаще всего резекция легкого проводилась в объеме 1-2-х сегментов – 15,4 % (16) случаев, лобэктомия выполнена в 1,9 % (2) случаев, пульмонэктомия в 9,6 % (10) случаев. Шести больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры проведены операции на плевре (декортикация легкого с плевроэктомией).

Таблица 9.5.1 – Виды оперативных вмешательств и сроки их выполнения в процессе лечения

Виды операции	Сроки операции в зависимости от лечения						всего
	до лечения	на 1–3 мес.	на 4–7 мес.	на 8–12 мес.	на 13–17 мес.	на 18 мес. и <	
Резекция легкого, в том числе:							
Сегментарные	2	2	6	0	0	6	16
Лобэктомия	0	2	0	0	0	0	2
Пульмонэктомия	2	0	2	0	2	4	10
Экономная резекция и ТП	4	2	0	0	2	0	8
Экстраплевральная торакопластика (4-8 реберная)							
торакопластика (ТП)	8	4	8	18	14	4	56
Другие виды операций							
Декортикация легкого и плеврэктомия	0	0	0	4	2	0	6

Продолжение таблицы 9.5.1

Виды операции	Сроки операции в зависимости от лечения						всего
	до лечения ПВР	на 1–3 мес.	на 4–7 мес.	на 8–12 мес.	на 13–17 мес.	на 18 мес. и <	
Некроэктомия тел S ^{1–2} со спондилодезом	0	0	0	0	0	2	2
лимфоаденомэктомия	0	0	2	2	0	0	4
Всего, n	16	10	18	24	20	16	104
%	15,4	9,6	17,3	23,1	19,2	15,4	100,0

В сроки до 18 мес. лечения оперативные вмешательства выполнены с целью устраниния полостных или других необратимых изменений в легких у больных, которые с высокой вероятностью повлекут за собой «неудачу противотуберкулезной химиотерапии» или рецидив ТБ (у 16 больных). Других показаний к операции, как, например, ликвидация осложнений предыдущих хирургических вмешательств в анализируемой группе больных не было.

Продолжительность лечения у 16 больных после пульмонэктомии, декортикация легкого и плеврэктомия в среднем составила – $(25,4 \pm 4,0)$ мес., у 88 – $(13,0 \pm 6,7)$ мес., в том числе после резекций – $(13,7 \pm 6,3)$ мес., при сегментарной резекции с последующей торакопластикой – $(15,3 \pm 11,0)$ мес.

Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 2 пациентов (3,8 %): у 1 больного было зарегистрировано обострение ТБ процесса в оперированном легком, у 1 – острая сердечно-сосудистая недостаточность, явившаяся причиной смерти в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 9.5.2 – Результаты хирургического лечения у больных МЛУ ТБ

Исходы лечения	Виды операций								Без операции n = 540	
	резекции, n = 34		иоракопластика, n = 56		комбинированная операция*, n = 14		всего, n = 104			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Успех лечения	30	88,2	38	67,9	8	57,1	76	73,1	273	51,1
							$p < 0,001$			
Отрыв от лечения	2	5,9	6	10,7	4	28,6	12	11,5	149	27,6
							$p < 0,001$			
Прогрессирование ТБ	0	0	12	21,4	2	14,3	14	13,5	76	14,1
							$p = 0,869$			
Умер	2	5,9	0	0	0	0	2	1,9	42	7,8
							$p > 0,05$			
Примечание: * комбинированные операции преимущественно включали резекцию с последующей торакопластикой; расчет значений р-величины проводился по методу критерия χ^2 и ТТФ.										

Установлено, что в результате проведенных оперативных вмешательств у больных ТБ с МЛУ доля излеченных лиц была выше (73,1 %), чем у больных без хирургического лечения (51,1 %, $p < 0,001$, 95 % ДИ = 1,67–4,23). Выявлено, что при резекционных операциях получены наиболее высокие успешные результаты лечения (88,2 %, $p < 0,05$, ТТФ), чем при комбинированных (57,1 %). Следует отметить, что между результативностью резекционных и торакопластических операций различия не выявлены ($p > 0,05$). Сравнение исхода лечения «отрывы от лечения» показало, что при хирургических вмешательствах данный показатель ниже (11,5 %), чем у больных, пролеченных без операции (27,6 %) ($p < 0,001$, 95 % ДИ 1,55–5,49). Исходы «прогрессирование ТБ» ($p = 0,869$) и «умер» не зависели от проводимой операции ($p > 0,05$). Необходимо отметить низкий процент послеоперационных осложнений (2/3,8 %).

Причинами прогрессирования ТБ явились пропуски приема ПТП 2–3 раза в

неделю у 7 больных, плохая переносимость ПТП – у 4 с периодической отменой ПТП, по 1 случаю – осложненное течение сахарного диабета, ножевое ранение, пищеводное кровотечение при циррозе печени.

Общими причинами смерти после резекции 2 больных были передозировка наркотиков, прогрессирование лимфогранулематоза.

Резюме. Результаты лечения свидетельствуют о необходимости использования хирургического лечения больным ТБ с МЛУ при наличии сохраняющегося бактериовыделения и деструкции в легких. Установлено, что в результате проведенных оперативных вмешательств у больных МЛУ ТБ доля излеченных лиц выше, чем у больных без хирургического лечения ($p < 0,001$). Выявлено, что при резекционных операциях получены наиболее высокие результаты лечения ($p < 0,05$), чем при комбинированных. Следует отметить низкий процент послеоперационных осложнений. Сроки лечения при пульмонэктомии, декортикации с плевроэктомией были наиболее продолжительными, чем при резекционных операциях.

Резюме по главе. Среди регистрационных групп больных с МЛУ ТБ 1/3 часть составила группа «НС», 1/5 часть – случаи «НИ по 2-й категории» и случаи МЛУ ТБ «НИ по 1-й категории» лечения и встречались одинаково часто. В течение последних 11 лет частота случаев МЛУ ТБ «НС», «Рецидив» ($p = 0,022$), частота случаев ЛПП – лечение после перерыва и «Другие» увеличилась, а случаи МЛУ ТБ «НИ после 2-й категории» лечения, наоборот, достоверно уменьшились ($p < 0,001$).

Внедрение инновационных методов выявления ЛУ ТБ по сравнению с 2005–2007 годами во 2-м периоде (2008–2012 годы) метода MGIT увеличило выявление МЛУ ТБ в 3 раза, а в 3-м периоде (2013–2015 годы) дополнительно еще 2-х экспресс методов как Xpert и Hain – в 7 раз.

Среди МЛУ ТБ преобладают случаи «РЛ ППР», и это имеет обратную причинно-следственную связь с «НС» и случаями «РЛ ППР и ПВР» с улучшением раннего выявления ЛУ ТБ среди «НС», с помощью экспресс методов диагностики, уменьшается удельный вес МЛУ ТБ «РЛ ППР». «Ранее получавшие

лечение и ППР, и ПВР» также имеют обратную прямую зависимость от первых 2-х случаев.

Использование корреляционной обработки материала свидетельствует о том, что улучшение выявления в результате внедрения инновационных экспресс методов диагностики должно привести к раннему выявлению МЛУ ТБ среди больных с впервые выявленным ТБ и к снижению МЛУ ТБ среди ранее леченых. Данные анализа 11 лет показали, что в стране все еще сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по МЛУ ТБ, свидетельствующая о высоком уровне резервуара МЛУ ТБ, снижение которого требует комплексных подходов. Одним из которых может быть 3-х этапное лечение больных МЛУ ТБ в условиях стационара.

При лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов ТБ с МЛУ из социально-уязвимых слоев населения успех лечения был выше ($p < 0,001$), доля умерших была ниже ($p = 0,039$) по сравнению с 2-х этапным лечением.

Лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация пациентов ТБ с МЛУ представляет собой эффективный подход к лечению и является существенным компонентом комплексной программы борьбы с туберкулезом, позволяющим совмещать этиотропное лечение с социальной реабилитацией пациентов.

Следующим подходом к повышению эффективности является краткосрочный 9–12 месячный курс лечение больных МЛУ ТБ с ограниченным поражением легких и сохраненной чувствительностью к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда.

Достоинством краткосрочных курсов являются: 1) короткий срок – 9–12 мес. против 18–24 мес. стандартного курса лечения; 2) раннее, после 1-го месяца лечения прекращение бактериовыделения (76,2 % против 55,5 %); 3) меньшее число отрывов от лечения, связанный с коротким сроком лечения – более, чем в 2 раза (12,7 % против 27,0 %); 4) высокая эффективность лечения, не уступающая стандартному курсу (79,4 % против 68,2 %); 5) меньшая стоимость этиотропной

терапии (1 175–1 228 \$ США против 3 525–3 608 \$ США).

Немаловажную роль в достижении успеха в лечении может играть мотивационная поддержка. Установлено, что мотивационная помощь повышает приверженность работающих больных, в результате успешность лечения у них увеличивается с 66,7 % до 90,6 % ($p < 0,05$, ТТФ) и отрывы от лечения снижаются с 18,5 % до 3,1 % ($p = 0,042$, ТТФ). Социально-уязвимые больные склонны к миграции, несмотря на оказываемую им мотивационную поддержку.

Наличие у больных МЛУ ТБ необратимых изменений в легких делает невозможной успешность этиотропной терапии. В таких случаях наиболее эффективным становится применение различных методов хирургического лечения. Установлено, что у больных ТБ с МЛУ с сохраняющимся бактериовыделением и деструкции в легких доля излеченных лиц выше (73,1 % против 51,1 %) ($p < 0,001$), чем без операции.

ГЛАВА 10 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всём мире в настоящее время туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью по-прежнему представляет проблему не только медицинскую, но и проблему межгосударственную [272, 287].

Исследование устойчивости микобактерий туберкулёза к ПТП, проведенное ВОЗ, показало, что проблема МЛУ ТБ является широкомасштабной и во многих регионах эта ситуация вызывает опасения [23, 208, 248, 254, 265]. По мнению ряда исследователей, в настоящее время туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью уже является общемировой пандемией с очаговыми «горячими точками» повышенной трансмиссии [101, 261, 263, 283]. В глобальной базе данных ВОЗ по ТБ (2016 г.) расчетная доля случаев МЛУ ТБ среди зарегистрированных новых случаев ТБ составила 18 % (14–25) и ранее леченных 48 % (40–59). Из 74 000 расчетных случаев МЛУ ТБ, имевших место в Европейском регионе в 2016 г., распространенность МЛУ ТБ среди впервые выявленных больных ТБ легких составила 16,0 % и 48 % среди ранее леченных больных. Россия, Эстония, Латвия, Побережье Слоновой Кости и Доминиканская Республика являются «горячими точками» продолжающего распространения ТБ с МЛУ [22, 241, 251, 272]. Наибольшей проблемой МЛУ ТБ ложится на три страны – Индию, Китай и Российскую Федерацию, на долю которых в совокупности приходится почти половина всех случаев в мире. В 2017 году у 8,5 % пациентов с МЛУ ТБ был диагностирован ШЛУ ТБ [272, 284, 287]. В Российской Федерации в 2017 г. было зарегистрировано 161 203 больных ТБ (из них 36 286 – ТБ с МЛУ). Если рассмотреть страны Европейского региона ВОЗ, то здесь доля Российской Федерации в общем числе зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза более существенна – 37,7 % [22].

По данным ВОЗ, Кыргызская Республика (КР) является одной из 27 стран мира с высокой проблемой МЛУ ТБ, занимая в среднеазиатском регионе 1-е место [272, 274]. Заболеваемость МЛУ ТБ в Кыргызской Республике в 2016 году составила 17,6 на 100 000 населения, с ШЛУ – 1,9, а в целом – 19,5 [42].

В КР ранее анализ показателя заболеваемости во взаимосвязи с внедрением инновационных методов диагностики МЛУ ТБ не проводился.

По данным ряда авторов, основными причинами, влияющими на показатели заболеваемости и смертности от ТБ, на ухудшение его клинической структуры, явились неблагоприятные социально-экономические факторы и миграционные процессы, в связи с этим отрывы от лечения достигали до 15,6 % у больных, получавших лечение препаратами первого ряда [6, 42, 163, 277].

В Кыргызской Республике лечение больных ТБ с ЛУ проводится в течение 11 лет в соответствии с Национальной туберкулезной программой (НТП). За этот период было зарегистрировано 6 744 больных МЛУ ТБ по стране, из них «начали лечение препаратами второго ряда» – 6 123. Показатель успешности лечения пациентов МЛУ ТБ составил в среднем $(51,2 \pm 3,1)\%$, при этом во многих случаях лечение прерывалось, нередкими были летальные исходы. Удельный вес прекративших лечение больных в отчетных годовых когортах составлял $(24,1 \pm 2,2)\%$ [42, 108]. Анализ результативности различных мероприятий НТП, направленных на повышение эффективности лечения в КР, ранее не проводился.

Химиотерапия больных ТБ с МЛУ требует длительного непрерывного применения ПТП, которые нередко могут вызывать нарушение белкового, жирового обмена, расстройство функционального состояния ферментных и других систем, органов – печени, почек, центральной и периферической нервной системы и других систем, что проявляется различными осложнениями лекарственной терапии [60, 61, 155, 186]. Нежелательные реакции на ПТП существенно ограничивают возможности лечения и, по мнению многих авторов, снижают эффективность лечения больных ТБ легких [12, 135, 137].

Нередко у больных МЛУ ТБ с наличием сопутствующих заболеваний, лечение затрудняется из-за плохой переносимости ПТП. Это может привести к отмене отдельных или всех препаратов, к перерывам в лечении, а порой даже к отказу от медикаментозной терапии, что, в целом, отражается на результатах и эффективности лечения [50; 67; 110]. Анализ частоты и характера нежелательных побочных реакций на ПТП у больных МЛУ ТБ, влияние сопутствующих

заболеваний во взаимосвязи с побочными реакциями ранее в Кыргызской Республике не проводилось.

По мнению сотрудников ВОЗ, для успешного решения проблемы МЛУ ТБ и ШЛУ устойчивости к ПТП необходимо добиваться успешного излечения не менее 75 % случаев МЛУ ТБ и ТБ с ШЛУ (ВОЗ, 2016 г.). Это целевое значение заложено в глобальный план борьбы с МЛУ ТБ [31, 245]. При этом, в настоящее время показатель успешного лечения в мире у больных с МЛУ ТБ (в 2016 г.) составил 55 % (в диапазоне 40–70 %) [152, 224, 261, 284, 287].

В структуре умерших от МЛУ ТБ больных в Кыргызской Республике, 60–75 % составляют ранее лечившиеся, 20–35 % – больные с впервые выявленным ТБ, состоявшие на учете менее 1 года, 4,5 % – не состоящие на диспансерном учете (БОМЖи, алкоголь- и наркозависимые, лица из мест лишения свободы) [2, 3, 42].

Все вышеизложенное явилось основанием для более углубленного изучения проблемы МЛУ ТБ в Кыргызской Республике с целью оценки существующего положения и поиска путей решения наиболее важных задач. Главными из них были: изучение распространенности спектра штаммов МБТ; анализ результатов внедрения инновационного метода Xpert-MTB/Rif в сравнении с другими методами (L-J, MGIT и LPA) диагностики МЛУ ТБ; изучение особенностей клинического течения ТБ с МЛУ; а также поиск различных факторов негативно влияющие на исходы лечения. Всё это стало важной составляющей для разработки рекомендаций по проведению комплекса разносторонних подходов к раннему выявлению МЛУ ТБ с использованием высокотехнологичных экспресс методов диагностики. Для повышения эффективности химиотерапии у разных категорий больных были разработаны: лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация социально-уязвимых, немотивированных на лечение больных МЛУ ТБ; лечение краткосрочными курсами больных с ограниченными поражениями легких; проведён анализ целесообразности оказания мотивационных поддержек разным группам больных – социально-адаптированным и дезадаптированным, что ранее в КР не проводилось; изучена и показана

целесообразность использования хирургического лечения больным ТБ с МЛУ с наличием деструкций в легких и непрекращающимся бактериовыделением.

Эпидемиологический раздел работы (Глава 3) представлен анализом распространенности штаммов МБТ на территории Кыргызской Республики за 2016–2017 годы. Результаты проведенных исследований показали, что, несмотря на снижение показателей заболеваемости, распространенности, смертности от ТБ среди населения, в 2016–2017-м годах в КР сохраняется неблагополучная ситуация по ТБ с ЛУ. В настоящее время происходит улучшение бактериологической диагностики ТБ с ЛУ в связи с активным внедрением инновационных методов выявления.

В 30–31,6 % (соответственно годам) от всех случаев туберкулеза, которым была проведена диагностика с помощью тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ), обнаруживается множественная лекарственная устойчивость – МЛУ. Изоляты возбудителя ТБ с сохраненной чувствительностью к лекарственным препаратам чаще выделяются среди пациентов с впервые выявленным ТБ – 52,2–48,0 %, по сравнению с рецидивами – 28,1–30,0 % и ранее леченными – 17,8–13,3 %. Тогда как изоляты с МЛУ обнаруживаются реже среди больных с впервые выявленным туберкулезом (новыми случаями туберкулеза) – в 21,5–22,4 % случаев, по сравнению с рецидивами – 45,7–46,7 % и ранее леченными больными – 51,7–52,5 %, ($p < 0,001$).

Наиболее напряженная эпидемическая ситуация по общему уровню МЛУ ТБ складывается в Баткенской области КР – 44,4–30,2 % и среди контингента ГСИН – 40,6–47,4 %. Высокий уровень МЛУ ТБ в Баткенской области связан с большой нехваткой кадровых ресурсов и, соответственно, высокой нагрузкой на врача (от 3 000 – максимум до 15 000–18 000 человек, при нормативе 1 500 городского и 2 000 сельского населения), с внутренней миграцией населения, сложностью месторасположения и, в связи с этим, сложностями в доступности медицинской помощи населению, а также трудностями транспортировки мокроты в референс лабораторию для проведения исследования – ТЛЧ.

Низкий уровень штаммов чувствительных к ПТП у пациентов в ГСИН

связан с частыми перерывами в лечении осужденных (до 50 %), наличием у них таких сопутствующих заболеваний, как наркомания, алкоголизм, хронические вирусные гепатиты, заболевания ЖКТ, возможно, следствием этого явилась амплификация чувствительных штаммов МБТ в лекарственно устойчивые штаммы. На возможность амплификации МБТ под воздействием неблагоприятных факторов, в том числе и сопутствующих заболеваний, указывают Хорева О. В. с соавторами (2017 год) [123]. Эффективность лечения больных в ГСИН с МЛУ ТБ в 2015 году составила 40,7 %, с прерванным лечением – 13,0 %, с неудачей в лечении – 31,7 %, умерших было 5,0 %.

Ситуация по МЛУ ТБ в Кыргызской Республике неблагополучная и за 2 года не изменилась, более того, по сравнению с 2016-м годом, в 2017-м году отмечается увеличение удельного веса штаммов ТБ с ШЛУ среди новых случаев, то есть у больных с впервые диагнисторованным туберкулёзом – 0,4–1,2 % ($p = 0,022$), а также среди ранее леченых – 12,3–17,5 % ($p = 0,027$).

Раздел изучения возможности использования метода XPERT-MTB/Rif с целью ранней диагностики и раннего начала лечения больных ТБ с МЛУ, в сравнении с другими традиционными методами, включает годы – с 2013 года по 2017 год (Глава 4). Автоматизированный экспресс-метод XPERT-MTB/Rif исследования мокроты позволяет получить результаты в течение 2-х часов.

Полученные данные показали, что совпадение результатов исследования тестов, использующихся в стране для обнаружения МБТ, высокое: чувствительность фенотипических методов – BACTEC MGIT и Левенштейна – Йенсена (LJ) в сравнении с экспресс методом Xpert-MTB/Rif – 92,2 % и 93,4 %, специфичность – 90,0 % и 90,8 % соответственно методам, генотипических методов – Xpert-MTB/Rif и LPA (Хайн-тест) продемонстрировали высокое совпадение обнаружения МБТ – в 93,9 % ($p < 0,001$). Сравнение результатов ТЛЧ Xpert-MTB/Rif с другими лабораторными методами показали высокое совпадение результатов Xpert и LPA, как среди рифампицин-устойчивых (87,3 %), так и среди рифампицин-чувствительных (92,8 %). Методы Xpert-MTB/Rif и LJ, также Xpert-MTB/RIF и BACTEC MGIT продемонстрировали высокую

чувствительность (91,4 % и 90,1 % соответственно методам) и специфичность по устойчивости к рифампицину (90,9 % и 89,3 % соответственно).

При сравнении дискордантных (несовпадающих) результатов у больных по обнаружению МБТ было установлено, что несовпадающие результаты встречаются реже между Xpert и LPA (40/6,05 % из 661), чем доля результатов между Xpert/Rif и MGIT (133/8,5 % из 1 554, $p = 0,045$, 95 % ДИ 1,01–2,10) и Xpert/Rif с LJ (90/7,6 % из 1 180, $p > 0,05$). Таким образом, наиболее чаще дискордантные результаты отмечаются при методе MGIT и Xpert ($p < 0,001$), чем при LPA и Xpert. Выявлено, что при этом дискордантные результаты наиболее реже в случаях с МБТ (+) при сравнении анализов между Xpert и LPA, в сравнении с данными между Xpert с ТЛЧ в жидкой среде ($p < 0,001$, 95 % ДИ 1,72–8,12) и между данными Xpert и ТЛЧ в твердой среде ($p = 0,023$, 95 % ДИ 1,12–5,66). Аналогичные данные были представлены и в других исследованиях, где низкая устойчивость ДНК-последовательности гена гроB была выявлена на уровне, так называемых, «молчащих мутаций», которые не могут быть обнаружены с помощью фенотипических методов с использованием стандартных концентраций ПТП [157, 226, 279].

