

На правах рукописи

Токтогонова Атыркул Акматбековна

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

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в Национальном центре фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Алишеров Автандил Шермаматович,

доктор медицинских наук, доцент

Колпакова Татьяна Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Копылова Инна Федоровна

(Кемеровский государственный медицинский университет, профессор кафедры фтизиатрии)

доктор медицинских наук, профессор

Мордык Анна Владимировна

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии и инфекционных болезней)

доктор медицинских наук

Лаушкина Жанна Александровна

(Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, ведущий научный сотрудник)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Залесского, 4; <http://ngmu.ru/dissertation/453>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В 1996 году началось поэтапное внедрение в Кыргызской Республике (КР) 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 № 389 от 3 июня 1995 года [А. Ш. Алишеров, 2000, 2008].

В результате внедрения стратегии улучшилось выявление ТБ в Кыргызской Республике (КР). Пик заболеваемости ТБ был зарегистрирован в 2001 году – 127,3, смертности от ТБ – 27,0 на 100 тыс. населения. Начиная с 2002 года по 2017 год в КР отмечается ежегодное снижение основных эпидемиологических показателей: заболеваемость ТБ снизилась до 90,2; смертность более чем в 5 раз – 5,0 на 100 тыс. населения [О. С. Гончарова и др., 2017; А. С. Кадыров, 2017; Л. И. Сытина и др., 2013].

Анализ результатов реализации НТП показал, что при 100 % охвате впервые выявленных больных краткосрочными курсами контролируемой химиотерапии препаратами первого ряда (ППР) в период с 2005–2015гг. эффективность лечения пациентов с бацилярными формами ТБ легких составила 82,3–84,6 %, но не достигла целевых показателей НТП – 85 % и более [А. Ш. Алишеров, 2011; НЦФ, 2011]. Более низкие показатели эффективности лечения – 41,8–81,4 % были получены у пациентов, повторно взятых на лечение ППР [А. А. Алишеров, 2008]. По данным многих исследователей недостаточная эффективность лечения больных ТБ с положительным результатом микроскопии наблюдалась в эти годы и в пенитенциарной системе – 79,6 % [А. А. Алишеров, 2008; А. С. Кадыров, 2017; С. Zhumalieva et al., 2015; M. Joncevska et al., 2015].

Степень разработанности темы диссертации. Ряд таких причин, как рост числа больных ТБ, социально-экономическое неблагополучие, внутренняя и внешняя миграция населения, отсутствие стандартного, контролируемого

лечения больных ТБ в прошлом и нарушение принципов непрерывного контролируемого лечения по стратегии DOTS, привели к формированию резервуара лекарственно устойчивого (ЛУ) ТБ в КР [А.Ш. Алишеров, 2011; О.С. Гончарова и др., 2017; С.А. Долгих, 2011; Э.А. Абдрахманова и др., 2000; Ж.Т. Исакова и др., 2007; Л.И. Сытина и др., 2013; Г.К. Турдумамбетова, 2011; С. Zhumalieva et al., 2015], с ростом ЛУ среди впервые выявленных больных [Э.В. Ваниев и др., 2016]. Возникла необходимость внедрения в 2005 году стратегии «DOTS plus», рекомендованной ВОЗ, направленной на выявление, диагностику и лечение больных с ЛУ ТБ. По данным Национальной референс-лаборатории при Национальном центре фтизиатрии (НЦФ) выявление первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) с 1997 по 2015 возросло с 8,8 % до 20,2 %, а приобретенной – с 30,9 % до 63,2 %, с тенденцией к снижению в 2016 году – до 59,8 % [А.С.Кадыров, 2017; С. Zhumalieva et al., 2015, М. Joncevska et al., 2015]. Рост ЛУ ТБ, по мнению ряда авторов, связан с внедрением инновационных молекулярно-генетических экспресс методов диагностики ТБ – Xpert-MTB/Rif и LPA (Hain-test) [А. С. Кадыров, 2017; Р. Ю. Абдуллаев, 2017; WHO Stop TB Partnership, 2014; Т. V. Myakisheva, 2013; М. Joncevska et al., 2015].