Дискордантные результаты, как по выявлению МБТ с устойчивостью к рифампицину, так и чувствительностью к нему, одинаково часто встречаются при различных методах исследования ($p > 0,05$): между Xpert и LPA составила 9,3 %, между Xpert/Rif и MGIT – 10,1 % и Xpert/Rif с LJ – 8,8 % от общего количества результатов ТЛЧ.

Достоинством автоматизированного экспресс-метода Xpert/Rif является скорость, быстрота получения результата исследования – 2 часа, при этом его результаты почти полностью совпадают ($p > 0,05$) с результатами уже апробированными других долгосрочных (28–42 дней) фенотипических тестов. Полученные данные свидетельствуют о том, метод Xpert/Rif дает полное основание начинать лечение незамедлительно после получения положительного результата, что соответствует рекомендациям Васильевой И. А. с соавторами (2012 г.).

Результаты проведённых исследований позволили дополнительно

организовать и открыть 11 «врачебных консилиумов», которые принимают коллегиальное решение по назначению лечения больным МЛУ ТБ с учетом их согласия. Внедрённые с 2014 года в практику отчетные формы ТБ 08 «Сроки начала лечения препаратами второго ряда», показали, что сроки начала терапии имеют тенденцию к его сокращению – с 8 дней в 2015 году, до 6 дней в 2016 году и 4 – в 2017 году; ($p < 0,001$), что явилось результатом внедрения метода Xpert/Rif по стране.

Выводы из исследований многоцентровой реализации, которые включали случаи ТБ из таких эндемичных стран, как Южная Африка, Перу, Индия, Азербайджан, Уганда и Республика Филиппины продемонстрировали отличную производительность анализа Xpert-MTB/Rif [285]. О точности Xpert-MTB/Rif также сообщается в обзоре Cochrane, с рекомендацией его использования в качестве чувствительного и специфического метода для обследования пациентов с предположительным диагнозом ТБ, МЛУ ТБ или ВИЧ-ассоциированным ТБ [140].

В главе 5 «Клинико-рентгено-лабораторные особенности ТБ с МЛУ» проводилось ретроспективное сравнение особенностей течения, проявления МЛУ ТБ с лекарственно-чувствительным туберкулёзом на материалах историй болезни 484 пациентов, госпитализированных и получавших лечение в стационарах НЦФ в 2016–2017 годы.

При изучении клинических проявлений МЛУ ТБ установлено, что МЛУ ТБ чаще встречается у молодых людей в возрасте 18–29 лет (ОШ = 1,90, 95 % ДИ 1,32–2,75), тогда как ЛЧ ТБ у больных старше 50 лет (ОШ = 4,90, 95 % ДИ 2,87–8,35).

У больных с МЛУ ТБ диагностируется чаще распространённый ФКТЛ (62/25,4 % против 24/10,0 %, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,07, 95 % ДИ 1,84–5,11), тогда как у пациентов с ЛЧ – инфильтративная форма (163/66,8 % и 183/76,2 % соответственно группам, $p = 0,022$, χ^2 , ОШ = 1,59, 95 % ДИ 1,07–2,38). Аналогичные данные получены и другими авторами [56, 70, 101, 102].

По результатам микроскопии мокроты пациенты с МЛУ при

количественной оценке (в виде 1+, 2+, 3+) являются умеренными бактериовыделителями ($ОШ = 2,54$, 95 % ДИ 1,39–4,63), чем пациенты ТБ с сохраненной чувствительностью к ПТП, которые имеют чаще обильную степень бактериовыделения. Умеренное бактериовыделение чаще наблюдалось среди больных с инфильтративной формой МЛУ туберкулеза (40/43,9 % из $n = 91$), чем у больных с ЛЧ ТБ (20/24,1 % из $n = 83$) ($p = 0,006$). При других формах ТБ подобный факт не выявлен. Исследования, проведенные в Таиланде и России показали противоположные результаты: пациенты с МЛУ ТБ имели значительно более высокий показатель положительных мазков мокроты, чем у пациентов с монорезистентным или чувствительным к ПТП туберкулезом (МЛУ ТБ – 80,0 % против монорезистентности – 50,0 %, чувствительный ТБ – 53,3 %, $p < 0,001$). Высокий показатель положительных мазков мокроты, по мнению ряда авторов, был обусловлен распространностью туберкулезного процесса легких [39, 40, 53].

По рентгенологическим признакам у больных основной группы (ОГ) с МЛУ ТБ туберкулез легких был распространенный, нередко двусторонний с наличием кольцевидных образований – каверн неправильной формы с фиброзными стенками ($p < 0,001$), чаще больших и гигантских размеров, процесс чаще локализовался в пределах одной доли (63,1 %, $p < 0,001$) и распространностью 2 и более доли у 1/3 больных, чем в контрольной группе больных с лекарственно-чувствительным ТБ (КГ). В КГ чаще был ограниченным, локализовался в пределах 1-2 сегментов ($p < 0,001$).

В исследованиях, проведенных в Таиланде, показано, что для больных МЛУ ТБ характерны полости диаметром ≥ 30 мм, количество полостей ≥ 3 , двусторонняя локализация, а также наличие полостей в ≥ 2 зонах легкого [175]. Эти результаты были аналогичны предыдущим сообщениям из Кореи, в которых доказано, что образование полости распада в легком, особенно наличие нескольких полостей (> 3 полостей), было связано с развитием МЛУ ТБ [260]. У больных к концу окончания курса химиотерапии по стандартной схеме лечения, рекомендованной ВОЗ, достигнуты следующие результаты: эффективность химиотерапии по критерию прекращения бактериовыделения – 83,6 % и по

закрытию полостных образований в легких – 75,6 %.

Течение туберкулеза у лиц с МЛУ ТБ имеет осложненное течение, часто в виде легочно-сердечной недостаточности (ОШ = 9,07, 95 % ДИ 5,68–14,48), кровохарканья/кровотечения (ОШ = 6,36, 95 % 3,67–11,00).

Таким образом, клинико-рентгено-лабораторные исследования МЛУ ТБ в Кыргызской Республике показали отсутствие каких-либо отличительных особенностей, характеристик ТБ лёгких с данными зарубежных авторов, за исключением умеренного бактериовыделения у больных с ограниченными формами ТБ.

Глава 6 «Результаты лечения больных ТБ с МЛУ ПТП» включает клинико-лабораторную оценку эффективности лечения больных ТБ с МЛУ при приеме ПТП, эффективность лечения больных ТБ с МЛУ за период с 2005 по 2015 годы и отдаленные результаты их лечения.

Оценка эффективности лечения показала, что в 91,5 % случаев к концу инъекционной фазы лечения, рекомендованной ВОЗ, исчезали клинические симптомы интоксикации, в 89,7 % прекращался кашель, в 92,2 % ($16,3 \pm 14,4$) – случаев нормализовалась СОЭ и полностью восстановились показатели лейкоцитарной формулы крови.

У больных к концу курса химиотерапии по стандартизованной схеме лечения, рекомендованной ВОЗ, были достигнуты достаточно высокие показатели эффективности химиотерапии как по критерию прекращения бактериовыделения (83,6 %), так и по заживлению деструктивных изменений в легких (75,6 %).

Однако, успешно завершивших лечение было больше среди новых случаев – впервые выявленных, – $66,3 \pm 3,1$, чем среди больных с лечением после перерыва – ЛПП – $32,6 \pm 15,8$, $p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 3,467, 95 % ДИ – 2,78–4,33). Эти данные дают основания полагать, что стандартная схема лечения МЛУ ТБ у больных ЛПП, применяемая в Кыргызской Республике, является недостаточно эффективной и дает основания для поиска других решений с целью повышения эффективности лечения.

Развитие осложнений химиотерапии в виде побочных реакций на ПТЛС

негативно отражается на результатах лечения пациентов с туберкулезом. Развитие НПР у пациентов с туберкулезом способствует снижению показателя прекращения бактериовыделения в первые 3 месяца лечения до 69,5 %, в сравнении с контролем – 83,6 %, $p < 0,05$ [42]. С этим согласуются и данные Э. Ливчане, где частота абациллирования у пациентов с НПР составила $(62,6 \pm 3,7)$ % против $(91,8 \pm 3,5)$ % у пациентов без ПР, $p < 0,01$, а закрытие полостей распада, соответственно, $(23,3 \pm 2,7)$ % и $(79,5 \pm 6,1)$ %, $p < 0,01$. На более низкую эффективность противотуберкулезной терапии у пациентов с НПР на ПТП указывают и другие авторы [12, 32, 34].

Медианный показатель успешного лечения во всем мире в 2015 году составил 53 % (в диапазоне 40–70 %). Высокие показатели успешного лечения на уровне ≥ 70 % были достигнуты в пяти из 27 стран с высоким бременем МЛУ ТБ: Эфиопии, Казахстане, Мьянме, Пакистане и Вьетнаме [139, 185, 224]. В докладах стран со средним уровнем дохода, проценты таковых колебались от 50 % на Тайване, более чем 80 % в Гонконге, Корее и Турции [221]. Среди амбулаторных пациентов из Флориды (США) – только 48 % пациентов «завершили лечение», а в Корее и Перу (исследование с использованием стандартизированного режима), рекомендованной ВОЗ, – 48 % были излечены. Однако имеются единичные примеры достижения и более высоких показателей излечения при МЛУ ТБ [153]. В 34 из 107 стран этот показатель достиг 75 % успешного лечения пациентов МЛУ ТБ. В 2010 г., в таких странах, как Бангладеш, Эфиопия, Кения и Вьетнам, он был в диапазоне от 75 % до 84 %, благодаря чему была достигнута цель ≥ 75 % в Глобальном плане «STOP ТБ на 2006–2015 годы» [153].

Раздел (Глава 7) по изучению причин отрывов от лечения (ОЛ) больных МЛУ ТБ и других неблагоприятных исходов ТБ (неблагоприятный исход – безуспешное лечение, умер) включал данные 644 историй болезни, карт лечения больного ТБ01. В процессе лечения из 644 больных ТБ с МЛУ прервали лечение 171 (26,5 %), у 90 (14,0 %) был установлен неблагоприятный исход (НИ) заболевания, летальный исход (ЛИ) наступил у 44 пациентов (6,8 %) на разных сроках химиотерапии.

При лечении больных ТБ с МЛУ неблагоприятные исходы такие как «отрывы от лечения», «неблагоприятные исходы ТБ», «умер от ТБ» чаще отмечались у больных мужского пола ($p < 0,001$, χ^2).

В основном, такие исходы, как ОЛ, НИ и ЛИ ТБ отмечаются у пациентов трудоспособного, репродуктивного возраста – 18–39 лет (124/72,5 %, 68/75,5 % и 26/59,1 % соответственно), а летальные исходы, как от ТБ (19/61,3 %) так и от других причин были констатированы у мужчин в более молодом возрасте (12/38,7 %), чем у женщин (11/36,7 % и 2/14,3 %).

Длительность химиотерапии больных, прервавших лечение, в среднем составляла ($6,0 \pm 4,1$) мес. Чаще всего больные прерывали лечение в первые 3–6 месяцев – 51/29,8 % (1–3 мес.) и 47/27,5 % (4–6 мес.), тогда как в сроке 7–9 мес. – 30/17,5 %, 10–12 мес. – 21/12,2 %, 13–15 мес. – 20/11,9 % и 16–17 мес. – 2/1,2 % прервали.

Это объясняется, прежде всего, отказом больных от лечения (79/46,2 %), миграцией, как внешней, так и внутренней (61/35,7 %), в меньшей мере развитием побочных реакций на ПТП (11/6,4 %), злоупотреблением алкоголя и наркотическими средствами (10/5,8 %). Другими немаловажными причинами явились не обращение в медицинские учреждения 7 (4,1 %) человек после освобождения из пенитенциарной системы, трем (1,7 %) больным был отказ в лечении из-за их частых беспричинных пропусков приема ПТП. При этом, отказ от лечения пациентами чаще встречался, чем миграция ($p = 0,048$, χ^2) и плохая переносимость ПТП ($p < 0,001$, χ^2).

При анализе причин отрыва от лечения выявлена причинно-следственная связь этого показателя с наличием у 54 (33,5 %) больных сопутствующих ТБ заболеваний и принадлежностью их к социально-незащищенным и дезадаптированным слоям общества (140 (81,9 %) из 171) (ОР-20,06, 95 % ДИ – 12,36–32,55, $p = 0,000$). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась алкогольная зависимость (27,3 %) и ВИЧ-инфекции (19,7 %) с их прямой коррелятивной связью с ОЛ. Наркомания, алкогольная зависимость, ВИЧ-инфекция в основном встречались в возрасте от 18 до 49 лет. В возрастной

группе 18–29 лет в 80 % случаев больные ТБ страдали еще и вирусными гепатитами. У больных в возрасте 50 лет и старше в основном встречались болезни желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет и ХОЗЛ, что усугубляло течение основного заболевания, а также влияло на переносимость ими ПТП (у 11/55,0 % из 20 больных). По нашим данным в 33,5 % случаев наличие сопутствующей ТБ патологии явилось одной из немаловажных причин ОЛ больных и при этом между ними обнаружена причинно-следственная корреляционная связь ($p = 0,004$, $r = +0,7$), а также является фактором риска (ОР-2,15, 95 % ДИ 1,53–3,02).

Необходимо особо отметить то, что значимым фактором риска отрыва от лечения явилось отсутствие рентгенологической динамики в процессе лечения, прогрессирование туберкулёзного процесса в легком, выявленное при рентгенологическом контроле ($p = 0,045$), которое снижало веру пациентов в излечение от МЛУ ТБ.

Наиболее часто прерывали лечение те больные, которые ранее получали лечение по поводу ТБ, при этом каждый третий пациент с эпизодами лечения в прошлом ТБ начали лечение повторно. При повторном лечении больные МЛУ ТБ прерывали лечение чаще (146/27,8 %), чем при первом эпизоде лечения (25/22,9 %) (ОШ = 34,1, 95 ДИ 18,7–62,1, $p < 0,001$, χ^2). Эпизоды лечения в прошлом являются значимым фактором риска отрыва от лечения больными (ОР-6,66, 95 % ДИ 2,17–20,42, $p = 0,000$).

Анализ взаимосвязи ОЛ с переносимостью ПТП выявил, что при отсутствии ПР больные чаще отказывались от лечения ($p = 0,021$, χ^2). При этом больные молодого возраста (18–39 лет) чаще уезжали из мест постоянного проживания на заработки – вынужденная миграция. При повторном лечении больные МЛУ ТБ прерывали лечение чаще (146/27,8 %), чем при первом эпизоде лечения (25/22,9 %) (ОШ = 34,1, 95 ДИ 18,7–62,1, $p < 0,001$, χ^2). Следующим по значимости фактором риска являлась внутренняя и внешняя миграция больных (ОР-11,5, 95 % ДИ 4,3–30,8, $p = 0,000$). Из 23 больных 16 (69,6 %) человек мигрировали по стране, а 7 (30,4 %) – за пределы.

Таким образом, анализ факторов риска отрывов от лечения пациентами в Кыргызской Республике являются возраст 18–39 лет, мужской пол, длительность лечения 6 мес., наличие сопутствующего заболевания – алкоголизм, ВИЧ-инфекция, наркомания, особенно значительно высокие показатели относительного риска показали социальный статус пациентов – дезадаптированность, внутренняя и внешняя миграция и ранее получаемое лечение ПТП.

По данным Маркелова М. Ю. (2011 г.) и целого ряда авторов туберкулез с МЛУ МБТ на фоне стандартизованных режимов ХТ характеризуется неблагоприятным течением: низкой эффективностью лечения: абациллирование в 2,5 раз ниже, летальность в 3,7 раза выше, а отрывы от лечения в 1,8 раза чаще, чем в группе больных с сохраненной лекарственной чувствительностью, затраты на их лечение составляют 2/3 от общего объема денежных средств на стационарное лечение всех групп больных [55, 56]. По результатам других исследований были также отмечены высокие показатели отрывов от лечения среди пациентов МЛУ ТБ (23,1–26 %) [15, 22, 162, 232].

Причинно-следственная коррелятивная связь выявлена между неблагоприятными исходами (НИ) и распространенностью ТБ процесса в легких, а также с эпизодами лечения ($p = 0,001$, $r = +0,9$). Среди больных с НИ ТБ также как и среди больных с «отрывами от лечения» преобладали лица из социально незащищенных и дезадаптированных слоев населения (93,3 %). При этом 44 (52,4 %) находились в разное время в местах лишения свободы, 32 (38,1 %) пациента не имели постоянного источника дохода, 6 (7,1 %) были инвалидами по ТБ и 1 (1,2 %) – по общему заболеванию, без определенного места жительства – 1 (1,2 %). Однако сильная коррелятивная связь НИ была выявлена только с безработными и лицами, отбывавшими ранее срок в местах лишения свободы, $p = 0,000$, $r = +0,9$. В других случаях социального статуса корреляция была слабая ($r = +0,3$) или не было. Существует причинно-следственная связь между НИ заболевания и наличием у больных МЛУ штаммов микобактерий к HRS и HRES в сочетании. Также выявлена сильная корреляционная связь между НИ и плохой

переносимостью ПТП ($p = 0,005$, $r = +0,9$).

Среди больных с НИ заболевания 79 человек не всегда соблюдали режим химиотерапии и пропускали ежедневный прием препаратов по различным причинам. Во время лечения 6 человек прервали терапию однократно и пропустили прием препаратов в количестве от 2 до 12 доз (в среднем $5,3 \pm 4,8$), двукратно – от 2 до 42 доз – 4 ($24,5 \pm 18,5$). Трехкратно от 5 до 32 доз – 4 ($18,2 \pm 11,5$) и многоократно с короткими интервалами между перерывами от 6 до 230 доз – 65 ($71,6 \pm 52,4$) больных. Сильная причинно-следственная связь имелась между НИ и с теми, кто многократно (65 больных, в среднем пропуски суточных доз – $71,6 \pm 52,4$) пропускал прием препаратов во время лечения, $p = 0,000$, $r = +0,9$. Выявлено, частые перерывы в лечении являются значимым фактором риска неблагоприятных исходов (ОР-36,40 и 95 % ДИ 14,11–93,93). Оставшиеся 11 (12,2 %) больных с НИ ТБ регулярно принимали предписанные им ПТП.

Таким образом, анализ факторов риска НИ показал следующее: Среди факторов риска, обуславливающих неблагоприятный исход лечения МЛУ ТБ, следует указать: возраст 30–39 лет (ОР-4,49, 95 % ДИ 1,04–19,43, при $p = 0,029$), мужской пол (ОР-2,19 и 95 % ДИ 1,27–3,77, $p = 0,004$), распространенность процесса в легких – ИТБ и ФКТЛ (ОР-26,71 и 95 % ДИ 9,86–72,37, $p = 0,000$ в первом случае и ОР-8,08 и 95 % ДИ 2,96–22,07, $p = 0,000$ при втором), обильное бактериовыделение (при 2+: ОР-3,82 и 95 % ДИ 1,91–7,65, при 3+: ОР-3,28 и 95 % ДИ 1,68–6,43, $p = 0,031$), социальную незащищенность и дезадаптацию пациентов (особенно заключенных и безработных: в первом случае ОР-13,39 и 95 % ДИ 0,31–33,79, во втором ОР-7,72 и 95 % ДИ 3,04–19,65, $p = 0,000$), многократные перерывы в химиотерапии из-за плохой приверженности больных к лечению (ОР-36,40 и 95 % ДИ 14,11–93,93, $p = 0,000$), плохую переносимость лечения больными (ОР-1,89 и 95 % ДИ 1,18–3,02, $p = 0,005$), повторные эпизоды лечения (ОР-7,18 и 95 % ДИ 4,11–12,56), особенно если ранее получали ПВР (18/20,0 % из 90) (ОР-4,0, 95 % ДИ 2,61–6,12), наличие у больных МЛУ штаммов микобактерий к HRS и HRES ($p = 0,003$, $r = +0,9$). Причинно-следственная связь между НИ и распространенностью ТБ процесса в легких (ОР-26,71 и 95 %

ДИ 9,86–72,37, $p = 0,000$ при инфильтративном ТБ и ОР-8,08 и 95 % ДИ 2,96–22,07, $p = 0,000$ при ФКТЛ), а также с эпизодами лечения (ОР-7,18, 95 % ДИ 4,11–12,56, $p < 0,001$) выявлена.

Данные результаты соответствуют исследованиям, проводимым в Перу: МЛУ ТБ у 2/3 пациентов когорты, первичная устойчивость была амплифицирована повторяющимися курсами ППР (C. Mitnick, J. Bayona, E. Palacios et al., 2003).

Летальный исход ТБ в процессе лечения 644 больных с МЛУ отмечен в 6,8 % случаев и из них в 68,2 % – смерть наступила непосредственно от ТБ и 31,8 % – от других причин и, в основном, от неблагоприятного течения сопутствующих ТБ заболеваний. Большинство больных страдали ТБ более 1 года – 61,4 %. Причинно-следственная сильная корреляционная связь ЛИ от ТБ выявлена с длительностью заболевания до 3-х лет и более ($p = 0,001$, $r = +0,9$), наличием деструктивных изменений в легких в виде множественных каверн (ФКТЛ, ДТЛ) ($p = 0,000$, $r = +0,9$) ($p = 0,000$ и $p = 0,015$, $r = +0,9$) (у 1/3 из них было разрушенное легкое), осложненным течением специфического процесса (эмпиема плевры, спонтанный пневмоторакс, легочное кровохарканье и легочно-сердечная недостаточность) ($p = 0,000$, $r = +0,9$), наличием у больных сопутствующих ТБ заболеваний ($p = 0,001$, $r = +0,9$), кратностью лечения более 2 раз в прошлом (либо низкая приверженность больных к лечению) ($p = 0,007$, $r = +0,9$) и ранее принятой химиотерапией ПВР ($p = 0,007$, $r = +0,9$), что указывает на необходимость раннего выявления и адекватного лечения ТБ.

Факторами риска смерти больных от ТБ являются фиброзно-кавернозный ТБ (ОР-3,40 и 95 % ДИ 1,41–8,19, $p = 0,005$), деструктивные изменения и множественные каверны в легких (ОР-10,72 и 95 % ДИ 4,84–23,73, $p = 0,000$), лечение ПВР в прошлом (ОР-3,41 и 95 % ДИ 1,57–7,42, $p = 0,001$) и наличие сопутствующие заболевания (ОР-3,94 и 95 % ДИ 1,87–8,29, $p = 0,001$).

Среди больных с летальными исходами по другим причинам больше половины (57,1 %) страдали ТБ в течение одного года. У мужчин ЛИ констатированы в трудоспособном возрасте ($37,2 \pm 15,2$), а у женщин – в более

старшем ($53,5 \pm 24,7$), ($p = 0,232$). ЛИ не от ТБ имел слабую статистически незначимую корреляционную связь с ФКТ ($p = 0,773$, $r = +0,3$), умеренную статистически значимую связь с наличием деструктивных изменений в легких в виде множественных каверн ($p = 0,015$, $r = +0,5$) и сильную корреляцию с наличием сопутствующих ТБ заболеваний ($p = 0,000$, $r = +0,9$) являясь значимым фактором риска смерти больных (ОР-7,53 и 95 % ДИ 2,33–24,35, $p = 0,000$). В единичных случаях причинами смерти не от ТБ были гипергликемическая кома, передозировка наркотиков, прогрессирование лимфогрануломатоза, ножевое ранение сердца, острые сердечные недостаточности, пищеводное кровотечение и легочное кровотечение из-за разрыва поликистозных нетуберкулезных образований в легких, сочетанные болезни ЖКТ и психические заболевания.

Среди больных с летальными исходами по другим причинам выявлена корреляционная связь с наличием сопутствующих ТБ заболеваний ($p = 0,000$, $r = +0,9$).

Выявленные корреляционные связи позволяют прогнозировать неблагоприятное течение ТБ и проводить комплекс мер их профилактики по повышению приверженности больных лечению: регулярный контроль переносимости ПТП, их своевременная диагностика и устранение побочного действия химиопрепаратов, своевременная диагностика и лечение сопутствующих ТБ заболеваний.

Полученные данные соответствуют с данными исследователей из Эстонии. K. Kliiman, A. Altraja (2009 г.) в 2003–2005 гг. были проведены исследования по определению факторов риска неблагоприятных исходов от ТБ и оценке смертности, связанной с неблагоприятными исходами ТБ у 1 107 пациентов ТБ в целом [204]. Показатель успешности лечения у них составил 81,5 %, а НИ – 9,4 % (60,4 % и 17,0 % при МЛУ ТБ соответственно). Независимыми предикторами НИ лечения были злоупотребление алкоголем (ОР = 3,22, 95 % ДИ 1,93–5,38), безработица (ОР = 3,05, 95 % ДИ 1,84–5,03), при МЛУ ТБ (ОР = 2,17, 95 % ДИ 1,35–3,50), проживание в городе (ОР = 1,85, 95 % ДИ 1,00–3,42) и заключенные (ОР = 1,78, 95 % ДИ 1,05–3,03). Среди больных 29,4 % умерли во

время наблюдения (средняя выживаемость 342,0 дня). Анализ показал, что смертность от других причин и от ТБ была связана безработицей (соответственно $OP = 4,58$, 95 % ДИ 1,05–20,1 и $OP = 11,2$, 95 % ДИ 1,58–80,2). ВИЧ-инфекция ($OP = 51,2$, 95 % ДИ 6,06–432), обильное бактериовыделение ($OP = 9,59$, 95 % ДИ 1,79–51,4), при МЛУ ТБ ($OP = 8,56$, 95 % ДИ 1,81–40,4), также предыдущее лечение от туберкулеза ($OP = 5,15$, 95 % ДИ 1,64–16,2) были предикторами смертности от ТБ. В этой связи, авторы рекомендуют меры, направленные на социально неблагополучных пациентов и профилактику злоупотребления алкоголем, при этом особое внимание должно уделяться пациентам МЛУ ТБ.

Аналогичные данные были получены и другими исследователями (P. Phillips, 2016, D. Ramalho, P. Miranda, M. Andrade et al., 2017) [232, 233].

Таким образом, молодой возраст пациента, социальная дезадаптированность, вынужденная миграция, сопутствующая ТБ заболевания являются основными факторами риска неблагоприятных исходов – «отрывы от лечения», «неблагоприятные исходы» и «умер от ТБ» и «умер от других причин» в Кыргызской Республике, как и в других странах мира.

В главе 8 «Частота и характер нежелательных реакций на ПТП у больных МЛУ ТБ в Кыргызской Республике» дан анализ нежелательных реакций на ПТП. Противотуберкулезные лекарственные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают неблагоприятное действие и на микроорганизм, которое может проявляться определенными клиническими симптомами. По данным многочисленных авторов, частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах, от 16,9 до 97,0 % [21, 34, 135, 136]. В. Ю. Мишин с соавторами наблюдали появление нежелательных побочных реакций (НПР) на ПТП у 16,9 % пациентов, получавших стандартные комбинации туберкулостатических препаратов, Ф. К. Ташпулатова отмечала НПР у 58 % пациентов, С. В. Николаевау 27,7 %, В. А. Краснов отмечает их появление у 45 % [21, 34, 60, 61, 79, 136].

Показано, что развитие неустранимых побочных реакций ведет к изменению схемы химиотерапии туберкулеза и снижает эффективность лечения

заболевания. Частота лекарственных осложнений составила 53,6 % (345 больных из 644 МЛУ ТБ). Из них у 98 (28,4 %) – к одному препарату, у 82 (23,8 %) – к двум, у 76 (23,8 %) – к трем, у 51 (14,8 %) – к четырем, у 32 (9,3 %) – к пяти и у 6-ти больных (1,7 %) – к 6-ти препаратам, в среднем к $2,6 \pm 1,4$.

Проведено изучение частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) у больных разных возрастных категорий. Данные возрастные категории распределились следующим образом: в возрасте от 18 до 29 лет были 270 больных, что составило – 41,9 %, в возрасте от 30 до 39 лет – 199/30,9 %, от 40 до 49 – 111/17,2 %, 50–59 – 49/7,6 %, 60–69 – 13/2,0 %, 70 лет и выше – всего было 2 больных (0,3 %). Результаты анализа у больных МЛУ ТБ по ПР на ПТП по возрастным категориям показали, что чем старше возраст, тем чаще развиваются ПР (45,0 % в возрасте 18–29 лет, в 40–49 лет – 60,2 %, в старше 70 лет – 83,3 % ($p < 0,05$)).

Одной из значимых причин развития НПР на химиотерапию является наличие у пациентов сопутствующих туберкулезу заболеваний [12, 13, 20, 21, 50, 52, 60, 61, 153, 154].

Из 644 больных МЛУ ТБ сопутствующие заболевания (СЗ) были отмечены у 169 (26,2 %) человек, из них у 116 (68,6 %) было по одному СЗ, у 34 (20,1 %) – 2, у 18 (10,7 %) – 3 и у 1 – 4 (0,6 %). В целом, у 53 пациентов (31,4 %) имелось от 2 до 4 фоновых болезней, из них у 18 (0,6 %) – 3 СЗ. У 475 больных СЗ отсутствовали.

Анализ литературных данных позволяет считать, что мнение исследователей о влиянии сопутствующей патологии на частоту развития НПР в целом едино [12, 13, 20, 21, 48, 49, 50]. А. В. Елькин с соавторами отмечают, что ПР на ПТП наблюдались лишь у 12 % пациентов без сопутствующей патологии и у 16 % пациентов с ХОБЛ, 43 % и 52 % – с язвенной болезнью и патологией печени, соответственно, 55 % – с сахарным диабетом. В целом частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с ПР на ПТП колебалась от 34,3 до 97 % [21, 34, 60, 61].

У больных МЛУ ТБ с СЗ непереносимость ПТП встречалась чаще –

117/69,2 %, чем при их отсутствии – 228/48,0 % (ОШ = 2,4, 95 % ДИ 1,68–3,54), СЗ являются фактором риска развития нежелательных ПР (ОР = 2,0, 95 % ДИ 1,46–2,60). Взаимосвязь частоты развития НПР и их проявлений с сопутствующими заболеваниями прямая ($r = +0,640$, $p = 0,010$). По мере увеличения количества СЗ у больных МЛУ ТБ было отмечено нарастание частоты развития нежелательных побочных реакций при лечении ПТП ($p = 0,010$): при 1 СЗ – ПР у 59,5 %, без ПР – 40,5 %, при сочетании 2 СЗ – 82,4 % и 17,6 %, при 3 СЗ – 99,7 % и 0,3 %.

Установлено, что при ВИЧ положительном статусе у больных МЛУ ТБ лекарственная непереносимость ПТП развивались чаще (34/85,0 % из 40), чем при отрицательном – (311/51,5 % из 604) ($p = 0,016$, ТТФ). При анализе других часто встречающихся СЗ выявлено, что у больных с МЛУ ТБ также высок процент ПР. При наличии хронических гепатитов (гепатиты В, С и Д) (29/76,3 %, $p = 0,004$) и наркомании (33/76,7 %, $p = 0,002$), заболеваний ЖКТ – язвы желудка (9), панкреатиты (6), холециститы (3), гастриты (2) (15/75 %, $p < 0,05$) и сахарного диабета (у 14/70,0 % из 20, $p = 0,027$), также ПР развивались чаще, чем при их отсутствии. При сочетании ВИЧ + ХВГ + наркомании НПР отмечались у 90 % (у 18 из 20) больных, что соответствует данным и других авторов [12, 13, 20, 50, 52, 153, 154].

Необходимо отметить, что среди больных с НПР в возрасте 30–39 лет алкоголизм встречался чаще (9/69,2 % из 13), чем в других возрастных группах – 3/7,7 % в возрасте 18–29 лет и 3/23,1 % – в возрасте 40–49 лет ($p \square 0,05$, ТТФ). Больные в 30–39 лет – 15/45,5 % чаще страдали наркотической зависимостью, чем 18–29 (8/24,2 % из 33) и старше 40 лет (6/18,2 % – 40–49 лет и 4/12,1 % в 50–59 лет) ($p < 0,05$, ТТФ). Аналогичные результаты также получены в отношении больных в возрасте 18–29 и 30–39 лет, которые чаще страдали с ВИЧ (11/32,4 % из 34 и 13/38,2 % соответственно возрастным группам), чем 50–59 лет (2/5,9 %) ($p < 0,05$, ТТФ).

По данным И. С. Гельберга и соавторов (2015 г.) у пациентов с МЛУ ТБ, страдающих алкогольной зависимостью, чаще при химиотерапии отмечаются

НПР (84,6 % против 57,6 %), токсические реакции, более тяжелые и неустранимые, особенно гепато- и нейротоксические [110].

Как осложнение химиотерапии, чаще встречались реакции токсического характера – у 151/43,8 %, реже – аллергические – 68/19,8 % (ОШ = 3,17, 95 % ДИ 2,26–4,45), чем токсико-аллергические – 126/36,5 %) (ОШ=2,34, 95 % ДИ 1,67–3,31). По литературным данным, частота развития токсических ПР на ПТП колеблется в пределах 24,5–62,8 % [12, 124, 135, 137]. Следует отметить, что каждый препарат имел несколько проявлений токсико-аллергического и токсического характера. Необходимость использования одновременно нескольких ПТП приводила к трудности определения виновника развития побочного эффекта.

У 68 (19,8 %) больных аллергические реакции проявлялись в виде кожно-аллергического синдрома – распространённых кожных высыпаний, сопровождающихся зудом или без него (n = 25), в ряде случаев с гипертермией (n = 7). Наиболее часто аллергические реакции наблюдались на См – 27/39,7 %), чем на другие ПТП, такие как Z – 9/13,2 %, Pas, Pt и Of – по 7/10,3 % случаев на каждый и Cs – 6/8,8 % ($p < 0,001$). Наиболее часто аллергические реакции наблюдались на введение См (39,7 %).

В другом исследовании, проведенный анализ НПР у 437 больных показал, что одинаково часто НПР проявлялись у больных МЛУ ТБ в виде аллергии и снижения слуха (28,1 % и 26,1 %) [124].

Из всех лекарственных осложнений токсического характера наиболее часто регистрировались диспепсический синдром – 248/71,9 % ($p < 0,001$), чем артриты – 103/29,9 %, гепатиты – 90/26,1 % и нейротоксические реакции – головные боли – 82/23,6 %, реже – психические расстройства – психозы и депрессии – 44/12,8 %, нарушения сна – 33/9,6 %, а также периферическая нейропатия – 16/4,6 %, судорожный синдром – 14/4,1 % ($p < 0,001$). Наиболее редкими были нефро- и ототоксичность – 2,0 % и 2,9 %. Несколько иные данные представлены в исследованиях Э. Левчане (Москва, 2003), где указаны наиболее часто нефротоксические ($17,7 \pm 2,4$ %) и ототоксические ($12,9 \pm 2,1$ %) реакции

[52]. А по данным Щегерцева с соавторами (2018 г.) наиболее распространены были побочные желудочно-кишечные реакции (у 293 пациентов, 67,0 %) и метаболические НПР (297, 68,0 %). Неврологические и гепатотоксические НПР встречались почти у каждого второго (222 (50,8 %) и 175 (40,0 %) соответственно). Дерматологические НПР, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (28,1 %), 114 (26,1 %), 72 (16,5 %) и 56 (12,8 %) пациентов соответственно. У 21 (4,8 %) пациента наблюдались НПР, связанные с ухудшением зрения. Периферическая нейропатия имела место у 14 (3,2 %) пациентов. В среднем у одного пациента наблюдались НПР со стороны трех систем организма[124].

Проведен анализ НПР на каждый ПТП. Диспепсический синдром – тошнота, рвота, диарея – чаще всего вызывал Pt-186/82,3 %, чем PAS-47/30,1 % (ОШ = 10,78, 95 % ДИ 6,65–17,49) и Z – 18/11,3 % (ОШ = 36,42, 95 % ДИ 20,03–66,22).

Выявлено, что артралгии чаще вызывали Of – 53/57,6 %, чем Z – 48/29,3 % (ОШ = 3,28, 95 % ДИ 1,93–5,60), а гепатиты – Z – 76/56,7 %, чем Pt 12/5,3 % (ОШ = 15,40, χ^2 , 95 % ДИ 7,98–29,72) и Pas – 6/3,6 % (ОШ = 22,74, 95 % ДИ 9,52–54,34). Установлено, что нейротоксические реакции наиболее часто отмечались на приём Cs – 156/89,1 %, чем на Of – 12/13,2 % (ОШ = 54,05, 95 % ДИ 24,98–116,94, χ^2).

Изучение характера НПР у больных с ЛУ Ташпулатовой Ф. К. с авторами (2016 г.) выявило, что среди лекарственных осложнений преобладали синдромы поражения печени (32,2 %) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ – 16,5 %).

Редкими лекарственными осложнениями были электролитные нарушения на См, Км, Pas – 28/8,1 %, ощущение вспышек в глазах на приём Pt – 4/1,2 % и развитие гипотиреоза на Pt и Pas – 2/0,6 % на 5-ом месяце лечения. По данным других исследователей было выявлено, что наиболее типичными проявлениями ПР были тошнота, рвота, диарея – 39 (81,2 %) случаев, неврологические расстройства (головные боли, депрессии, бессонница) – 6 (12,5 %) [2]. Вызывали побочные реакции в основном Pas, Pto/Eto, Cs, Z.

Выраженность проявлений побочных реакций на ПТП была разной. Наиболее часто встречались среднетяжелые ПР (151/43,7 %), чем легкие – 114/33,0 % (ОШ = 1,58, 95 % ДИ 1,16–2,15) и тяжелые – 80/23,4 % (ОШ = 2,58, 95 % ДИ 1,86–3,58), а последние регистрировались реже, чем легкие (ОШ = 1,64, 95 % ДИ 1,17–2,29), что соответствует данным и других авторов [12, 13, 20, 50, 52, 153, 154]. Но по данным Д. Ю. Щегерцева и соавторов (2018 г.) у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в 79 % случаев встречались среднетяжелые ПР [124]. По данным Ф. К. Тащулатовой, НПР легкой степени отмечались у 20,7 % пациентов, среднетяжелой – у 48,3 %, тяжелой – у 31,0 %. Схожие данные приводит Г. А. Мусабекова, где легкие НПР наблюдались у 16,7 % пациентов, средней степени тяжести – у 47,7 % и тяжелые – у 22,0 % [21].

Большинство (73,6 %) осложнений лекарственной терапии были отмечены на 1-м месяце лечения (ОШ = 5,37, 95 % ДИ 3,36–8,58), к концу 12-ти месячного срока лечения – у 6,4 % больных, на втором году терапии – лишь у 1,4 %, наиболее часто встречались диспепсические расстройства на всех сроках лечения. Наблюдались следующие устранимые НПР нейротоксического происхождения головные боли – 74/53,2 %) встречались чаще, чем судорожный синдром, психические нарушения – 36/25,9 % ($p < 0,001$, χ^2) и бессонница – 22/15,8 % ($p < 0,001$, χ^2).

Среди неустранимых ПР на Ст, Of чаще встречались аллергические, на Pt тошнота и рвота, и аллергическая его непереносимость отмечались с одинаковой частотой, на Cs психические нарушения, на Pas диарея и на Z гепатотоксичность.

Оспанова Б. А. с соавторами (2015 г.) выявила, что при лечении больных МЛУ ТБ хотя бы один побочный эффект наблюдался в 76 (81,7 %) случаях, НПР носили временный характер и исчезли самостоятельно. У 17 (18,3 %) пациентов не было никаких побочных проявлений, у 34 (71 %) пациентов из-за неустранимых побочных реакций, вызвавших ПТП были исключены из схемы лечения, при этом Pas во всех случаях, Eto/Pto в 6 (12,5 %) случаях.

Неустранимые побочные реакции отмечались, по данным В. Ю. Мишина с соавторами, у 33,3 % пациентов, имевших НПР, что составило 5,6 % от всех

лечившихся пациентов [59, 60, 61]. Схожие результаты опубликованы и другими авторами: Г. А. Мусабековой – у 34,0 % пациентов с НПР, В. Я. Гергертом и Л. И. Русаковой – у 26,4 % заболевших с НПР, Е. С. Овсянкиной с соавторами – у 53,2 % пациентов с НПР. По данным В. И. Чуканова с соавторами, канамицин пришлось отменять у 27,8 % пациентов, амикацин – у 17,2 %, капреомицин – у 12,5 %, циклосерин – у 6,1 %, ПАСК – у 8,3 % [12].

Проведено изучение влияния ПР у больных на результаты лечения. Установлено, что доля отрывов от лечения при плохой переносимости ПТП ниже (15,1 % против 37,4 % при без ПР) ($p \square 0,001$, post hoc анализ с критерием Пето-Пето, поправка Холма), а неблагоприятные исходы лечения, наоборот, выше (66/19,1 %), чем когда у больных на ПТП побочные реакции не отмечались (27/9,0 %) ($p < 0,001$). Анализ причин отрывов от лечения во взаимосвязи с переносимостью ПТП выявил (раздел 7.1), что при отсутствии ПР больные чаще отказывались от лечения (58/51,3 %), чем при их наличии (19/32,7 %) ($p = 0,021$, χ^2 , ОШ = 2,11, 95 % ДИ 1,19–4,09). Следующая немаловажная причина – этомиграция больных МЛУ ТБ (44/38,9 % из 113 больных без ПР против 17/29,3 % из 58 больных с ПР, $p = 0,214$). При отсутствии ПР больные молодого возраста (18–39 лет) чаще уезжали из мест постоянного проживания (54/47,4 % из 114 больных 18–39 лет), чем старшего возраста (10/17,5 % из 57 больных старше 40 лет) ($p < 0,001$, χ^2). Выявлено (раздел 7.2), что плохая переносимость химиотерапии являлась фактором риска «неблагоприятных исходов» лечения туберкулеза с МЛУ МБТ (ОР-2,01 и 95 % ДИ 0,98–4,13, при $p = 0,005$), иногда требовала временную отмену «виновного» препарата, а в тяжелых случаях – отмены лечения на некоторое время или полного исключения из схемы лечения препарата, вызвавшего побочную реакцию. Это, несомненно, оказало негативное влияние на результат лечения.

Побочные реакции, вызванные 1–2 ПТП, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения. По мере нарастания количества плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя «иззечен» – с 63,3 % до 44,7 % при ПР на 5-6 ПТП ($p < 0,001$).