В КР до 2005 года лечение больных МЛУ ТБ проводилось препаратами I и II ряда – (15-18KmOfPtCsZE) согласно результатам тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ), но при этом в стране не было программного стандарта [А. Ш. Алишеров, 2011, НЦФ, 2011]. С 2005 года лечение проводится в соответствии с НТП, основанной на рекомендациях ВОЗ. За 2005–2016 годы в КР было зарегистрировано 6 744 больных МЛУ ТБ, из них 6 123 (90,8 %) взяты на лечение препаратами II ряда. Показатель успешности лечения составил 47–62,7%, при этом до 32 % больных самовольно прерывали лечение, нередкими были и летальные исходы [А. С. Кадыров, 2017; С. Zhumalieva et al., 2015].

Поиск путей разрешения эпидемического неблагополучия, снижения уровня циркулирующих штаммов МБТ с МЛУ, уменьшения частоты отрывов

больных от лечения, снижения неблагоприятных и летальных исходов лечения, а также оценка эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий – эти наиболее актуальные задачи были поставлены перед противотуберкулезной службой КР. Их решение возможно было только при разработке комплекса мер, направленного 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 ранее леченных.
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 противотуберкулёзные 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 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 – LPA (Hain-test), 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-рентгено-лабораторного проявления туберкулеза с МЛУ как у впервые выявленных, так и у ранее леченых 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 противотуберкулезные 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 леченых.

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 леченым 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 леченных.

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 противотуберкулезным препаратам (ПТП). Дизайн исследования: когортное, ретроспективное.

В исследовании были использованы данные историй болезни больных с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) МБТ (n = 240) и МЛУ ТБ, получавших

лечение стандартными ($n = 644$) и краткосрочными курсами ($n = 63$) в стационарах гражданского и пенитенциарного сектора страны, медицинской карты 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 гг. доля больных туберкулёзом 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-рентгено-лабораторные проявления туберкулеза у больных с множественной лекарственной устойчивостью, как с впервые установленным диагнозом, так и у ранее леченых 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, распространенность 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 неустраняемых 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; 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 на препараты II ряда у больных с МЛУ ТБ в процессе лечения.

Даны обоснования необходимости использования организационных программ долгосрочной госпитализации для социально-уязвимых больных МЛУ ТБ, применения краткосрочных курсов лечения больных с ограниченными поражениями легких и с отсутствием эпизода лечения препаратами II ряда; применения 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), на 6-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Ош, Кыргызская Республика, 2013), на Международном форуме «Мультидисциплинарные подходы диагностики и лечения кардиореспираторных заболеваний» (Бишкек, Кыргызская Республика, 2014), на 8-м съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, Узбекская Республика, 2015), на Международной ежегодной конференции «46-й UNION World Conference on Lung Health Final programmer» (Capetown, South Africa,

2015), на Республиканской научно-практической конференции по проблемам ТБ в странах ЦАР и Китая (Чолпон-Ата, Кыргызская Республика, 2016), на 2-й Международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию Национального центра фтизиатрии (Бишкек, Кыргызская Республика, 2017), на 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, направленную на снижение риска прерывания лечения социально-дезадаптированными больными ТБ с МЛУ.

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 ТБ («Совершенствование инфекционного контроля туберкулеза», «Изменение

форм поддержки, предоставляемой больным МЛУ ТБ» и «Паллиативная помощь больным ЛУ ТБ»).

Публикации. По теме диссертации опубликована 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 364 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 соискателя. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач выполнены ретроспективное и проспективное когортные исследования, случай-контроль исследование, объектом которых 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 1).

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) НЦФ КР.



Рисунок 1 – Схема исследования

Тест лекарственной чувствительности возбудителя ТБ выполняли в 2016 году в Национальной референс-лаборатории при НЦФ, бактериологических лабораториях г. Бишкек, г. Ош, по регионам. Частота штаммов возбудителя ТБ с разной степенью к лекарственной устойчивости среди различных контингентов больных была проанализирована на основе когортного ретроспективного исследования у 2 642 (41,4 %) больных, которые имели результат ТЛЧ из 6 377 зарегистрированных.