Было выявлено, что одним из факторов риска отрыва от лечения явилось отсутствие ПР на ПТП (ОР = 2,25, 95 % ДИ 1,71–2,96, $p = 0,001$) (раздел 7.1), а у больных с неблагоприятными исходами – плохая переносимость препаратов больными (ОР=2,01 и 95 % ДИ 0,98–4,13, при $p = 0,005$) (раздел 7.2).

При отсутствии НПР у больных МЛУ ТБ показатели «излечен» (141/47,1 % против 57,04 %) и «неблагоприятные исходы» реже (27/9,0 % против 18,3 %), а «отрывы от лечения» чаще (37,4 % против 17,1 %) зарегистрированы, чем при наличии таковых ($p < 0,001$, post hoc анализом с критерием Пето-Пето с поправкой Холма).

По результатам исследований Фелькер И. Г. (2012 г.) было выявлено, что при диагностике нейротоксических и аллергических побочных реакций неблагоприятный исход лечения больных по программе DOTS-PLUS возрастает более чем в 2,5 (ОШ 2,53) и 3,5 (ОШ 3,86) раза соответственно [114].

Установлено, что у 169 (26,2 % из 644) больных с сопутствующими МЛУ ТБ заболеваниями показатель «успешно излеченных» был значительно ниже – 53/31,4 %, чем у 475 больных с отсутствием – 286/60,2 % ($p < 0,001$), СЗ являются факторами риска снижения доли излеченных больных (ОР = 1,92, 95 % ДИ 1,52–2,43). Значительно чаще были зарегистрированы другие исходы лечения, такие как «отрывы от лечения» – 31,9 % против 24,6 % у больных без СЗ, «неблагоприятные исходы» (18,9 % против 12,4 % у больных без СЗ), «умер от ТБ» (10,6 % против 2,6 % у больных без СЗ) и «умер от других причин» (7,1 % против 0,4 % у больных без СЗ) ($p < 0,001$ при всех исходах). Выявлено, что среди 169 больных с наличием сопутствующего заболевания наиболее часто причинами отрыва от лечения являлись ПР (17/31,5 % из $n = 54$ больных, прервавших лечение имевшие СЗ), тогда как «отрывы от лечения» у лиц без СЗ были реже – у 4/3,4 % из 117 без СЗ) ($p < 0,05$, ТТФ).

Низкий процент излеченных больных в случае наличия СЗ связан был с факторами социальной дезадаптации: среди 116 больных 95 (82,7 %) имели эпизоды предшествующего лечения, 23 (19,8 %) больных были с алкогольной и 14 (12,1 %) с наркотической зависимостью, 15 (12,9 %) с

коинфекцией, 23 (19,8 %) – с сахарным диабетом. Среди «оторвавшихся» 42 больных 23 (19,8 %) отказались от лечения и 11 (9,5 %) – мигрировали. Выявлено, что среди них каждый третий находился в прошлом в пенитенциарной системе – 33/28,4 %, были безработными 37/31,9 %.

Выявлено, что доля «излеченных больных» одинаково часто встречалась при развитии как устранимых, так и неустранимых нежелательных побочных реакций, а также при их сочетании. Однако, неустранимые ПР приводили к изменению схем химиотерапии у больных МЛУ ТБ и тем самым увеличивали процент отрывов от лечения, из-за невозможности составления схем – 3/25 % из $n = 12$, а также из-за их отказа от лечения – 3/25,0 %.

Установлено, что при устранимых НПР на ПТП неблагоприятные исходы наблюдались чаще – 53/21,6 %, чем при их сочетании с неустранимыми ПР (9/9,0 %) ($p = 0,009$, χ^2 с поправкой Йейтса). Это объясняется тем, что 24/45,3 % больных самостоятельно неоднократно и кратковременно (в неделю 2–3 раза) пропускали прием ПТП.

Сравнительный анализ результатов исходов лечения во взаимосвязи с устранимыми и неустранимыми НПР у больных с СЗ показал следующее: а) что показатель «извлечен» был ниже при наличии устранимых ПР – 23/33,3 % ($n = 69$), чем без СЗ – 115/65,7 % ($n = 175$); «отрывы от лечения» – 16/23,2 % против 24/13,7 % и «умер» – 10/14,5 % и 3/1,7 %, но «неблагоприятные исходы» были чаще зарегистрированы – 20/29,0 %, 33/18,9 % ($p < 0,001$, χ^2).

Неустранимые НПР значительно снижали эффективность лечения («извлечен») у больных с СЗ (4/25,0 % из $n = 16$), чем при их отсутствии (19/82,6 %, $n = 23$), учащали отрывы от лечения – 8/50,0 % с СЗ против 24/13,7 % без СЗ) и смертность больных – 4/50,0 % против 1/4,3 % ($p < 0,05$, ТТФ во всех случаях).

Снижение эффективности лечения (до 31,4 %) и увеличение доли неблагоприятных исходов лечения таких как «отрывы от лечения» (до 31,9 %), «неблагоприятные исходы» (18,9 %), «умер» (до 17,7 %) ассоциируются с наличием у больных ТБ с МЛУ СЗ как фактора риска (ОР = 1,92, 95 %

ДИ 1,52–2,43).

По данным Батыршиной Я. Р. и соавторов (2016 г.) наличие алкогольной и/или наркотической зависимости, кроме непосредственного отрицательного влияния на результаты лечения было связано с прерываниями курса химиотерапии как одной из основных детерминант неблагоприятного исхода. Так, перерывы в лечении были зарегистрированы у 55/114 (48,2 %) пациентов с сопутствующим алкоголизмом или наркоманией и у 51/362 (14,1 %) пациентов без этой патологии, $p < 0,0001$. Кроме того, у этих больных чаще выявляли распространенные процессы (93/114 (81,6 %) против 203/362 (56,1 %) $p < 0,0001$), чаще возникали побочные эффекты на ПТП (70/114 (61,4 %) против 171/362 (47,2 %), $p = 0,011$) [15].

В общем, лекарственные осложнения, вызванные одним и двумя ПТП, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения. Установлено, что по мере нарастания количества плохо переносимых препаратов снижается показатель «излечен» с 62,8 % до 44,7 %, при наличии сопутствующих заболеваний – до 31,4 %. Выявлено, что СЗ являются фактором риска снижения доли излеченных больных ($OP = 1,92$, 95 % ДИ 1,52–2,43). Увеличение доли неблагоприятных исходов лечения как «отрывы от лечения» (до 31,9 %), «неблагоприятные исходы» (18,9 %), «умер» (до 17,7 %) ассоциируются с наличием у больных МЛУ ТБ сопутствующих заболеваний. Чем старше возраст, тем чаще развиваются ПР (с 45,0 % в 18–29 лет и до 83,3 % старше 70 лет).

Интересные результаты, но не согласующиеся с данными, представленными выше, были получены исследователями из г. Томска (Россия) в 2000–2002 годах. По их данным среди 244 больных выявили, что возраст, низкий индекс массы тела больных ТБ, как в гражданском, так и пенитенциарном секторе, низкая приверженность к лечению не ассоциировались с возникновением ПР. Возникновение большинства ПР отмечалось в течение первых 8 мес. лечения. Показатели возникновения НПР и отмены препаратов в результате развития НПР не имели статистически значимого различия при сравнении приверженных и не приверженных к лечению больных. Несмотря на опасения, что серьезные НПР

трудно поддаются лечению и приводят к отрывам и неудачам в лечении, данное предположение в ходе проведения исследования не подтвердилось [75].

Нежелательные лекарственные реакции могут привести к тому, что больной прервет лечение в связи с ТБ до его завершения, тем самым способствуя распространению заболевания, неудачному исходу лечения, снижению качества жизни или наступлению смерти, хотя всего этого можно избежать (ВОЗ, 2012 г.). По данным С. В. Николаевой при анализе эффективности лечения пациентов с ТБ и частоты развития у них НПР на ПТП обнаружена обратная корреляционная связь средней силы $r = -0,78$, $p < 0,01$.

Своевременный и интенсивный мониторинг и устранение побочных эффектов ПВР являются непременными компонентами программ борьбы ТБ с ЛУ [231, 234]. Наличие лекарственных осложнений по данным многих авторов [205, 208, 240, 242, 280] повышает риск прекращения лечения или «неблагоприятных исходов», что соответствует результатам проведенного исследования.

Следующим разделом данного исследования было проведение анализа раннего выявления МЛУ ТБ с использованием инновационных методов выявления (MGIT, LPA – Hain-test и Xpert/MTB/Rif) (раздел 9.1).

1) *Активное раннее выявление ТБ с МЛУ.* Выявление и успешное лечение больных ТБ – неотъемлемое условие для достижения эпидемиологического благополучия по данному заболеванию [59, 91, 234, 241, 264].

Использование экспресс-теста Xpert MTB/RIF® широко распространяется, начиная с 2010 года, когда ВОЗ впервые рекомендовала его применение. При помощи теста одновременно выявляются туберкулез и устойчивость к рифампицину – наиболее важному противотуберкулезному препарату. Результат может быть получен в течение двух часов. В настоящее время этот тест рекомендуется ВОЗ в качестве первоначального диагностического теста для обследования пациентов с симптомами туберкулеза. Тест используется более чем в 100 странах. В 2016 году во всем мире было закуплено 6,9 миллионов картриджей для его проведения [187]. В 2016 году ВОЗ было рекомендовано четыре новых

диагностических теста – молекулярный экспресс-тест для выявления туберкулеза в периферийных медицинских учреждениях, где нет возможности для проведения теста Xpert MTB/RIF, и три теста для обнаружения устойчивости к ПТП первой и второй линии [14, 155, 163, 176].

Тест-системы Hain Lifescience 2008 году одобрены и рекомендованы для применения ВОЗ. Тест-системы Hain Lifescience для молекулярно-генетической диагностики микобактерий, основаны на уникальной DNA•Strip® технологии (гибридизация с ДНК-зондами (MLPA)). Это надежная методика для рутинной диагностики и анализа полиморфизмов, ассоциированных с различными заболеваниями, определением микобактерий и их устойчивости к антибиотикам [14, 155, 182]. BACTEC MGIT 960 – применение жидких питательных сред для культивирования представляет собой качественный культуральный тест МБТ, выполняемый в течение 4–21 дней.

У большинства больных ТБ можно достичь излечения, несмотря на наличие ЛУ МБТ, сопутствующих заболеваний и развития побочных эффектов на прием ПТП [21, 97, 115, 130, 131]. При этом рекомендуется на основе результатов раннего выявления начинать соответствующее лечение туберкулеза как можно раньше [28, 114, 261]. Российские исследователи [118] установили, что раннее назначение химиотерапии из 5 ПТП резервного ряда больным с впервые выявленным МЛУ ТБ позволяет добиться высокоеффективных результатов лечения в течение первых 6 мес.: прекращение бактериовыделения у 97,7 % и заживление полостей распада у 82,7 % больных. В то же время запоздалая диагностика МБТ с МЛУ и позднее назначение адекватного режима терапии спустя 2–3 мес. от начала лечения приводят к замедлению темпов абациллизации мокроты (62,2 %) и процессов инволюции воспалительно-деструктивных изменений в легких (57,8 %) в эти же сроки ($p < 0,05$) [118].

Для решения задачи активного и раннего выявления туберкулёза в условиях Кыргызской Республики были использованы отчетные данные формы ТБ 09у республиканского центра информатики и эпидемиологии (РЦИ и Э) НЦФ за 11 лет (2005–2016 гг.). В рамках данной задачи были проанализированы

результаты внедрения таких современных тестов выявления МЛУ ТБ (ТЛЧ), как Bactec-MGIT 960, Hain-test, Xpert-MTB/Rif.

Проведено сравнение 3-х периодов в течение последних 11 лет в зависимости от использования методов определения возбудителя туберкулеза и чувствительности его к ПТП для анализа динамики всех случаев (типов) МЛУ ТБ. Первый – включал период с 2005 по 2008 годы, второй – период с 2009 по 2011 годы, а третий – с 2012 по 2015 годы. В 1-ый период в стране посев мокроты и ТЛЧ проводились только на твердой питательной среде Левенштейна – Йенсена. Время диагностики составляет 2–3 месяца. Во 2 периоде уже использовалась автоматизированная система BACTEC MGIT-960 – посев на жидкие среды с короткой временной диагностикой (от 2–3 нед. до 1,5 мес.). Третий период – период внедрения инновационных экспресс-методов диагностики ТБ с МЛУ и устойчивостью к рифампицину (РУ): Hain-test (1–2 дня) и Xpert-MTB/Rif – со временем диагностики 2 часа.

Анализ проводился по 6 123 больным, получавшим лечение в течение указанного времени [65], включали информацию о регистрации больных МЛУ ТБ по типам (случаям ТБ, определенным ВОЗ, 2006, 2008, применяемым в Кыргызской Республике, что соответствует основным контингентам больных в Российской Федерации (Глава 2).

Анализ регистрационных групп показал, что среди больных МЛУ ТБ 1/3 часть составляют НС (29,0 %), а случаи «НИ по 2-й категории» и случаи МЛУ ТБ «НИ по 1-й категории» лечения встречаются одинаково часто, составляя 1/5 часть (20,2 % и 21,3 %) от общего их количества. В течение последних 11 лет уровень случаев МЛУ ТБ «новые случаи (НС)», «рецидив (Рец.)» ($p = 0,022$, χ^2 с поправкой Йейтса, ОШ = 3,08, 95 % 1,22–7,77), лечение после перерыва (ЛПП) и «другие (Др.)» достоверно увеличился, а случаи МЛУ ТБ «НИ после 2-й категории» лечения, наоборот, достоверно уменьшились ($p < 0,001$, ОШ = 14,74, 95 % ДИ 6,44–33,73).

По сравнению с 1-м периодом внедрение инновационного метода MGIT выявления ЛУ ТБ во 2-м периоде увеличилось число больных с МЛУ ТБ в 3 раза

(1 478 против 485 МЛУ ТБ). В 3-м периоде дополнительно к MGIT были внедрены 2 экспресс метода – Xpert и Hain, что привело к увеличению числа МЛУ ТБ в 7 раз по сравнению с 1-м периодом (3 385 против 485 случаев).

Однако тенденция увеличения количества случаев МЛУ ТБ «Р», «ЛПП» и «Др.» настораживает в отношении адекватности проводимого лечения ТБ на местах, что может оказаться негативное влияние в достижении целевых показателей в борьбе с туберкулезом.

Среди ТБ с МЛУ преобладают случаи «ранее получавшие лечение и ППР, и ПВР», когда больные в прошлом получали лечение ПТП, и это имеет обратную причинно-следственную связь с «НС» и случаев «ранее получавшие лечение ППР». При увеличении первых случаев, уменьшается удельный вес вторых и наоборот – с улучшением раннего выявления ЛУ ТБ среди «НС» с помощью экспресс методов диагностики уменьшается удельный вес МЛУ ТБ среди случаев «ранее получавшие лечение и ППР, и ПВР». Раннее взятие на лечение больных в свою очередь позволяет получить достаточно хорошие результаты и снижение показателя отрывов от лечения. Таким образом, случаи «ранее получавшие лечение и ППР, и ПВР» имеют обратную зависимость от «НС» и случаев «ранее получавшие лечение ППР».

Данные анализа 11 лет показали, что в стране все еще сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по МЛУ ТБ, свидетельствующая о высоком уровне резервуара МЛУ ТБ, для снижения которого требуется комплексный подход.

С целью повышения эффективности химиотерапии были разработаны такие подходы, как лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация социально-уязвимых, немотивированных на лечение больных с МЛУ ТБ (раздел 9.2), лечение краткосрочными курсами пациентов с ограниченными поражениями легких (раздел 9.3), разработана наибольшая целесообразность оказания мотивационных поддержек социально-адаптированным больным (раздел 9.4) и хирургическое лечение больных с непрекращающимся бактериовыделением и деструкциями в легких (раздел 9.5):

2) *Лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация больных МЛУ ТБ из социально-уязвимых слоев населения.* Одной из основных причин недостаточной эффективности лечения ТБ с МЛУ возбудителя является досрочное прекращение больными лечения, отсутствие их приверженности лечению [53]. К социальным проблемам, способствующим прерыванию лечения, относят отсутствие у больных регистрации, постоянного места жительства и работы и, в связи с этим, отсутствие приписки к лечебным учреждениям [5, 27, 163]. Позднее обращение, длительное лечение запущенных форм ТБ, наличие сопутствующей патологии и невозможность проведения контролируемого лечения при отсутствии постоянного места жительства увеличивают риск отрыва от лечения [103, 163]. Многие авторы считают наиболее важными социальными факторами риска в плане уклонения больных ТБ от лечения: злоупотребление алкоголем, одиночество (лица БОМЖ, бездомные, проживающие одни и не состоящие в браке), отсутствие постоянного места работы (неработающие и безработные), пребывание в прошлом в местах лишения свободы [31, 42, 103, 106].

В настоящее время английские исследователи поднимают вопрос о необходимости увеличения средств, выделяемых на долгосрочную госпитализацию и уход за пациентами с заболеванием МЛУ/ШЛУ ТБ и на пациентов, чьи сложные социальные условия для оказания амбулаторной помощи практически невозможны [244]. Маркелов Ю. М. в 2011 году пришел к выводу, что необходимо организовать стационары закрытого типа для принудительного пребывания и лечения контингентов больных с МЛУ ТБ, систематически уклоняющихся от лечения, для предотвращения эпидемии туберкулеза, что в настоящее время применения не находит [54, 55].

В журнале JAMA в 1997 г., затем в 2007 году (R. M. Granich, P. Oh, B. Lewis et al.) были опубликованы результаты исследований, проведенных в штате Массачусетс США, госпитализации пациентов с ТБ, не придерживающихся лечения, имеющих сложные медицинско-социальные проблемы, представляющих угрозу для окружающих (бездомные, алкоголь или наркозависимые). В результате

не приверженность к лечению снизилась с 95 % до 34 %, что позволило провести им полноценный курс лечения.

В этой связи была разработана лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация для лиц, склонных к отрыву от лечения. Трехэтапная госпитализация предусматривала лечение в 3-х различных стационарах, каждый этап лечения был рассчитан на 6–8 месяцев. Согласно программе, вначале больные получали терапию в условиях НЦФ (Национальный центр фтизиатрии) до завершения интенсивной фазы, затем переводились для продолжения лечения в реабилитационное отделение Загородной клинической базы НЦФ, расположенной в предгорьях Ала-Тоо (с. Таш-Добо), где лечение продолжалось еще 6–8 месяцев, но уже в других условиях и далее пациенты направлялись в Республиканский реабилитационный центр «Жети-Огуз» на берегу озера Иссык-Куль, где могли находиться до конца курса лечения – еще 6–8 месяцев. Общий курс лечения – 18–24 месяцев. Особенностью данной программы являлась смена места пребывания больных в условиях лечебно-реабилитационных 3-х стационаров с использованием этиотропного лечения и санитарно-гигиенического оздоровления в течение всего курса лечения.

Основную группу (ОГ) составили 111 больных, получавших химиотерапию по программе 3-х этапной долгосрочной госпитализации. В контрольную группу (КГ) отнесли 104 больных, получавших лечение в 2 этапа: стационарное, затем амбулаторное. Сравниваемые группы по полу, возрасту и клинической структуре МЛУ ТБ не различались, $p < 0,05$.

По социальному статусу ОГ была сложная – 100,0 % не работающие: из них социально-адаптированных (пенсионеры, студенты, инвалиды по ТБ и общему заболеванию) – 42 (37,8 %) и дезадаптированных – 69 (62,2 %) (из мест лишения свободы, БОМЖи, с алкогольной и наркотической зависимостью). В контрольную группу (КГ) отнесли 104 больных, получавших лечение в 2 этапа: стационарное, затем амбулаторное. Среди больных 35 (33,6 %) были работающими, 48 (46,2 %) – социально-адаптированными и 21 (20,2 %) человек были социально-дезадаптированными.

Установлено, что успех лечения в группе больных пролеченных по 3-х этапной госпитализации был выше (72,1 %), чем успех лечения при 2-х этапном лечении «стационар-амбулатория» (49,0 %) ($p < 0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса, 95 % ДИ 1,52–4,72). Выявлено, что больных, умерших от туберкулеза, при 3-х этапном ведении было меньше (4,5 %), чем при 2-х этапном – (13,5 %) ($p = 0,039$, χ^2 с поправкой Йейтса, 95 % ДИ 1,14–9,51). Сравнение доли прервавших лечение показало, что при 3-х этапном ведении, больные реже прекращают лечение (18,0 %), также реже регистрировались «неблагоприятные исходы» – 5,4 %, чем при ведении «стационар-амбулатория» – 26,9 % и 10,6 % соответственно, но $p = 0,163$ и $p = 0,250$.

Таким образом, лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация пациентов представляет собой эффективный подход к повышению эффективности лечения у социально-дезадаптированных больных ТБ с МЛУ и является существенным компонентом комплексной программы.

Эффективность краткосрочных курсов лечения для больных МЛУ ТБ с ограниченными поражениями легких. В мае 2016 года ВОЗ выпустила рекомендации по применению укороченной схемы лечения МЛУ ТБ [223]. Одним из основных требований, предъявляемых к успешному внедрению краткосрочных режимов лечения МЛУ ТБ, является исключение пациентов с устойчивостью к основным ПВР, учитывая зависимость краткосрочного режима от данных препаратов. Приобретенный в последнее время международный опыт показывает, что для пациентов с МЛУ ТБ, не имеющих дополнительной формы непереносимости или устойчивости к основным препаратам второго ряда, т. е. к Fq и Inj (фторхинолонам и инъекционным препаратам), длительность лечения может быть значительно сокращена, что позволяет снизить нагрузку на пациентов и национальные программы по борьбе с ТБ.

Длительное лечение больных МЛУ ТБ снижает их приверженность и способствует преждевременному прекращению приема ПТП [158, 223].

Результаты обсервационного исследования в Бангладеш показали значительное улучшение эффективности лечения при использовании схем

лечения продолжительностью 9–12 месяцев, по сравнению с результатами, при использовании более длительного 18–24 мес. лечения (ВОЗ, 2019). По данным исследований Садировой Д. С. с соавторами (2018 г.) при лечении 214 впервые выявленных больных МЛУ ТБ краткосрочными курсами успешность лечения составила 81,3 % (174 больных).

Для решения задачи по оценке эффективности краткосрочных курсов проведён анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ, получавших лечение 9–12 месяцев (4-5CmMfxPtCfzHEZ/5-7MfxPtCfzEZ) – основная группа (n = 63) и стандартному курсу – 18–24 месяцев (8CmLfxPtCsE(Pas)Z/12-16LfxPtCsE(Pas)Z) – контрольная группа (n = 63).

Проведенные исследования показали достоинства краткосрочных курсов перед стандартным курсом. Первое – короткий срок лечения; второе – высокая эффективность лечения, не уступающая стандартному курсу (79,4 % и 68,2 % соответственно, $p = 0,157$, χ^2); третье – меньшее число отрывов от лечения, связанное с коротким сроком лечения – более, чем в 2 раза (12,7 % против 27,0 %, $p = 0,043$, ТТФ, ОШ = 2,54, 95 % ДИ 1,01–6,42); четвертое – в 3 раза меньшая стоимость этиотропной терапии (1 175–1 228 \$ США и 3 525–3 608 \$ США соответственно).

Оказание мотивационных поддержек больным МЛУ ТБ. Изолированный подход в ведении больных ТБ, направленный исключительно на лечение, не дает требуемой эффективности. Лечение больных туберкулезом невозможно без учета и решения порой множества проблем материального, социального, психологического характера [1].

По данным ряда авторов (Даминов Э. А. и др., 2011), оказание социальной поддержки больным туберкулезом в виде выдачи продуктовых и гигиенических наборов, возмещение оплаты проезда давало положительные результаты лечения у 73 % больных. При отсутствии поддержки успех лечения составлял 56,9 %. Количество больных, прервавших лечение, было в 1,5 раза меньше, неэффективный курс лечения при поддержке наблюдался только у 7,6 % больных, а без поддержки – в 2 раза больше (14,9 %).

По данным Богородской Е. М. и соавторов (2011 г.), медицинская эффективность лечения больных, которым оказывалась социальная помощь составила 94,4 %, а которым не оказывалась – 68,4 %. Коэффициент эффективности дополнительной социальной помощи больным туберкулезом во время первого курса лечения составляет 7,4, что позволяет сэкономить прямые затраты на химиотерапию за счет сокращения повторных курсов лечения и мотивирует больных к соблюдению режима приёма препаратов [131].

В Кыргызской Республике с 2014 года оказывается мотивационная помощь больным МЛУ ТБ при финансовой поддержке ГФ ПРООН, однако анализа результативности этой деятельности не проводилось. Впервые проведён анализ эффективности данного вида помощи в лечении больных туберкулёзом с МЛУ на протяжении всего курса лечения в Чуйской области за период 2014–2015 гг. – основная группа (ОГ). В качестве контрольной группы (КГ) были взяты пациенты, лечение которым проводилось в 2012–2013 гг. безфинансово-материальной поддержки.

Мотивационная поддержка оказывалась в виде ежемесячных денежных выплат и для больных, получавших лечение амбулаторно: возмещение транспортных расходов до медицинского учреждения и обратно, выдача продуктовых и гигиенических пакетов под контролем фтизиатрической службы и ГФ ПРООН.

Сравниваемые группы по полу, возрасту, трудовой занятости, социальному статусу, клинической структуре ТБ с МЛУ были сопоставимы ($p > 0,05$). Среди больных ОГ 32 (15,2 %) было работающих и 179 (84,8 %) социально уязвимых, в КГ – 27 (14,4 %) и 161 (85,6 %) соответственно. В обеих группах условия лечения были одинаковыми – стационар и амбулатория. Длительность курса лечения в группах была равна ($18,0 \pm 7,4$) и ($18,0 \pm 7,0$) мес.

Сравнительный анализ показал, что у работающих больных ОГ успех лечения выше (29/90,6 % против 18/66,7 %) ($p < 0,05$) и отрыв от лечения ниже (1/3,1 % против 5/18,5 %) ($p = 0,042$), чем в КГ. Результаты лечения у социально-уязвимых больных обеих групп не имели различия ($p > 0,05$).

Установлено, что в итоге успех лечения одинаков, как в группе больных, получавших мотивационную помощь (55,0 %), так и в группе не получавших данную помощь ($p > 0,05$). Неблагоприятные исходы лечения как «отрыв от лечения» ($p = 0,367, \chi^2$), «неблагоприятный исход» ($p = 0,224, \chi^2$) и «умер» ($p = 0,912, \chi^2$) зарегистрированы одинаково часто в обеих группах.

Анализ причин отрывов от лечения показал, что, как среди больных получавших мотивационную помощь, так и не получавших такой помощи больные одинаково часто отказывались от лечения – 18/38,3 % и 19/54,3 % ($p = 0,151, \chi^2$), мигрировали (внутренние и внешние мигранты) – 23/48,9 % и 13/37,1 % ($p = 0,288, \chi^2$), употребляли наркотические вещества и злоупотребляли спиртными напитками (4/8,5 % пациента) и не имели постоянного места жительства – 2/4,3 % и 3/8,6 % ($p > 0,05$, ТТФ). Выявлено, что мигрировали в обеих группах только социально-уязвимые, дезадаптированные пациенты.

При этом установлено, что мотивационная помощь повышает приверженность работающих больных, в результате успешность лечения у них возросла с 66,7 % до 90,6 % ($p < 0,05$, ТТФ), а отрывы от лечения снизились с 18,5 % до 3,1 % ($p = 0,042$, ТТФ), тогда как у социально-уязвимых больных, склонных к миграции, несмотря на оказываемую финансовую поддержку, положительных результатов в лечении не было отмечено.

Хирургическое лечение больных ТБ при сохранении полостных образований в лёгких и наличии бактериовыделения. Эффективность хирургического лечения в ведении пациентов с ТБ легких, в особенности, с МЛУ ТБ, недостаточно документирована и оценена, а его роль в противотуберкулезной программе до сих пор не определена. Хирургическое лечение в странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применяется вариативно (ВОЗ, 2014 г.).

Для улучшения результатов химиотерапии из 644 пациентов МЛУ ТБ 104 (16,2 %) больным с сохраняющимися деструктивными изменениями в лёгких и бактериовыделением были проведены оперативные вмешательства, из них 16 (15,4 %) с впервые выявленным туберкулёзом – новым случаям ТБ и

88 (84,6 %) – с повторным ТБ. Каждый третий из общего числа больных – 34 (32,7 %) ранее получал лечение ПВР. Возраст больных составлял $29,2 \pm 9,5$, мужчин было 51,9 % (54 больных). Все операции были плановыми.

В руководстве ВОЗ по хирургическому лечению (2014 г.) после обсуждения ведущими хирургами Европы и бывших СНГ, включая Россию, были определены следующие показания к хирургическому лечению ТБ легких с МЛУ и ШЛУ – неотложные, экстренные и плановые. Показаниями для проведения плановых операций являются локализованные формы деструктивного ТБ с продолжающимся бактериовыделением после 4–6 месяцев контролируемой противотуберкулёзной химиотерапии, подтвержденным бактериологическим исследованием (ПТХ) и ТЛЧ; МЛУ и ШЛУ ТБ, характеризующийся неудачей ПТХ.

В 82,7 % (n = 86) случаев это были больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Бактериовыделение сохранялось на момент операции у 40 пациентов (38,5 %). В 90,4 % случаев хирургические вмешательства были произведены на легких (94 операции). Остальные 9,6 % составили операции, выполненные по поводу ТБ внелегочной локализации – ТБ периферических лимфатических узлов, ТБ костно-суставной системы, абдоминальный ТБ, а также единичные сочетанные виды операций, такие как сегментарная экономная резекция легких и лимфаденомэктомия, некроэктомия тел 2-х поясничных позвонков со спондилодезом, операции в одном легком с последующим выполнением остеоторакомиопластики в другом.

Хирургические вмешательства 16 больным были проведены на этапе лечения ПТП первого ряда, при этом и у них в операционном материале были определены МЛУ штаммы возбудителя. У больных, которым резекция легкого была противопоказана ввиду обширного поражения легких, применялись коллапсохирургические методы лечения. Основным видом оперативного вмешательства у пациентов с МЛУ ТБ явилась экстраплевральная 4–8 реберная торакопластика – у 70 больных (67,3 %), в том числе её сочетание с экономной резекцией в другом легком у 8 (7,7 %).

Чаще всего резекция легкого проводилась в объеме 1-2-х сегментов – 16 пациентам (15,4 %), лобэктомия выполнена в 2 случаях (1,9 %), пульмонэктомия 10 больным (9,6 %). Шести больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры проведена декортикация легкого сплевроэктомией.

В сроки до 18 месяцев лечения 16 больным оперативные вмешательства были выполнены с целью устранения полостных или других необратимых изменений в легких. У этих 16 пациентов была высокой вероятность исхода «неудача противотуберкулезной химиотерапии» или в последующем – «рецидив» ТБ.

Результаты лечения свидетельствовали о необходимости использования хирургических вмешательств у больных МЛУ ТБ при наличии бактериовыделения и сохранении полостных образований в легких. Установлено, что в результате проведенных оперативных вмешательств у больных МЛУ ТБ доля излеченных лиц выше (73,1 %), чем у больных без хирургического лечения (51,1 %, $p < 0,001$). Выявлено, что при резекционных операциях получены наиболее высокие результаты лечения (успех лечения – 88,2 %, $p < 0,05$, ТТФ), чем при комбинированных (57,1 %). Следует отметить, что между результативностью резекционных (88,2 %) и торакопластических (67,9 %) операций различия не выявлены ($p > 0,05$). Сравнение исхода лечения «отрывы от лечения» показало, что при хирургических вмешательствах данный показатель ниже (11,5 %), чем у больных, пролеченных без операции (27,6 %) ($p < 0,001$, 95 % ДИ 1,55–5,49). Исходы «прогрессирование ТБ» ($p = 0,869$) и «умер» не зависели от проводимой операции ($p > 0,05$). Следует отметить низкий процент послеоперационных осложнений – у 2 пациентов – 3,8 %.

Полученные результаты совпадали с данными других авторов. Эффективность хирургического лечения ЛУ ТБ по данным ряда авторов достигает 80 до 100 %, летальность от 2 до 12 %, что позволяет дать высокую оценку хирургическому методу лечения, как методу выбора в ситуациях неэффективной предшествовавшей химиотерапии [66; 132].

Результаты собственных исследований позволили сформулировать

определенные выводы, научную новизну, практическую значимость, перспективу проведенного исследования.

Перспектива исследования. С 2018 года в Кыргызской Республике начато лечение больных с МЛУ ТБ новыми – бедаквилин и деламанид и перепрофилированными – линезолид, клофазимин – лекарственными препаратами. В связи с этим перспективой настоящего исследования является необходимость изучения эффективности их внедрения: влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ/ЛУ ТБ, результативность лечения, частоту и характер нежелательных побочных реакций у больных на данные препараты.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы и сформулировать практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. На территории Кыргызской Республики в 2016–2017 годах сложилась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди населения, доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью остается высокой – 30–31,6 % в сравнении с 2011–2015 гг. – 39,3–28,5 %. Увеличение в течение последних 11 лет в 7 раз больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди новых случаев ($p = 0,022$, ОШ = 3,08, 95 % 1,22–7,77) явилось результатом внедрения инновационных методов лабораторной диагностики Hain-test и Xpert-MTB/Rif.

2. Применение экспрессметода Xpert-MTB/Rif при высоком уровне совпадений результатов с культуральными исследованиями на жидких (BACTEC MGIT-960) в 91,4 % случаев и твёрдых средах (Левейнштейна – Йенсена) в 93,4 % уменьшает срок выявления туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью до 2 часов, что даёт полное основание незамедлительно формировать этиотропную терапию.

3. Клинико-рентген-лабораторные особенности течения туберкулёза у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью, как у впервые выявленных, так и у ранее леченных, по сравнению с больными с сохранённой чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, ассоциируются с наиболее частым наличием деструктивных распространённых форм туберкулеза (ОШ = 3,07, 95 % ДИ 1,84–5,11), умеренным бактериовыделением (ОШ = 2,54, 95 % ДИ 1,39–4,63), осложненным течением в виде легочно-сердечной недостаточности (ОШ = 9,07, 95 % ДИ 5,68–14,48) и кровохарканья (ОШ = 6,36, 95 % ДИ 3,67–11,00).

4. Эффективность лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью поданным когортного анализа колеблется от 64,0 % в 2005 году до 42,6 % в 2009 году и 53,7 % в 2015 году. Успешно завершивших лечение (2005–2015 гг.) больше среди новых случаев – $(65,9 \pm 9,3) \%$, чем среди больных с лечением после перерыва – $(32,6 \pm 15,8) \%$ ($p < 0,001$, ОШ = 3,47, 95 %

ДИ – 2,78–4,33).

5. Факторами риска и причинами «Отрывов от лечения», «Неблагоприятных исходов лечения» в целом являются: мужчины молодого возраста ($p = 0,000$, $OP = 13,39$, 95 % ДИ 0,31–33,79; $OP = 7,72$, 95 % ДИ 3,04–19,65), социальная дезадаптация пациентов ($p = 0,000$, $OP = 20,06$, 95 % ДИ – 12,36–32,55), внутренняя и внешняя миграция ($p = 0,000$, $OP = 11,5$, 95 % ДИ 4,3–30,8), отсутствие динамики или отрицательная рентгенологическая динамика в процессе лечения ($p = 0,045$), а также факт лечения туберкулеза в прошлом ($p = 0,000$, $OP = 6,66$, 95 % ДИ 2,17–20,42); распространенность и деструктивный характер процесса в легких ($p = 0,000$); многократные перерывы в лечении ($p = 0,000$).

6. Факторы риска исхода «умер» ассоциируются с распространённым фиброзно-кавернозным туберкулёзом легких ($p = 0,005$, $OP = 3,40$ и 95 % ДИ 1,41–8,19), лечением препаратами второго ряда в прошлом ($p = 0,001$, $OP = 3,41$ и 95 % ДИ 1,57–7,42), коморбидностью пациентов ($p = 0,001$, $OP = 3,94$ 95 % ДИ 1,87–8,29).

7. При проведении стандартной терапии лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью сопровождается развитием нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты в 53,6 % случаев, чаще на 1-м месяце лечения – в 73,6 % ($OШ = 5,37$, 95 % ДИ 3,36–8,58), с последующим снижением: к концу 12-ти месячного срока – у 6,4 %, на втором году – у 1,4 % пациентов. Наиболее часто диагностируются среднетяжелые побочные реакции (43,7 %) ($OШ = 1,58$, 95 % ДИ 1,16–2,15). Развитие лекарственных осложнений приводит к снижению эффективности лечения.

8. Снижение эффективности лечения до 31,4 % и увеличение доли неблагоприятных исходов лечения – «отрывы от лечения» до 31,9 %, «неблагоприятные исходы» (18,9 %), «умер» (до 17,7 %), – ассоциируются с наличием у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью такого фактора риска как сопутствующие заболевания ($OP = 1,92$, 95 % ДИ 1,52–2,43). Установлено, что по мере нарастания числа плохо переносимых противотуберкулезных препаратов снижается показатель «излечен»

с 62,8 % до 44,7 %, при наличии сопутствующих заболеваний – до 31,4 %, а при развитии у больных с коморбидностью неустранимых побочных реакций – до 25,0 %.

9. Лечебно-реабилитационная 3-х этапная госпитализация социально-уязвимых пациентов туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью обеспечивает успех в лечении в 72,1 % случаях, против 49,0 % контрольной группы ($p < 0,001$, ОШ = 2,68, 95 % ДИ 1,52–4,72), при этом уменьшает долю умерших до 4,5 %, против 13,5 % соответственно ($p = 0,039$, ОШ = 3,39, 95 % ДИ 1,14–9,51).

10. Достоинствами краткосрочных курсов перед стандартным курсом лечения больных с ограниченным поражением легких являются: высокая эффективность лечения, не уступающая стандартному курсу (79,4 % и 68,2 % соответственно, $p = 0,157$); меньшее число отрывов от лечения (12,7 % против 27,0 %, $p = 0,043$, ОШ = 2,54, 95 % ДИ 1,01–6,42), связанное с более коротким сроком лечения; в 3 раза меньшая стоимость этиотропной терапии.

11. Мотивационная материально-финансовая помощь повышает приверженность лечению работающих пациентов туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в результате успешность лечения возросла с 66,7 % до 90,6 % ($p < 0,05$), отрывы от лечения снизились с 18,5 % до 3,1 % ($p = 0,042$), что не было отмечено у социально-уязвимых больных, склонных к миграции.

12. Хирургическое лечение больных с множественной лекарственной устойчивостью при наличии постоянного бактериовыделения и сохранения полостных образований в легких увеличивает долю излеченных до 73,1 % в сравнении с больными без хирургического лечения – 51,1 % ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение экспресс-методов Xpert-MTB/Rif и Hain-test, уменьшает срок выявления туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью до 2 часов и 2 суток (соответственно методам), что даёт полное основание незамедлительно формировать этиотропную терапию больным.

2. Клинико-рентгено-лабораторные особенности течения туберкулёза у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью в КР, как у впервые выявленных (новые случаи), так и у ранее леченных, по сравнению с больными с сохранённой чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, ассоциируются с наиболее частым наличием деструктивных распространённых форм туберкулеза, умеренным бактериовыделением, осложненным течением в виде легочно-сердечной недостаточности и кровохарканья.

3. Факторами риска и причинами «Отрывов от лечения», «Неблагоприятных исходов лечения» в целом у больных с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике являются: мужчины молодого возраста; социальная дезадаптация пациентов; внутренняя и внешняя миграция; отсутствие динамики или отрицательная рентгенологическая динамика в процессе лечения; а также факт лечения туберкулезав прошлом, распространённость и деструктивный характер процесса в легких; многократные перерывы в лечении из-за плохой приверженности больных лечению. Перечисленные факторы целесообразно использовать в прогнозировании возможных исходов лечения.

4. Факторы риска исхода «умер» ассоциируются с распространённым фиброзно-кавернозным туберкулёзом легких – «разрушенные лёгкие», лечением препаратами второго ряда в прошлом, коморбидностью пациентов.

5. Лечение больных с множественной лекарственной устойчивостью часто сопровождается развитием нежелательных **реакций** на противотуберкулезные препараты, особенно на 1-м месяце лечения. Часто диагностируются среднетяжелые побочные реакции. Развитие лекарственных

осложнений приводит к снижению эффективности лечения, что делает необходимым постоянный мониторинг, своевременную диагностику и купирование побочных реакций.

6. В лечении больных с множественной лекарственной устойчивостью, но ограниченными формами туберкулеза, показано использование краткосрочных курсов лечения, которые не уступают стандартным, рекомендованным ВОЗ, и имеют ряд преимуществ.