Для решения задачи № 2 «Результаты реализации внедрения Xpert-MTB/Rif» и получения информации об эффективности теста и программных результатов в КР был разработан ретроспективный протокол

исследования и утвержден комитетом по биоэтике Министерства здравоохранения КР. Исследование было освобождено от информированного согласия, поскольку Xpert-MTB/Rif был использован в качестве рутинного в клинической практике. Эталонным стандартом считали посев на плотные среды (LJ) или жидкие среды промышленного производства (Bactec MGIT 960), в качестве эталонных методов ТЛЧ для выявления устойчивости к ПТП использовали LPA (Hain-test), методы, рекомендованные ВОЗ. Образцы мокроты больных ТБ были представлены в период с июля 2012 по декабрь 2014 года. В общей сложности на наличие МБТ в мокроте всеми методами ТЛЧ (Xpert, LPA, MGIT, LJ) проанализированы результаты исследований от 5 612 пациентов.

Результаты ТЛЧ на рифампицин проанализированы у 2 330 пациентов, обследованных в дополнение к Xpert-MTB/Rif методами LPA (Hain-test), фенотипическими ТЛЧ к препаратам на твердых (LJ) и жидких (MGIT) средах. ТЛЧ к ППР и ПВР были проведены в Национальной референс-лаборатории.

Исследуемая популяция: пациенты старше 18 лет с кашлем более 2-х недель, с лихорадкой, ночными потами и потерей массы тела – $n = 1\,158$; имеющие положительные результаты микроскопии мокроты – $n = 1\,407$; имеющие отрицательные результаты микроскопии мокроты, но с подозрительными на ТБ рентгенологическими признаками – $n = 1\,579$; повторно леченные от ТБ – $n = 413$; лица, имеющие контакт с пациентами ТБ или МЛУ ТБ – $n = 306$; с тяжелым клиническим состоянием с наличием симптомов интоксикации – $n = 233$; ВИЧ-инфицированные или с неизвестным ВИЧ-статусом, но в состоянии высокого риска – $n = 207$; мигранты и освободившиеся из заключения – $n = 309$.

Для определения особенностей клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений МЛУ ТБ (задача № 3) проанализированы истории болезни 484 пациентов ТБ, госпитализированных в стационары НЦФ в 2016–2017 гг. Основную группу составили больные МЛУ ТБ ($n = 244$, ОГ), группу сравнения – больные ТБ с ЛЧ МБТ к ППР ($n = 240$, КГ), получавшие

лечение в условиях стационара. Дизайн исследования – случай-контроль. В сравниваемых группах преобладали мужчины (163/66,8 % и 139/57,9 % соответственно), по возрасту разницы не выявлено ($p > 0,05$). Внутри группы были разделены на 2 части: В ОГ-1 – отнесены 115 больных с впервые выявленным ТБ (новый случай – НС) и наличием МЛУ; группу ОГ-2 составили 129 больных ранее леченных (РЛ), но с МЛУ. КГ-1 – составили 100 пациентов с НС ТБ и ЛЧ МБТ к ПТП I ряда. Группу КГ-2 составили 140 ранее леченых с ЛЧ к ПТП I ряда.

Рентгенологические характеристики (распространенность ТБ процесса в легких, количество полостных образований, их размеры и другие проявления ТБ) оценивали в соответствии с рекомендациями А. Ш. Алишера с соавт., 2007, 2010 гг. Ограниченным поражением лёгких считали распространенность процесса не более 1-2 сегментов, распространенным – 3 и более сегментов. Полости распада были обнаружены в целом у 92,4 % больных ТБ, выделяющих МБТ, с одинаковой частотой как у лиц с ЛЧ, так и с ЛУ. Размеры каверн варьировали от нескольких миллиметров до 10-20 см в большем диаметре. Малыми считали каверны размерами до 2 см, средними – 2–4 см, гигантскими – $> 4-6$ см.

Перед началом лечения у больных ТБ мокрота исследована трехкратно по методу Циль-Нельсена и посева. Массивность бактериовыделения определялась в соответствии с приложением 25 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013г.: 3+, 2+ – обильное; 1+ – умеренное; до 10 на 100 п/зрения – скудное.

МЛУ подтверждалась результатами культуральных исследований мокроты. Посевы для выделения чистой культуры и проведения ТЛЧ проводились на плотной среде LJ (время диагностики – 2-3 мес.) и жидкой среде Миддлбрука – 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 H и R.

Клиническими критериями эффективности терапии являлись: купирование респираторных и интоксикационных симптомов. Однако основными критериями оценки результатов химиотерапии МЛУ ТБ являлись – прекращение бактериовыделения (Приказ МЗ КР № 670, 2013 г.) и закрытие полостей в легких (Приказ МЗ КР № 670, 2013 г.).

Для получения индивидуальных лабораторных данных исследований, в том числе о ЛЧ и ЛУ, даты начала лечения были использованы данные электронной базы со схемами лечения ТБ и лабораторных регистров.

Оценку курса химиотерапии (ХТ) больных МЛУ ТБ определяли через 24 – 36 месяцев лечения в соответствии с приложением 20 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013: эффективный курс ХТ, подтвержденный конверсией микроскопии и посева мокроты и положительной клинико-рентгенологической динамикой; неэффективный курс ХТ, подтвержденный положительной микроскопией и посевом мокроты, и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой; прерванный курс ХТ и смерть от ТБ.

Оценка результатов лечения больных ТБ с МЛУ также проводилась в соответствии с приложением 20 Приказа МЗ КР № 670 от 27.11.2013: *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; *умер* – больной ТБ с МЛУ – от любой причины во время лечения; *перерыв лечения (отрыв от лечения – ОЛ)* – больной ТБ с МЛУ, лечение которого было прервано на 2 и более месяцев по любой причине.

Случаи «Неблагоприятного исхода» (Безуспешного лечения) определялись в соответствии с Приказом МЗ КР № 670 (2013 г.).

Для решения задачи 4 «Результаты лечения МЛУ ТБ ПВР у больных лёгочным ТБ» было проведено комплексное обследование 644 больных ТБ с МЛУ, получавших лечение ПВР в условиях стационара в период с 2005 по 2010 годы. Лечение проводилось в НЦФ, РРЦ «Жети-Огуз» и в колонии № 27 ГСИН

КР. После выписки пациенты продолжали лечение в стационаре или амбулаторно. Дизайн исследования – случай-контроль. Схема лечения была стандартной – 6 препаратов (6CmOfPtCsPas(E)Z) в интенсивной фазе, затем, после отмены инъекционного препарата через 6-8 месяцев – OfPtCsPas(E)Z. Курс лечения составлял 18–24 мес.

Для решения поставленной задачи проанализированы сроки прекращения бактериовыделения и заживления каверн, сроки исчезновения респираторного и интоксикационного синдромов, нормализации лабораторных показателей, определены исходы лечения у больных ТБ с МЛУ.

Для мониторинга НПР на ПТП до лечения, затем ежемесячно в интенсивной фазе терапии проводили исследование функции печени и почек, калия в сыворотке крови и аудиометрию. ЭКГ и УЗИ внутренних органов проводили до начала лечения, далее по показаниям. НПР препаратов фиксировали в ТБ 01у. Исследование тиреотропного гормона выполняли через 6 месяцев лечения и затем повторяли каждые 3 месяца до окончания курса химиотерапии (Клиническое руководство по ЛУ ТБ, 2012, 2014 гг.). Для мониторинга эффективности лечения использовали карту лечения МЛУ ТБ (ТБ 01у).

Для решения задачи № 5 причины ОЛ больных ТБ с МЛУ и других НИ изучены у 644 больных. Дизайн исследования: когортное ретроспективное.

При решении задачи № 6 дан анализ частоты и характера побочных реакций на ПТП у 345 больных МЛУ ТБ. Дизайн исследования – когортное ретроспективное.