7. С целью повышения эффективности лечения, снижению числа отрывов от химиотерапии целесообразно использование:

- лечебно-реабилитационной долгосрочной госпитализации социально-уязвимых больных с множественной лекарственной устойчивостью, склонных к отрыву от лечения;
- краткосрочные курсы лечения больных с ограниченными процессами при отсутствии эпизодов предыдущего лечения;
- мотивационной помощи с целью повышения приверженности лечению;
- хирургического лечения, наряду с этиотропным больным с постоянным бактериовыделением и сохраняющимися деструктивными изменениями в легких.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГСИН	государственная служба исполнения наказаний
ДИ	доверительный интервал
ДТБ	диссеминированный туберкулез
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИТБ	инфилтративный туберкулез
КР	Кыргызская Республика
ЛИ	летальный исход
ЛПП	лечение после перерыва
ЛУ ТБ	туберкулез с лекарственной устойчивостью
МБТ	микобактерии туберкулеза
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЗ	Министерство здравоохранения
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
Н	изониазид
НИ	неблагоприятный исход
НПР	нежелательные побочные реакции
НС	новые случаи
НТП	национальная противотуберкулезная программа
НЦФ	Национальный центр фтизиатрии
ОЛ	отрыв от лечения
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПВР	препараты второго ряда
ПЛУ ТБ	полирезистентный туберкулез
ППР	препараты первого ряда

ПТП	противотуберкулезные препараты
Р	рецидив
РЛ	ранее леченные
РЦИи Э	Республиканский центр информатики иэпидемиологии СЗ сопутствующие заболевания
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности МБТ
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез
ЦТБ	цирротическийтуберкулез
ШЛУТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью МБТ
Bdq	ведаквилин
Cfx	ципрофлоксацин
Cfz	клофаземин
Cm	капреомицин
Cs	цикloserин
Dlm	деламанид
DOT	лечение под непосредственным наблюдением
Fq	фторхинолон
LJ	посев на плотные среды Левенштейна-Йенсена для диагностики ТБ и ЛУТБ
LPA (Hain-test)	молекулярно-генетический метод диагностики ТБ и ЛУ ТБ
Mfx	моксиофлоксацин
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube - ускоренный метод обнаружения и культивирования МБТ на жидких средах для диагностики ТБ и ЛУТБ
Of	офлоксацин
Pas	парааминосалициловая кислота
Pt	протионамид
Xpert-MTB/RIF	молекулярно-генетический метод диагностики ТБ и РУ ТБ

Z

пиразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алишеров, А. А. Эпидемиология и профилактика туберкулеза в пенитенциарных учреждениях Кыргызстана / А. А. Алишеров // Медицинские кадры XXI века. – 2011. – № 1. – С. 5–8.
2. Алишеров, А. Ш. Анализ эпидемиологической ситуации за 2010 год в Кыргызстане / А. Ш. Алишеров // Медицинские кадры XXI века. – 2011. – № 1. – С. 8–12.
3. Алишеров, А. Ш. Информация по множественному лекарственно-устойчивому туберкулезу (МЛУТБ) в Кыргызской Республике / А. Ш. Алишеров, А. А. Токтогонова, Э. Эсентаева // Медицинские кадры XXI века. – Бишкек. – 2011. – № 1. – С. 60–64.
4. Алишеров, А. Ш. Организация борьбы с туберкулезом в Кыргызской Республике / А. Ш. Алишеров // Туберкулез с лекарственной устойчивостью – трудности в борьбе с туберкулезом : мат. межд. конф. в ЦАР, 2008. – С. 28–29.
5. Алишеров, А. Ш. Первые итоги внедрения Стратегии DOTS в Кыргызской Республике / А. Ш. Алишеров // Стратегия DOTS в Кыргызстане : сб. науч. трудов и материалы Межсекторального совещания и Международной конференции. – Бишкек – Иссык-Куль, 2000. – С. 5–14.
6. Алишеров, А. Ш. Результаты противотуберкулезных мероприятий в рамках Национальной программы реформы здравоохранения Кыргызской Республики «Манас таалими» на 2006–2010 гг. / А. Ш. Алишеров // ЦАМЖ. – 2008. – № 4. – Т. XIV. – С. 268–270.
7. Алишеров, А. Ш. Возможность прогнозирования лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике с 2009 по 2013 годы / А. Ш. Алишеров, А. А. Токтогонова, М. Бердников // ЦАМЖ. – 2008. – Т. XI. – № 4. – С. 275–280.
8. Анализ нормативно-правовой базы, регулирующей вопросы оказания медицинской противотуберкулезной помощи в Кыргызской Республике для мигрантов / А. А. Кан [и др.] // Здравоохранение Кыргызстана. – 2012. – № 3-4. –

C. 32–37.

9. Анализ причин и сроков развития рецидивов туберкулеза в Республике Казахстан / Ж. К. Исмаилов [и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 92–98.

10. Анализ ситуации по туберкулезу в Республике Таджикистан / У. Ю. Сироджидинова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 39–44.

11. Анализ устойчивости клинических штаммов *M. Tuberculosis* к лекарственным препаратам первого и второго ряда / А. В. Низова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 4. – С. 7–11.

12. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепахин. – М. : «Когито-Центр», 2004. – 200 с.

13. Баласанянц, Г. С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии / Г. С. Баласанянц // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48–52.

14. Барило, В. Н. Ускоренное определение лекарственной чувствительности *m. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам резервного ряда микробиологическими методами исследования / В. Н. Барило, Э. В. Севастьянова, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 22–27.

15. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с перерывами 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.

16. Борисов, С. Е. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций [Электронный ресурс] / С. Е. Борисов, Г. Б. Соколова // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3. – № 12. – URL : <http://www.consilium-medicum.com/article/12093>

17. Борьба с туберкулезом в КР. 20 лет – итоги : статистический сборник / НЦФ при МЗ КР. – Бишкек, 2011. – 42 с.
18. Ближайшие и отдаленные лечения множественно устойчивого туберкулеза легких / Д. З. Мухтаров [и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 30–33.
19. Ведение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в рамках программной деятельности: модели организации помощи в трех странах. Обзорная статья / J. Furin [et al.] // Туберкулез и легочные заболевания. – 2013. – Том 3. – № 1. – С. 36–45.
20. Возненко, А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Возненко Анатолий Алексеевич ; Ставропольская гос. мед. акад. – М., 2012. – 21 с.
21. Вольф, С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза / С. Б. Вольф // Медицина здравоохранение. – 2016. – № 3. – С. 141–146.
22. Васильева, И. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 9–21.
23. Галкина, К. Ю. Определение множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* молекулярно-генетическими методами : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.07 / Галкина Ксения Юрьевна ; Моск. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ. – М., 2006. – 20 с.
24. Гарифуллин, З. Р. Оптимизация хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя / З. Р. Гарифуллин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 9–12.
25. Глобальные тенденции заболеваемости туберкулезом: отражение

перемен в противотуберкулезной работе или в состоянии здоровья населения? / O. Oxlade [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 107–119.

26. Гордон, А. И. Опыт лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А. И. Гордон, И. Б. Викторова, С. А. Долгих // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 66–68.

27. Гончарова, О. С. Влияние миграционных процессов на эпидемиологию туберкулеза в различных регионах Кыргызской Республики / О. С. Гончарова, Л. И. Сытина, А. С. Кадыров // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 23–26.

28. Дауров, Р. Б. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при раннем назначении резервных химиопрепаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Дауров Рамазан Борисович ; Центр. науч.-иссл. инс-т туберкулеза РАМН. – М., 2011. – 26 с.

29. Десятилетний опыт применения в Орловской области адаптированных к Российским условиям рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по борьбе с туберкулезом / Б. Я. Казённый [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 15–21.

30. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Кыргызской Республике в 2005–2007гг. / А. Ш. Алишеров [и др.] // Центрально-азиатский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – Т. XIV. – С. 271–274.

31. Длительное наблюдение при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью / С. С. Шин [и др.] // Сб. науч. ст. по проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). Выпуск 6. МЛУ ТБ в пенитенциарном секторе. – Томск, 2007. – С. 18–22.

32. Долгих, С. А. Организационные, медико-социальные и эпидемиологические аспекты наблюдения за больными с хроническим лекарственно-устойчивым туберкулезом / С. А. Долгих, А. Л. Ханин // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 6. – С. 17–24.

33. Долгосрочная госпитализация при борьбе с туберкулезом. Опыт

использования медико-психологического стационарного отделения / Л. Синглтон [и др.] // Сб. науч. ст. по проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). Выпуск 6. МЛУ ТБ в пенитенциарном секторе. – Томск, 2007. – С. 23–36.

34. Елькин, А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких в зависимости от массивности бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя / А. В. Елькин, Ю. М. Репин, Ю. Н. Левашев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5. – С. 39–40.

35. Ерохина, М. В. Развитие устойчивости к рифампицину в эпителиальных клетках *in vitro* / М. В. Ерохина, Е. А. Александрова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 8. – С. 58–61.

36. Заболеваемость туберкулезом в Кыргызской Республике / Э. А. Абдрахманова [и др.] // Стратегия DOTS в Кыргызстане : сб. науч. трудов и материалы Межсекторального совещания и Международной конференции. – Бишкек – Иссык-Куль, 2000. – С. 15–28.

37. 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.

38. Загдын, З. М. Профилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией / З. М. Загдын // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 5–10.

39. Залескис, Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулеза / Р. Залескис // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 9. – С. 3–5.

40. Инфицированность и заболеваемость среди лиц из семейных контактов больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / Л. Тейксера [идр.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2006. – Vol. 1 (2). – Р. 80–85.

41. Исакова, Ж. Т. Характеристика спектра лекарственной устойчивости рифампицин резистентных штаммов *M. tuberculosis* к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда / Ж. Т. Исакова, З. К. Гончарова,

А. А. Алдашев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 39–42.

42. Кадыров, А. С. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Кыргызской Республике 2012–2016 годах / А. С. Кадыров // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 3–7.

43. Калабуха, И. А. Международные подходы к хирургическому лечению МРТБ: обзор консенсуса [Электронный ресурс] / И. А. Калабуха – режим доступа : [www.http://www.tubconf2015-07/26](http://www.tubconf2015-07/26).

44. Капков, Л. П. Почему больных с множественной лекарственной устойчивостью становится больше? / Л. П. Капков // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 11–17.

45. Картографическое моделирование распространности рифампицинрезистентных штаммов *M.tuberculosis* в различных регионах Кыргызской Республики / Ж. Т. Исакова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2007. – № 7. – С. 33–36.

46. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза / Г. Б. Соколова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 16–20.

47. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя / Л. Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 138–139.

48. Клинический протокол по менеджменту ЛУ ТБ. Сб. КП по ТБ. – Бишкек : МЗ КР, 2014. – 77 с.

49. Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза. – Бишкек : МЗ КР, 2012. – 59 с.

50. Колпакова, Т. А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза / Т. А. Колпакова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 48–50.

51. Корреляционные связи лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза с основными показателями гомеостаза при развитии побочных

эффектов у пациентов, пролеченных по программе DOTS-Plus / Д. Ю. Щегерцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С. 221–223.

52. Левчане, Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Левчане Эвия ; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – М., 2003. – 22 с.

53. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области / И. Ф. Копылова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 7. – С. 25–29.

54. Маркелов, Ю. М. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании множественной лекарственной устойчивости / Ю. М. Маркелов, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 22–26.

55. Маркелов, Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и причины его распространения в Карелии / Ю. В. Маркелов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 11–17.

56. Маркелов, Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Республике Карелия : автореф. дис. ... док-ра мед. наук : 14.01.16 / Маркелов Юрий Михайлович ; С.-Петерб. науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2011. – 41 с.

57. Марьяндышев, А. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза / А. Марьяндышев // Медицинская газета. – 2009. – № 17. – С. 8–9.

58. Медников, Б. Л. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* / Б. Л. Медников // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 5–8.

59. Мишин, В. Ю. Химиотерапия туберкулеза легких / В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5–14.

60. Мишин, В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин. – М., 2007. – 245 с.

61. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – М. : Изд-во «Компьютербург», 2004. – 208 с.
62. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения / О. В. Филинюк [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 8. – С. 23–28.
63. Мякишева, Т. В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Смоленской области за 12 лет (1999–2010) / Т. В. Мякишев, М. А. Гуденков // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 17–24.
64. Нечаева, О. Б. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 6–9.
65. Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. (обновление от декабря 2014 г.). – ВОЗ, 2014. – 43 с.
66. Основные принципы хирургического лечения туберкулеза у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в современных условиях / В. Я. Кралько [и др.] // Медицинская панорама. – 2014. – № 9. – С. 34–36.
67. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной устойчивостью возбудителя у больных с разными типами сахарного диабета / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 15–22.
68. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам / В. Ю. Мишин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 50–52.
69. Отс, О. Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких при

устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / О. Н. Отс, Т. В. Агкацев, М. И. Перельман // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 42–49.

70. Оценка лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и массивности бактериовыделения у впервые выявленных больных органов дыхания / Г. И. Алексеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 16–17.

71. Оценка эпидемиологической опасности больных с хронически активным течением туберкулеза, приведшим к летальному исходу / Н. А. Рогожина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 124–125.

72. Пасечников, А. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: Партнеры во имя здоровья / А. Пасечников, М. Л. Рич. – Международное издание. – 2003. – 173 с.

73. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких / И. П. Зиновьев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4. – С. 37–39.

74. Побочные проявления, связанные с лечением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, Латвия, 2000–2004 гг. / E. Bloss [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 126–135.

75. Побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУТБ) в Томске, Россия / С. С. Шин [и др.] // Сб. науч. ст. по проблеме туберкулеза с множественной устойчивостью (МЛУ ТБ). – Томск, 2007. – Выпуск 6. – С. 37–49.

76. Применение остеопластической торакопластики и эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных с деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / А. В. Левина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 7. – С. 41–44.

77. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом в Украине и пути его улучшения / Ю. И. Фещенко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. –

2011. – № 8. – С. 27–30.

78. Причины рецидивов туберкулеза легких у больных Ивановской области / О. В. Новожилова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 55–58.

79. Прогнозирование риска развития лекарственных осложнений больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Ф. К. Тащуплатова [и др.] // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – 2012. – Выпуск 15 (№ 1-2). – С. 104–109.

80. Особенности переносимости противотуберкулезной химиотерапии с учетом психологического статуса / Н. В. Золотова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 15–19.

81. Распространенность и факторы риска развития лекарственной устойчивости у госпитализированных больных туберкулезом в Грузии / L. Vashakidze [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Вып. 2. – № 1. – С. 151–167.

82. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью / В. В. Пунга [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 6–15.

83. Резекция легких при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Тайване / С. Чанг [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 124–125.

84. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза / Е. В. Некрасов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 75–77.

85. Рекомендации ВОЗ по лечению ТБ. – 4-е изд. – Женева : ВОЗ, 2009. – 245 с.

86. Рекордно высокие уровни лекарственно-устойчивого туберкулеза [Электронный ресурс]. – Женева : ВОЗ, 2010. – С. 1–4. – Режим доступа : http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/drug_tb_

87. Репин, Ю. М. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. Хирургическое лечение / Ю. М. Репин. – СПб : Гиппократ, 2007. – 168 с.

88. Репин, Ю. М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Ю. М. Репин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № 1. – С. 46–51.
89. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью «Партнеры во имя здоровья» / Л. М. Рич [и др.] – 2-е изд. – Бостон, США. USAID TB CARE II, 2013. – 302 с.
90. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого ТБ / Женева : ВОЗ, 2011. – 266 с.
91. Руководящие принципы сотрудничества служб по борьбе с ТБ и ВИЧ для оказания помощи потребителям инъекционных и других наркотиков – интегрированный подход / ВОЗ, ЮНЭЙДС, Управление ООН по наркотикам и преступности. – Женева, 2008. – 12 р.
92. Рукосуева, О. В. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Рукосуева Ольга Валерьевна ; Центр. науч.-иссл. ин-т туберкулеза РАМН. – Москва, 2010. – 21 с.
93. 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.
94. Сабиров, Ш. Ю. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной устойчивостью возбудителя / Ш. Ю. Сабиров, Ш. А. Рахманов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 128–129.
95. Савушкина, О. И. Фторхинолоны и интервал QT: что необходимо знать лечащему врачу / О. И. Савушкина // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2007. – № 5. – С. 8–12.
96. Самойлова, А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) / А. Г. Самойлова, А. О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 3–9.

97. Серия «Современное состояние вопроса» по лекарственно-устойчивому туберкулезу: настало время встать на защиту фторхинолонов // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 5–7.
98. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 31–35.
99. Степанова, Н. А. Нежелательные побочные реакции при лечении по II режиму химиотерапии больных туберкулезом легких / Н. А. Степанова, Е. Н. Стрельцова, Б. И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 145–146.
100. 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.
101. Стрелис, А. К. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания : практическое руководство / под ред. А. К. Стрелиса, А. А. Стрелиса. – Сиб. гос. мед.ун-т.; Томск : Красное знамя, 2007. – 256 с.
102. Сытина, Л. И. Туберкулез мигрирующего населения Кыргызской Республики / Л. И. Сытина, З. К. Гончарова, В. М. Айтекова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2013. – № 1. – С. 10–12.
103. Тарасова, Л. Г. Причины рецидивов туберкулеза легких / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Том 9. – № 1. – С. 125–130.
104. Токтогонова, А. А. Множественный лекарственно устойчивый туберкулез в Кыргызской Республике в период 2001–2011 г. / А. А. Токтогонова // Медицина Кыргызстана. – 2012. – № 5. – С. 62–65.
105. Токтогонова, А. А. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / А. А. Токтогонова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2010. – № 4. – С. 39–42.

106. Токтогонова, А. А. Распространенность МЛУ-ТБ случаев в Кыргызской Республике / А. А. Токтогонова // Фтизиопульмонология. – 2013. – № 1 (22). – С. 29–32.
107. Токтогонова, А. А. Характеристика лекарственной резистентности возбудителя в Кыргызской Республике / А. А. Токтогонова // Фтизиопульмонология. – 2013. – № 1 (22). – С. 32–35.
108. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией / Э. В. Ваниев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 7. – С. 56–60.
109. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.). – ВОЗ, 2013. – 52 с.
110. 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.
111. Турдумамбетова, Г. К. Эффективность краткосрочных курсов химиотерапии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Турдумамбетова Г.К. – Бишкек, 2011. – 21 с.
112. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Р. Ю. Абдуллаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 31–36.
113. Фармер, П. Подходы к контролю туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, основанные на усилиях местного населения: введение программы «ДОТС-плюс) / П. Фармер, Дж. Й. Ким // Сб. науч. ст. по проблеме туберкулеза с множественной устойчивостью (МЛУ ТБ). – Выпуск 2. – Томск, 2004. – С. 3–9.
114. Фелькер, И. Г. Предикторы неудачи в лечении пациентов, страдающих от туберкулеза легких с множественной лекарственной

устойчивостью МБТ [Электронный ресурс] / И. Г. Фелькер, О. В. Филинюк, Г. В. Янова // Сб. статей по материалам XII Российского конгр. молодых ученых с межд. участием «Науки о человеке». – Томск : СибГМУ, 2011. – 104 с. – URL : <http://tele-conf.ru/sborniki-nauchnyih-trudov/sbornik-nauki-o-cheloveke>

115. 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.

116. Ханин, А. Л. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза – возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири [Электронный ресурс] / А. Л. Ханин, С. А. Долгих, И. Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Приложение 2. – Том 3. – URL : <http://cyberleninka.ru/journal/n>

117. Характеристика лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от впервые выявленных больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Г. В. Панов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 50–53.

118. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы / И. А. Васильева [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 9–14.

119. Хирургические методы лечения больных деструктивным туберкулезом органов дыхания / А. А. Малов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 92.

120. Хирургическое лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза / Р. Г. Гаипов [и др.] // Здравоохранение Кыргызстана. – 2013. – № 1. – С. 23–26.

121. Хирургическое лечение деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / С. И. Скорняков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 15–21.

122. Ходашова, М. Л. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких у социально адаптированных больных (клиника, непосредственные и отдаленные

результаты лечения) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Ходашова Мария Львовна ; Росс. мед. акад. последипл. обр. – М., 2011. – 147 с.

123. Хорева, О. В. Туберкулез в местах лишения свободы / О. В. Хорева, Е. А. Хорева, Л. А. Басова // Международный журнал экспериментального образования. – 2017. – № 1. – С. 124–124.

124. Щегерцев, Д. Ю. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Д. Ю. Щегерцев, О. В. Филинюк, Л. Н. Буйнова // Проблемы туберкулеза. – 2018. – Vol. 96, № 3. – С. 35–43.

125. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации // А. Э. Эргешов [и др.] / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 11–16.

126. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Омске за период с 1991 по 2009 г. / Л. В. Пузырева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 23–30.

127. Эпидемическая ситуация с туберкулезом в пенитенциарной системе Пермского края / И. М. Пеленёва [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 18–22.

128. Эффективность комплексного лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 124–125.

129. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61–67.

130. Эффективность лечения стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–29.

131. Эффективность стандартных режимов химиотерапии при туберкулезе легких с бактериовыделением / С. В. Смердин [и др.] // Проблемы туберкулеза и

болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 24–32.

132. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS [Текст] / А. К. Стрелис [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1. – С. 85–91.

133. Юдин, С. А. Комплементарность оказания медицинской, социальной и психологической помощи по фтизиатрии (в оценках врачей и пациентов) / С. А. Юдин, О. Н. Барканова, А. С. Борзенко, В. В. Деларю // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2017. – Том 95. – № 4. – С. 7–10.

134. A feasibility study of the Xpert® MTB/RIF test at the peripheral level laboratory in China [Electronic resource] / O. Xichao [et al.] // Int J Inf Dis. – 2015. – Vol. 31. – P. 41–46. – URL : [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(14\)01657-9/abstract?cc=y](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(14)01657-9/abstract?cc=y)

135. Adverse events in the treatment of multidrug–resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative [Electronic resource] / E. Nathanson [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2004. – № 8 (11). – P. 1382–1384. – URL : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581210

136. Adverse reactions among patients being treated for MDR TB in Tomsk, Russia [Electronic resource] / S. S. Shin [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – № 11 (12). – P. 1314–1320. – URL : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034952

137. Adverse reactions associated with injectable second-line anti-tuberculosis drugs among patients with M/XDR-TB in Tbilisi [Electronic resource] / M. G. Buziashvili [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – № 12. – P. 486. – URL : http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf

138. Althomsons, S. P. Impact of second-line drug resistance on tuberculosis treatment outcomes in the United States: MDRTB is bad enough / S. P. Althomsons, J. P. Cegielski // Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. – Vol. 16 (10). – P. 1331–1334.

139. An analysis of factors associated with successful treatment outcomes among drug-resistant tuberculosis patients in Kenya / D. Mibei [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – № 12. – P. S94.

140. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area: efforts needed towards optimal case management and control. Euro Surveillance: Bulletin Europeensur les Maladies Transmissible [Electronic resource] / D. Manissero [et al.] // European Communicable Disease Bulletin. – 2010. – P. 9. – URL : <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N11/art19514.pdf>
141. Bayesian adaptive randomization in a clinical trial to identify new regimens for MDR-TB: the endTB trial / M. Cellamare [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20. – № 12. – P. 8–12.
142. Ben, A. Y. Профилактика следующего поколения возбудителей туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью / Y. A. Ben // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 103–107.
143. Beyond multidrug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET study / G. Gunther [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – № 12. – P. 1524–1527.
144. Boer, A. S. de National Tuberculosis Control Plan /A. S. de Boer, G. de Vries. – Rapport, 2011. – P. 1–55.
145. Cain, K. P. Международная политика и практика ведения лиц, экспонированных по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью / K. P. Cain, L. J. Nelson, J. P. Cegielski // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 119–126.
146. Caminero, J. A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment [Electronic resource] / J. A. Caminero // Europ Respir J. – 2005. – P. 928–936. – URL : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863653
147. Caminero, J. A. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: эпидемиология, факторы риска и выявление случаев / J. A. Caminero // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 33–45.
148. Causes of death during tuberculosis treatment in Tomsk Oblast, Russia / T. A. Mathew [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – № 8. – P. 857–863.
149. Chiang, C-Y. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза / C-Y. Chiang, H. S. Schaaf // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 45–59.
150. Clinical characteristics and treatment outcomes among patients with

tuberculosis in Bangkok and Nonthaburi, Thailand [Electronic resource] / W. Manosuthi [et al.] // Southeast Asian J Tropic Med & Public Health. – 2012. – P. 1426–1436. – URL : <http://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2012-43-6-full/14-5291-1.pdf>

151. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study [Electronic resource] / V. Leimane [et al.] // Lancet. – 2005. – P. 318–326. – URL : www.thelancet.com/journals/lancet/article/.../abstract

152. Clinical presentation, demographics and outcome of Tuberculosis (TB) in a low incidence area: A 4-year study in Geneva, Switzerland [Electronic resource] / O. Kherad [et al.] // BMC Infect Dis. – 2009. – P. 217. – URL : <http://bmccinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471->

153. Community based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru / C. Mitnick [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, № 2. – P. 119–129.

154. Community based treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru: 7 years of experience / S. Shina [et al.] // Social Science & Medicine. – 2004. – Vol. 59, Issue 7. – P. 1529–1539.

155. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis / Geneva : WHO, 2014. – 403 p.

156. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome / H. McIlleron [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2007. – Vol. 196, Supp. 1 – P. 63–75.

157. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results / O. Ocheretina [et al.] // Plos ONE. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. e90569.

158. Cousins, S. Shorter regimen for multidrug resistant tuberculosis cures more than 80 % of patients / S. Cousins // BMJ. – 2016. – № 10. – P. 355.

159. Deaths among tuberculosis cases in Shanghai, China: Who is at risk? / X. Shen [et al.] // BMC Infect Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 95.

160. Delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / R. Gupta [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – № 12. – P. 33–37.
161. De Muth, J. E. Basic statistics and pharmaceutical statistical applications / J. E. De Muth ; ed. by Boca Raton. – 3th. ed. – FL : Chapman and Hall/CRC, 2014. – 847 p.
162. Dezoti Micheletti, V. C. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant and Drug-Sensitive Tuberculosis: A Historical Cohort Study in Porto Alegre, Brazil / V. C. Dezoti Micheletti, A. L. Kritski, J. U. Braga // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11 (8). – P. e0160109.
163. Diagnostic barriers among newly diagnosed pulmonary TB patients in Kyrgyzstan: patient delay / C. Zhumalieva [et. al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19. – № 12. – P. 292.
164. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? / K. DeRiener [et al.] // *Lancet.* – 2005. – T. 365 (9466). – P. 1239–45.
165. Effects of Introducing Xpert®MTB/RIF on Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Indonesia: A Pre-Post Intervention Study / S. C. Kampen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – № 6. – P. e0123536.
166. Elucidating the role of clofazimine for the treatment of tuberculosis / M. R. O'Donnell [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – № 12. – P. 52–57.
167. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance / A. Wright [et al.] // *Lancet.* – 2009. – T. 373 (9678). – P. 1861–73.
168. Evaluation of the Cepheid Xpert® MTB/RIF Assay for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Respiratory Specimens / E. Marlowe [et al.] // *J Clinic Microbiol.* – 2011. – Vol. 49. – № 4. – P. 1621–1623.
169. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting / G. Theron [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 132–140.
170. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa / JR. Andrews, NR. Gandhi, P.

Moodley et al. // J Infect Dis. – 2008. – Vol. 198 (11). – P. 1582–89.

171. Extensively drug resistant tuberculosis in the United States, 1993–2007 / N. S. Shah [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300 (18). – P. 2153–60.

172. Factors associated with all-cause mortality among adult patients with tuberculosis attending a Ghanaian teaching hospital chest clinic [Electronic resource] / N. T. Burton [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS. – 2011. – P. 183. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920570>

173. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: a case-control study with secondary data / E. C. Duarte [et al.] // J Epidemiology & Community Health. – 2009. – Vol. 63 (3). – P. 233–238.

174. Factors associated with poor tuberculosis treatment outcome in the Southern Region of Ethiopia / M. Munoz-Sellart [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (8). – P. 973–9.

175. Factors associated with treatment outcomes in pulmonary tuberculosis in northeastern Thailand / S. Anunnatsiri [et al.] // Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health. – 2005. – Vol. 36 (2). – P. 324–30.

176. False-positive rifampicin resistance on Xpert MTB/RIF: case report and clinical implications / A. Van Rie [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. – № 16. – P. 206–208.

177. False-positive Xpert®MTB/RIF assays in previously treated patients: need for caution in interpreting results / T. Boyles [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2014. – Vol. 18. – № 7. – P. 876–878.

178. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralized use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study / C. C. Boehme [et al.] // Lancet. – 2011. – T. 377 (9776). – P. 1495–1505.

179. Field, S. K. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? / S. K. Field // Therapeutic Advances in Chronic Disease. – 2015. – Vol. 6. – № 4. – P. 170–184.

180. Four years of experience with antiretroviral therapy in adult patients in Karachi, Sindh, Pakistan / S. Baqi [et al.] // Int Health. – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 260–267.
181. Front-Loading Sputum Microscopy Services: An Opportunity to Optimize smear-Based Case Detection of Tuberculosis in High Prevalence Countries [Electronic resource] / A. Ramsay [et al.] // J Tropical Med. – 2009. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2009/398767.htm>.
182. Ghiasi, M. Advances in Tuberculosis Diagnostics / M. Ghiasi, T. Pande, M. Pai // Bacterial Tropical Medicine. – 2015. – Vol. 2. – P. 54–61.
183. Global Tuberculosis Control 2009 – Epidemiology, Strategy, Financing [Electronic Resource]. – Geneva : WHO, 2009. – URL : / WHO // http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/
184. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis / Int Union Against Tuberc Lung Dis (The Union). – Paris, France, 2013. – 233 p.
185. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008. – Geneva : WHO, Switzerland, 2008. – 272 p.
186. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis : 2011 update / D. Falzon [et al.] // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 38 (3). – P. 516–28.
187. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. – Geneva : World Health Organization, 2017. – P. 27–28.
188. Guidelines on Multidrug-resistant tuberculosis. – Geneva : World Health Organization, 2006. – P. 83–93.
189. Handbook for tuberculosis prevention among injecting drug users for community based organizations [Electronic resource] / The National Institute for Health Development, Estonia : TUBIDU, 2014. – 82 p. – URL : intra.tai.ee
190. Health care index (HCI) and outcome following a diagnosis of tuberculosis (TB) [Electronic resource] / O. Kirk [et al.] // HIV Med. – 2009. – P. 20. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920570>
191. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number

of deaths from tuberculosis: System dynamics simulation / R. A. Atun [et al.] // Int J STD AIDS. – 2007. – Vol. 18 (4). – P. 267–73.

192. High mortality and prevalence of undiagnosed HIV and tuberculosis in adults with chronic cough in Malawi: a prospective cohort study / M. Nliwasa [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20 (2). – P. 202–210.

193. Hillemann, D. Feasibility of the GenoTypeMTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium* tuberculosis strains and clinical specimens / D. Hillemann, S. Rusch-Gerdes, E. Richter // J Clin Microbiol. – 2009. – Vol. 47 (6). – P. 1767–1772.

194. Ho, J. Phenotypically occult multidrug-resistant *Mycobacterium* tuberculosis dilemmas in diagnosis and treatment / J. Ho, P. Jelfs, A. Sintchenko // J Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68. – № 12. – P. 2915–20.

195. Jolliffe, I. T. Principal component analysis. – 2nd. ed. – New York : Springer, 2002. – 518 p.

196. Impact of drug-resistant *Mycobacterium* tuberculosis on treatment outcome of culture-positive cases of tuberculosis in the Archangel oblast, Russia, in 1999 / O. S. Toungoussova [et al.] // Europ J Clin Microbiol Inf Dis. – 2004. – Vol. 23 (3). – P. 174–179.

197. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients / S. Sungkanuparph [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11 (3). – P. 325–30.

198. Impact of joined-up HIV harm reduction and multidrug resistant tuberculosis control programmes in Estonia: System dynamics simulation model / R. A. Atun [et al.] // Health Policy. – 2007. – Vol. 81 (2-3) – P. 207–17.

199. Implementation Research to Inform the Use of Xpert MTB/RIF in Primary Health Care Facilities in High TB and HIV Settings in Resource Constrained Settings / M. Muyoyeta [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10 (6). – P. e0126376.

200. Incidence, risk factors and mortality of tuberculosis in Danish HIV patients 1995–2007 / G. A. Taarnhoj [et al.] // BMC Pulm Med. – 2011. – Vol. 23. – P. 11–26.

201. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of

Mycobacterium tuberculosis in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression / L. L. Flores [et al.] // BMC Microbiol. – 2005. – Vol. 3. – P. 5–55.

202. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis / W. Lew [et al.] // Ann Intern Med. – 2008. – Vol. 149 (2). – P. 123–134.

203. Kampen, S. van. Costs and cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF implementation in the Central Asia Region: Kazakhstan-Kyrgyzstan-Tajikistan / S. van Kampen, S. Kik, S. van den Hof. – TB CARE I Project, – 2015. – 37 p.

204. Kliiman, K. Predictors of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis / K. Kliiman, A. Altraja // Annals of Internal Medicine Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 766–775.

205. Laloo, U. G. Лекарственно-устойчивый туберкулез: реальность и потенциальная угроза / U. G. Laloo // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 94–99.

206. Laloo, U. G. Update on Extensively Drug-resistant Tuberculosis / U. G. Laloo, S. Pillay, R. Mngqibisa, A. Ambararam // Clin Pulm Med. – 2014. – № 21. – P. 205–213.

207. Lefebvre, N. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data / N. Lefebvre, D. Falzon // Europ Respir J. – 2008. – Vol. 31 (6). – P. 1256–1260.

208. Management of HIV-infected patients with MDR- and XDR-TB in resource-limited settings / F. Scano [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2008. – Vol. 12. – P. 1370–75.

209. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement / C. Lange [et al.] // Eur Respir J. – 2014. – № 44. – P. 23–63.

210. MDR-TB and XDR-TB 2011 Progress Report [Electronic Resource] / World Health Organization, 2011. – URL : www.who.int/tb/.../mdr/factsheet_mdr_progress_march2011...

211. Methods for selecting regimen duration to prevent relapse in drug-

susceptible and drug-resistant TB / G. R. Davies [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20 (12). – P. 13–17.

212. Modern TB Diagnostic Services: Optimizing the Old with the New [Electronic Resource] / 6th Global Laboratory Initiative Partners Meeting. WHO Stop TB Partnership, 2014. – 4 p. – URL : <http://www.who.int/tb/laboratory/gli-partners-meeting-6.pdf?ua=1>

213. Moges, Y. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis patients under DOTS Plus: systematic review and meta-analysis / Y. Moges // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (12). – P. 485.

214. Mokaddas, E. Discordance between Xpert® MTB/RIF assay and Bactec MGIT 960 Culture System for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a country with a low tuberculosis (TB) incidence / E. Mokaddas, S. Ahmad, H. S. Eldeen, N. Al-Mutairi // J Clin Microbiol. – 2015. – Vol. 53 (4). – P. 1351–1354.

215. Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR TB) – Policy Statement [Electronic Resource]. – Geneva : WHO, 2008. – URL : // http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf.

216. Mortality among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in nine countries, 2005–2010 / H. Kirking [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (12). – P. S131.

217. Moure, R. Silent Mutation in *rpoB* Detected from Clinical Samples with Rifampin-Susceptible *Mycobacterium tuberculosis* / R. Moure, R. Marlin, F. Alcaide // J Clin Microbiol. – 2011. – Vol. 49 (10). – P. 3722.

218. Multidrug resistance among persons with tuberculosis in California, 1994–2003 / R. M. Granich [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293 (22). – P. 2732–39.

219. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients / D. Shama [et al.] // PLoS ONE – 2012. – Vol. 9 (8). – P. e1001300.

220. Multidrug Resistant Tuberculosis: Trends and Control / R. Prasad [et al.] //

The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences. – 2014. – Vol. 56. – P. 237–246.

221. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? / D. Falzon [et al.] // Eur Respir J. – 2015. – Vol. 45(1). – P. 150–160.
222. Multidrug-resistant tuberculosis in Ethiopia: efforts to expand diagnostic services, treatment and care / F. Biadglegne [et al.] // Antimicrob Resist Infect Control. – 2014. – Vol. 3. (31). – P. 1–10.
223. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011 / G. Günther [et al.] // Emerging Inf Dis. – 2015. – Vol. 21. (3). – P. 409–16.
224. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: treatment complexity and XDR TB among treatment failures / H. S. Cox [et al.] // PLoS ONE. – 2007. – № 2 (11). – P. e1126.
225. Myakisheva, T. V. The epidemiological characteristics of tuberculosis in the Smolensk region over 12 years (1999–2010) / T. V. Myakisheva, M. A. Gudenkov // Tuberc & lung dis. – 2013. – № 11. – P. 17–24.
226. Narasimooloo, R. Delay in commencing treatment for MDR TB at a specialized TB treatment centre in KwaZulu-Natal / R. Narasimooloo, A. Ross // South African Medical Journal. – 2012. – Vol. 102. – № 6. – P. 360–362.
227. Natural Ventilation for the Prevention of Airborne Contagion / A. R. Escombe [et al.] // PLoS Med. – 2007. – Vol. 4 (2). – P. e68.
228. New diagnostic test changes tuberculosis landscape / No authors listed // Bulletin of the WHO. – 2013. – Vol. 91 (3). – P. 163–164.
229. New Laboratory Diagnostic Tools for Tuberculosis Control / Geneva : WHO, 2008. – 25 p.
230. Occurrence and clinical management of moderate-to-severe adverse events during drug-resistant tuberculosis treatment: a retrospective cohort study / E. L. Sagwa [et al.] // J Pharm Policy Pract. – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 14.
231. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis / J. J. Furin [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2001. – № 5 (7). – P. 648–655.

232. Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil / D. M. P. Ramalho [et al.] // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol. 17. – P. 571.
233. Phillips, P. P. J. Methodological considerations in clinical trials for new MDR-TB treatment regimens / P. P. J. Phillips // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20 (12). – P. 4–7.
234. Podlekareva, D. N. Mortality from HIV and TB co-infections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina / D. N. Podlekareva, A. Mocroft, F. A. Post, // Aids. – 2009. – Vol. 23 (18). – P. 2485–2495.
235. Predictors of death among patients WHO completed tuberculosis treatment / J. Millet [et al.] // PLoS One. – 2011. – № 6 (9). – P. e25315.
236. Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda / C. D. Mitnick [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11 (5). – P. e0155968.
237. Rapid diagnosis and treatment of MDR-TB. – WHO : UNITAID, FIND, 2016. – 5 p.
238. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test; technical and operational ‘how-to’ practical considerations [Electronic Resource] / Geneva : World Health Organization, 2011, 36 p. – URL : apps.who.int
239. Risk factors for excess mortality and death in adults with tuberculosis in Western Kenya Statement / A. H. Van't Hoog [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. – Vol. 16 (12). – P. 1649–1656.
240. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia / E. V. Kourbatova [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2006. – Vol. 10 (11). – P. 1224–1230.
241. Risk factors for unfavorable outcome of pulmonary tuberculosis in adults in Taipei, Taiwan / Y. F. Yen [et al.] // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2012. – Vol. 106 (5). – P. 303–308.
242. Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis / C. W. Kim [et al.] // Tuberc&Respir Dis. – 2012. – Vol. 73 (1). – P. 38–47.

243. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidation Action Plan to prevent and combat multidrug- and Extremely Drug-resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011–2015 [Electronic Resource] / Copenhagen Ø, Denmark : WHO, 2011. – 103 p. – URL : www.euro.who.int

244. Sanatoria: back to the future? The sanatoria movement: past and future / A Story FIND & TREAT, London, UK // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – № 12 (2). – P. 55.

245. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda / F. G. Cobelens [et al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5 (7). – P. 150.

246. Screening for HIV-Associated Tuberculosis and Rifampicin Resistance before Antiretroviral Therapy Using the Xpert MTB/RIF Assay: A Prospective Study / S. Lawn [et al.] // Plos Medicine. – 2011. – № 10. – P. 1371.

247. Summary of Clinical Protocols on Tuberculosis / Ministry of Health of Kyrgyz Republic. National Tuberculosis Center. – Bishkek, 2014. – 78 p.

248. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis / G. J. Fox [et al.] // Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 62 (7). – P. 887–95.

249. Surgical Treatment of Complications of Pulmonary Tuberculosis, including Drug-Resistant Tuberculosis. Review / R. Madansein [et al.] // Int J Infect Dis. – 2015. – Vol. 32. – P. 61–67.

250. Survival of civilian and prisoner drug-sensitive, multi- and extensive drug-resistant tuberculosis cohorts prospectively followed in Russia / Y. Balabanova [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6 (6). – P. 205–231.

251. TB & HIV Co-infection Statistics – Global, regional, & Africa [Electronic Resource], 2016. – URL : <http://www.tbfacts.org/tb-hiv-deaths/>

252. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis / S. Murray [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20 (12). – P. 38–41.

253. TB as a cause of hospitalization and death among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis / N. Ford [et al.] // Int J Tuberc Lung

Dis. – 2015. – Vol. 19 (12). – P. 574.

254. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis / M. L. Rich [et al.] – 2th ed. – Partners In Health, 2013. – 250 p.

255. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. – Copenhagen Ø, Denmark : WHO, 2014. – 17 p.

256. The shorter MDR-TB regimen [Electronic Resource]. – WHO, 2016. – URL : www.who.int

257. Time of highest tuberculosis death risk and associated factors: An observation of 12 years in Northern Thailand. Washington (DC): National Academies Press (US) [Electronic Resource] / S. Moolphate [et al.] // Microbiology: Bacteriology, Mycology, Parasitology and Virology. – 2011. – P. 181–190. – URL : <https://www.dovepress.com/time-of-highest-tuberculosis-dea>

258. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. – WHO Progress Report, 2011. – 118 p.

259. Treating all multidrug-resistant tuberculosis patients, not just bacteriologically confirmed cases / M. Das [et al.] // Public Health Action. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – 157 p.

260. Treatment delay affects clinical severity of tuberculosis: a longitudinal cohort study / J Virensfeldt [et al.] // BMJ Open Infectious diseases. – 2014. – № 4. – P. e004818.

261. Treatment outcome cohort analysis in an integrated DOTS and DOTS-Plus TB program in Latvia / V. Riekstina [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – № 11 (5). – P. 585–587.

262. Treatment outcome of new pulmonary tuberculosis in Guangzhou, China 1993–2002: A register-based cohort study / Q. S. Bao [et al.] // BMC Public Health. – 2007. – № 7. – P. 344.

263. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / E. W. Orenstein [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2009. – Vol. 9 (3). – P. 153–161.

264. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis / D. H. Kim [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – Vol. 182 (1). – P. 113–119.
265. Tuberculosis [Electronic Resource]. – WHO : Fact sheet №°104 Reviewed, 2016. – URL : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en
266. Tuberculosis / Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries // Medecins Sans Frontieres, Partners in Health. – 2013. – 296 p.
267. Tuberculosis and Rifampicin Resistance among Migrants in Kyrgyzstan: detection by a new diagnostic test / A. Barmankulova [et al.] // Nagoya J Med Sci. – 2015. – Vol. 77. – № 1–2. – P. 41–49.
268. Tuberculosis country work summary, Kyrgyzstan: Epidemiological profile [Electronic Resource]. – World Health Organization, 2013. – URL : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/168599/Kyrgyzstan-country-work-summary_290512.pdf?ua=1
269. Tuberculosis country work summary, Kyrgyzstan: Epidemiological profile [Electronic Resource]. – World Health Organization, 2011. – URL : http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/185890/Kyrgyzstan–Tuberculosis-country-work-summary.pdf?ua=1
270. Tuberculosis mortality by industry in the United States, 1990–1999 / K. M. Bang [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2005. – Vol. 9 (4). – P. 437–442.
271. Tuberculosis Recurrence after Completion Treatment in a European City: Reinfection or Relapse? / J.-P. Millet [et al.] // PLoS Medicine. – 2013. – Vol. 86. – P. e64898.
272. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Surveillance reports. – WHO, 2015. – 93 p.
273. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain / J. A. Cayla [et al.] // Respir Research. – 2009. – Vol. 10. – P. 121.
274. У, В. В. Факторы риска развития гепатотоксических эффектов при проведении противотуберкулезной химиотерапии у пациентов из Азиатских стран / В. В. У // Int J Tuberc Lung Dis. – 2006. – Vol. 1. – № 2. – P. 76–78.

275. UN Data. World Statistics Pocketbook. Country profile: Kyrgyzstan [Electronic Resource]. – URL : <https://data.un.org/CountryProfile.aspx?crName=Kyrgyzstan>
276. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. – UNAIDS, 2012. – 212 p. – URL : www.unaids.org
277. Use of GeneXpert to support fully ambulatory treatment of TB in Kyrgyzstan / M. Joncevska [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (12). – P. 362.
278. Van Deun, A. Диагностика лекарственно-устойчивого туберкулеза: достоверность и скорость выявления / A. Van Deun, A. Martin, J. Palomino // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 20–33.
279. Van Kampen, S. C. Effect of introducing Xpert MTB/RIF to test and treat individuals at risk of multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan: a prospective cohort study / S. C. Van Kampen, A. Tursynbaeva, A. Koptleuova // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10. – P. e0132514.
280. Varma, J. K. Multi-Drug Resistant TB in Thailand: overlapping risk factors, but not independently associated / J. K. Varma // Southeast Asia J Tropic Med and Hygiene. – 2009. – Vol. 40. – P. 1000–14.
281. Wei, X. The effects of Directly Observed Therapy (DOT) in MDR-TB treatment, a systematic review and field experience from China / X. Wei, J. Yin // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. (12). – Supp. 2. – P. S48.
282. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis / G. Sotgiu [et al.] // The Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 18. – P. 2489–2387.
283. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Update. – WHO, 2016. – 55 p.
284. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. [Electronic Resource]. – URL : www.who.int/tb/publications/global_report/en/
285. Xpert®MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review)[Electronic Resource] / K. Steingart [et al.] // Cochrane

Database of Systematic Reviews. – 2013. – Iss. 1 (21). – P. CD009593.

286. Yim, J. J. MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed / J. J. Yim, W. J. Kon // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 371.

287. Zager, M. E. Multidrug-resistant tuberculosis / M. E. Zager, R. Mc. Nerney // BMC Infect Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 10.

288. Zhang, Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015 / Y. Zhang, W-W. Yew // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 1276–1289.

289. Zhang, Y. Механизмы развития лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* / Y. Zhang, W. W. Yew // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 7–20.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Программа исследования. C. 58
2. Рисунок 2.2 – Формирование выборок случаев туберкулеза в Кыргызской Республике за 2016 год, анализируемая в исследовании. C. 59
3. Рисунок 2.3 – Схема проведения сравнительных исследований по задаче 2. C. 70
4. Рисунок 3.1.1 – Административная карта Кыргызской Республики. C. 84
5. Рисунок 3.1.2 – Частота штаммов МБТ с разными видами лекарственной устойчивости среди всех случаев туберкулеза легких в Кыргызской Республике в 2016 году, % (от $n = 2642$, 6–7.4 столбики, строка «общее» каждого региона таблицы 3.1.1). C. 94
6. Рисунок 3.1.3 – Расположение точек в координатах главных компонент. C. 102
7. Рисунок 3.2.1 – Частота штаммов МБТ с разными видами лекарственной устойчивости среди всех случаев туберкулеза легких в Кыргызской Республике в 2017 году, % (от $n = 2616$, 6–7.4 столбики, строка «общее» каждого региона таблицы 3.2.1). C. 115
8. Рисунок 3.2.2 – Рассеяние и расположение точек в координатах главных компонент. C. 119
9. Рисунок 3.2.3 – Динамика доли изолятов МЛУ и ШЛУ среди различных контингентов больных в 2016 и 2017 годы. C. 122
10. Рисунок 4.1.1 – Обследование мокроты больных ТБ по обнаружению МБТ методами Xpert, LPA и Xpert, MGIT и Xpert, L-J и Xpert, результаты совпадения и несовпадения исследований. C. 129
11. Рисунок 4.1.2 – Сравнительные данные методов Xpert MTB/RIF, LPA, MGIT и L-J по диагностике МБТ с устойчивостью или чувствительностью к рифампицину. C. 133

12. Рисунок 4.1.3 – Результаты дискордантных (несовпадающими) исследований между Xpert и другими методами по обнаружению МБТ, %.	C. 135
13. Рисунок 4.1.4 – Сравнение различных результатов исследований по Xpert MTB/Rif по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину, n = 2330, %.	C. 136
14. Рисунок 4.1.5 – Дискордантные результаты ТЛЧ по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину, %.	C. 137
15. Рисунок 4.2.1 – Время начала лечения после получения результата по Xpert-MTB/Rif, МКИ в днях.	C. 140
16. Рисунок 6.2.1 – Закрытие полостных изменений в легких у больных МЛУ ТБ при лечении ПВР, %.	C. 166
17. Рисунок 6.3.1 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в КР за период с 2005 по 2015 годы, %.	C. 168
18. Рисунок 6.3.2 – Кумулятивный анализ эффективности лечения больных МЛУ ТБ в зависимости от случаев заболевания, зарегистрированных в КР за период с 2005 по 2015 годы, $M \pm m (\pm S)$, %.	C. 170
19. Рисунок 6.4.1 – Отдаленные результаты лечения больных МЛУ ТБ, получивших лечение ПВР за период с 2005 по 2010 гг. с различными исходами лечения.	C. 172
20. Рисунок 6.4.2 – Доля больных с бактериовыделением через 5 лет после завершения лечения, % (n = 42).	C. 175
21. Рисунок 7.1.1 – Удельный вес отрывов от лечения больных МЛУ ТБ в процессе лечения – по месяцам, % (n = 171).	C. 179
22. Рисунок 7.2.1 – Распределение больных МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами (НИ) химиотерапии по полу и возрасту при лечении препаратами второго ряда, %.	C. 190

23. Рисунок 7.2.2 – Удельный вес неблагоприятных исходов (НИ) лечения у больных МЛУ ТБ на различных сроках химиотерапии, % (n = 90) C. 192
24. Рисунок 8.1.2 – Проявления нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных МЛУ ТБ, n = 345, %. . C. 216
25. Рисунок 8.1.3 – Частота нежелательных побочных реакций на ПТП второго ряда у больных МЛУ ТБ в разные месяцы от начала приёма препаратов, n = 345, %. C. 218
26. Рисунок 8.3.1 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в зависимости наличия или отсутствия сопутствующей патологии, n = 644. C. 236
27. Рисунок 9.1 – Комплекс мероприятий, направленные на снижение отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов и повышающие эффективность лечения у больных МЛУ ТБ. C. 245
28. Рисунок 9.1.2. (а) – Динамика частоты выявления уровня типов больных МЛУ ТБ «Новый случай», «Рецидив», «Внелёгочный» по годам, до и после внедрения экспресс методов исследования мокроты, %. C. 248
29. Рисунок 9.1.2 (б) – Динамика частоты выявления (уровня) случаев разных типов больных МЛУ ТБ случаев по годам, до и после внедрения инновационных экспресс методов исследования мокроты, %. C. 249
30. Рисунок 9.1.3 – Случаи МЛУ ТБ, зарегистрированные в зависимости от ранее принятого лечения в Кыргызской Республики за период 2005–2015 гг. C. 252
31. Рисунок 9.3.1 – Характер проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ сравниваемых групп, %. C. 260
32. Рисунок 9.3.2 – Сроки проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ при лечении краткосрочными и стандартными курсами, % C.261

33. Таблица 3.1.1 – Результаты тестов лекарственной чувствительности МБТ среди случаев с легочным ТБ по регионам республики в 2016 году.	C. 92
34. Таблица 3.1.2 – Сравнительное распределение случаев туберкулеза по характеристике лекарственной устойчивости в г. Бишкек и в других регионах Кыргызской Республики.	C. 95
35. Таблица 3.1.3 – Результаты разведочного анализа эпидемиологических данных штаммов МБТ по Кыргызской Республики за 2016-й год.	C. 101
36. Таблица 3.1.4 – Характеристика лекарственной устойчивости у разных контингентов больных туберкулезом в 2016 году в Кыргызской Республике.	C. 103
37. Таблица 3.2.1 – Результаты тестов лекарственной чувствительности МБТ среди случаев с легочным ТБ по регионам республики в 2017 году.	C. 113
38. Таблица 3.2.2 – Сравнение распределения случаев туберкулеза по видам лекарственной устойчивости в г. Бишкек и в других регионах Кыргызской Республики в 2017 году.	C. 116
39. Таблица 3.2.3 – Результаты разведочного анализа эпидемиологических данных по туберкулезу по Кыргызской Республике за 2017-й год.	C. 118
40. Таблица 3.2.4 – Характеристика лекарственной устойчивости у разных контингентов больных туберкулезом в 2017 году в Кыргызской Республике.	C. 120
41. Таблица 3.2.5 – Результаты статистических тестов, сравнивающих удельный вес случаев туберкулеза различного типа и видам лекарственной устойчивости в Кыргызской Республике за 2016-й и 2017-й годы.	C. 121
42. Таблица 3.2.6 – Распространенность штаммов туберкулеза с МЛУ и	

ШЛУ в 2016 и 2017 годы.	C. 123
43. Таблица 3.2.7 – Результаты анализа данных из таблицы 3.2.6. в сравнении показателей регистрационных групп туберкулеза за 2016–2017 годы.	C. 125
44. Таблица 4.1.1 – Количество исследований мокроты пациентов методом Xpert MTB/RIF в сравнении с другими тестами выявления ТБ с лекарственной чувствительностью.	C. 127
45. Таблица 4.1.2 – Сравнение анализов Xpert MTB/RIF с LPA, MGIT и L-J по обнаружению МБТ.	C. 128
46. Таблица 4.1.3 – Чувствительность и специфичность Xpert-MTB/RIF в сравнении с MGIT и LJ по обнаружению МБТ, n = 2734.	C. 131
47. Таблица 4.1.4 – Сравнение различных результатов исследований по Xpert MTB/Rif по выявлению МБТ с наличием чувствительности или устойчивости к рифампицину, n = 2330.	C. 134
48. Таблица 4.2.1 – Временной интервал между результатами Xpert-MBT/Rif и началом лечения больных с рифампицино-устойчивостью РУ ТБ, n = 275*.	C. 139
49. Таблица 5.1 – Распределение больных ТБ с МЛУ и ЛЧ по полу и возрасту.	C. 143
50. Таблица 5.2 – Клинические формы ТБ у больных с МЛУ и ЛЧ. . . .	C. 145
51. Таблица 5.3 – Клинические проявления туберкулёза у больных с МЛУ и лекарственной чувствительностью – ЛЧ.	C. 147
52. Таблица 5.4 – Интенсивность бактериовыделения у больных впервые выявленным ТБ с МЛУ и ЛЧ по клиническим формам. . .	C. 150
53. Таблица 5.5 – Интенсивность бактериовыделения у больных ранее леченным ТБ с МЛУ и ЛЧ по клиническим формам.	C. 151
54. Таблица 5.6 – Интенсивность бактериовыделения у больных ТБ с МЛУ и ЛЧ.	C. 153
55. Таблица 5.7 – Характер деструктивных изменений в легочной	

ткани у больных с впервые выявленным (МЛУ n = 115 и ЛЧ n = 100) и ранее леченным ТБ (МЛУ n = 129 и ЛЧ n = 140).	C. 155
56. Таблица 5.8 – Распространенность туберкулезного поражения лёгких у больных с впервые выявленным (МЛУ n = 115 и ЛЧ n = 100) и ранее леченным ТБ (МЛУ n = 129 и ЛЧ n = 140).	C. 156
57. Таблица 5.9 – Характеристика рентгенологических признаков туберкулезного поражения легких у больных с впервые выявленным (МЛУ n = 115 и ЛЧ n = 100) и ранее леченным ТБ (МЛУ n = 129 и ЛЧ n = 140).	C. 157
58. Таблица 6.1 – Динамика показателей общего анализа крови у больных МЛУ ТБ при лечении ПВР, $M \pm S$	C. 164
59. Таблица 7.1.1 – Распределение больных МЛУ ТБ мужчин и женщин по возрастным категориям, n = 644.	C. 178
60. Таблица 7.1.2 – Половозрастное распределение больных МЛУ ТБ с ОЛ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих патологий, n = 171.	C. 182
61. Таблица 7.1.3 – Сопутствующие ТБ заболевания у больных МЛУ ТБ с отрывами от лечения (ОЛ) по возрастным группам (%), n = 171.	C. 183
62. Таблица 7.1.4 – Распределение больных МЛУ ТБ с отрывами от лечения (ОЛ) по группам регистрации.	C. 185
63. Таблица 7.1.5 – Основные статистические данные у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда, связанные с отрывами от лечения (ОЛ).	C. 187
64. Таблица 7.2.1 – Распределение больных МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами лечения по группам регистрации в регистре.	C. 191
65. Таблица 7.2.2 – Спектр МЛУ штаммов МБТ у больных с неблагоприятными исходами лечения.	C. 194

66.	Таблица 7.2.3 – Основные статистические данные у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда, связанные с неблагоприятными исходами лечения ТБ (НИ)	С. 196
67.	Таблица 7.3.1 – Сопутствующие заболевания у больных МЛУ ТБ с летальными исходами	С. 199
68.	Таблица 7.3.2 – Распределение по полу, умерших больных МЛУ ТБ во время лечения	С. 200
69.	Таблица 7.3.3 – Возрастная характеристика умерших больных МЛУ ТБ во время лечения	С. 201
70.	Таблица 7.3.4 – Длительность заболевания у больных МЛУ ТБ с летальными исходами (ЛИ)	С. 202
71.	Таблица 7.3.5 – Клинические формы туберкулёза у умерших больных с МЛУ	С. 203
72.	Таблица 7.3.6 – Основные статистические данные у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда, связанные с летальными исходами ТБ (ЛИ)	С. 206
73.	Таблица 8.1.1 – Частота развития ПР у больных разных возрастных категорий	С. 212
74.	Таблица 8.1.2 – Побочные реакции на ПТП у больных МЛУ ТБ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего заболевания	С. 213
75.	Таблица 8.1.3 – Переносимость ПТП в зависимости с разным числом сопутствующих заболеваний у больных МЛУ ТБ, $n = 644$	С. 214
76.	Таблица 8.2.1 – Частота нежелательных побочных реакций у больных МЛУ ТБ на противотуберкулезные препараты, $n = 345$	С. 221
77.	Таблица 8.2.2 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Ст у больных МЛУ ТБ, $n = 84$	С. 222
78.	Таблица 8.2.3 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Of у больных МЛУ ТБ, $n = 91$	С. 223

79. Таблица 8.2.4 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Pt у больных МЛУ ТБ, n = 226.	C. 224
80. Таблица 8.2.5 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Cs у больных МЛУ ТБ, n = 175.	C. 225
81. Таблица 8.2.6 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Pas у больных МЛУ ТБ, n = 156.	C. 226
82. Таблица 8.2.7 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Z у больных МЛУ ТБ, n = 159.	C. 228
83. Таблица 8.2.8 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Е у больных МЛУ ТБ, n = 22.	C. 229
84. Таблица 8.2.9 – Сроки проявлений устранимых и неустранимых НПР на Km у больных МЛУ ТБ, n = 22.	C. 230
85. Таблица 8.3.1 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ в зависимости от числа нежелательных побочных реакций на ПТП, n = 644.	C. 231
86. Таблица 8.3.2 – Исходы лечения у пациентов в зависимости от наличия нежелательных побочных реакций к ПТП, n = 644.	C. 232
87. Таблица 8.3.3 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПВР в зависимости наличия или отсутствия сопутствующего заболевания, n = 644.	C. 233
88. Таблица 8.3.4 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ при лечении ПТП в зависимости от числа имеющегося сопутствующего заболевания, n = 644.	C. 234
89. Таблица 8.3.5 – Исходы лечения у больных МЛУ ТБ в зависимости от устранимости и неустранимости нежелательных побочных реакций, при их сочетании, n = 644.	C. 237
90. Таблица 8.3.6 – Результаты лечения у больных МЛУ ТБ с устранимыми и неустранимыми ПР имевшие сопутствующие заболевания, n = 169.	C. 239
91. Таблица 8.3.7 – Результаты лечения у больных МЛУ ТБ с	

устранимыми и неустранимыми ПР без сопутствующих заболеваний, n = 475.	C. 241
92. Таблица 9.1.1 – Количество разных случаев МЛУ ТБ, зарегистрированных в Кыргызской Республики за период с 2005 по 2015 гг.	C. 246
93. Таблица 9.1.2 – Сравнительная характеристика типов больных МЛУ ТБ в различные периоды, $M \pm m$	C. 250
94. Таблица 9.1.3 – Случаи МЛУ ТБ, зарегистрированные в зависимости от ранее принятого лечения в Кыргызской Республике, за период 2005–2015 годы.	C. 251
95. Таблица 9.2 – Эффективность применения лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов ТБ с МЛУ в сравнении с 2-х этапным лечением «стационар-амбулатория».	C. 256
96. Таблица 9.3.1 – Характер проявлений побочных реакций у больных МЛУ ТБ при лечении краткосрочными и стандартными курсами.	C. 259
97. Таблица 9.3.2 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ при краткосрочных и стандартных курсах.	C. 262
98. Таблица 9.4.1 – Результаты лечения отдельных групп больных МЛУ ТБ – работающие и социально-уязвимые, при оказании и отсутствии мотивационной поддержки.	C. 264
99. Таблица 9.4.2 – Причины отрывов от лечения у больных МЛУ ТБ при оказании/ с отсутствием поддержки.	C. 265
100. Таблица 9.5.1 – Виды оперативных вмешательств и сроки их выполнения в процессе лечения.	C. 267
101. Таблица 9.5.2 – Результаты хирургического лечения у больных МЛУ ТБ.	C. 269

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)

Таблица П 1.1 – Успешность лечения больных МЛУ ТБ в зависимости от типа случаев, зарегистрированных в Кыргызской Республике за период с 2005 по 2015 гг.

Типы случаев	Годы											Итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Новый случай ТБ, абс.	6	16	30	28	102	96	99	193	381	400	422	1771
Успех лечения	4	14	20	19	51	59	57	144	250	256	252	1126
%	66,7	87,5	66,7	67,8	50,0	61,5	57,6	74,6	65,6	64,0	59,7	63,6
Рецидив ТБ, абс.	0	0	1	7	53	67	58	86	136	192	157	751
успех лечения	0	0	0	2	21	43	33	44	74	110	89	416
%	0,0	0,0	0,0	28,6	39,6	64,2	56,9	51,2	54,4	57,3	58,9	55,4
Лечение после перерыва, абс.	0	0	3	6	20	24	32	46	88	103	111	433
успех лечения	0	0	0	2	6	9	9	15	33	34	37	145
%	0,0	0,0	0,0	33,3	30,0	37,5	28,1	32,6	37,5	33,3	33,3	33,5
НИ 1-категории, абс.	3	11	21	47	100	90	126	187	227	209	225	1247
успех лечения	1	3	13	24	35	50	84	135	156	130	131	762
%	33,3	27,3	61,9	51,1	35,0	55,5	66,7	72,2	68,7	62,2	58,2	61,1
НИ 2- категория, абс.	16	39	76	152	224	122	106	177	126	132	132	1304
успех лечения	11	20	33	72	98	59	63	97	65	70	69	657

Продолжение таблицы П 1.1

Типы случаев	Годы											Итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
%	68,7	51,3	43,4	47,4	43,7	48,4	59,4	54,8	51,6	53,0	52,3	50,4
Внелегочный ТБ	0	0	0	0	0	0	1	0	22	9	14	46
успех лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	19	7	10	36
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	86,4	77,8	71,4	78,3
Другие	0	0	1	22	46	42	70	86	118	80	107	572
успех лечения	0	0	0	12	21	19	34	51	46	34	36	253
%	0,0	0,0	0,0	54,5	45,6	45,2	48,6	59,3	39,0	42,5	33,6	44,2
всего	25	66	132	262	545	441	492	775	1098	1125	1162	6123
успех лечения	16	37	66	131	232	239	280	486	643	631	624	3385
%	64,0	56,1	50,0	50,0	42,6	54,2	56,9	62,7	58,6	56,1	53,7	55,3

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(обязательное)

Таблица П 1.2 – Результаты лечения случаев МЛУ ТБ в зависимости от ранее полученного лечения, зарегистрированных в Кыргызской Республике за период с 2005 по 2015 гг.

Типы случаев	годы											итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Новый случай, абс.	6	16	30	28	102	96	99	193	381	400	422	1771
Успех лечения	4	14	20	19	51	59	57	144	250	256	252	1126
%	66,7	87,5	66,7	67,8	50,0	61,5	57,6	74,6	65,6	64,0	59,7	63,6
Ранее леченный только ППР, абс.	16	22	84	164	344	238	288	489	588	595	591	3419
успех лечения	8	11	38	70	117	125	191	304	344	332	319	1859
%	61,5	50,0	45,2	42,7	34,0	52,5	66,3	62,2	58,5	55,5	54,0	54,4
Ранее леченный ППР и ПВР	6	27	18	70	99	107	105	94	129	130	149	934
успех лечения	4	9	8	42	37	55	32	40	49	43	53	372
%	66,7	33,3	44,4	60,0	37,4	51,4	30,5	42,6	38,0	33,1	35,6	39,8
всего	25	66	132	262	545	441	492	775	1098	1125	1162	6123
успех лечения	16	37	66	131	232	239	280	486	643	631	624	3385
%	64,0	56,1	50,0	50,0	42,6	54,2	56,9	62,7	58,6	56,1	53,7	55,3