Для решения задачи 7 была проведена оценка мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения у больных МЛУ ТБ – 1 активного раннего выявления, 2 лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации, 3 внедрения краткосрочных курсов лечения для больных, 4 мотивационных поддержек, 5 хирургического лечения при сохранении бактериовыделения и полостных образований в лёгких.

1. Проанализированы результаты внедрения современных ТЛЧ – Bactec MGIT 960, Hain-test, Xpert-MTB/Rif. Для решения задачи активного и раннего

выявления ТБ в условиях КР были использованы отчетные данные формы ТБ 09у республиканского центра информатики и эпидемиологии (РЦИ и Э) НЦФ за 11 лет (2005–2016 гг.). Проведено сравнение 3-х периодов в течение последних 11 лет в зависимости от использования различных методов определения МБТ и ЛЧ для изучения соотношения контингентов больных МЛУ ТБ. В 1-й период (с 2005 по 2008 год) в КР посев мокроты и ТЛЧ проводились только на твердой питательной среде LJ. Время диагностики – 2–3 месяца. Во 2 периоде (с 2009 по 2011 год) использовалась автоматизированная система Bactec MGIT 960 – посев на жидкие среды с короткой временной диагностикой (от 2-3 нед. до 1,5 мес.). 3-й (с 2012 по 2015 год) – период внедрения инновационных экспресс методов диагностики МЛУ ТБ/ с устойчивостью к рифампицину: Hain-test (со временем диагностики 1-2 дня) и Xpert-MTB/Rif (2 часа).

Использованы данные о 6 123 больных, получавших лечение в течение указанного времени, включающие информацию о регистрации больных МЛУ ТБ по контингентам (случаям ТБ, в соответствии с определениями ВОЗ, 2006, 2008) применяемым в КР: НС МЛУ ТБ; рецидив; лечение после перерыва (ЛПП); неудача во время первого курса лечения (1-я категория); неудача во время повторного лечения (2-я категория); другие.

Регистрация больных МЛУ ТБ в зависимости от ранее проведенного курса лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2014 г.): НС МЛУ ТБ; случай МЛУ ТБ, ранее леченный только ППР; случай МЛУ ТБ, ранее леченный препаратами I и II ряда.

2. Анализ разработанной лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов с МЛУ в течение всего курса терапии со сменой места пребывания, проводился в сравнении со стандартным 2-х этапным ведением «стационар-амбулатория». Программа рекомендована для лиц, склонных к отрыву от лечения – лица, ведущие асоциальный образ жизни, малообеспеченные, с недоступностью лечения в амбулаторных условиях, бывшие заключенные и т.д. Программа предусматривала лечение в 3-х

различных стационарах. Вначале больные получали терапию в условиях НЦФ до завершения интенсивной 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 могли находиться до конца курса лечения. Каждый этап лечения рассчитан на 6-8 месяцев. При двухэтапном стандартном лечении больные после выявления МЛУ были госпитализированы, затем при положительной клинико-рентгено-лабораторной динамике переводились на амбулаторный этап лечения.

Основную группу (ОГ) составили 111 больных, получавших ХТ по программе 3-х этапной долгосрочной госпитализации. В контрольную группу (КГ) вошли 104 больных, получавших стандартное лечение в 2 этапа. Сравниваемые группы по полу, возрасту и клинической структуре МЛУ ТБ не различались, $p < 0,05$. По социальному статусу больные ОГ были сложными – 100,0 % не работающие: из них социально-адаптированных (пенсионеры, студенты, инвалиды по ТБ и общему заболеванию) было 42 (37,8 %), тогда как дезадаптированных – 69 (62,2 %). В КГ 35 больных (33,6 %) были работающими, 48 (46,2 %) – социально-адаптированными и 21 (20,2 %) – социально-дезадаптированными.

3. Для решения задачи по анализу эффективности краткосрочных курсов проведен анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ, получавших различные курсы лечения. Дизайн исследования: случай – контроль. В основную группу (ОГ) вошли 63 больных, получавших краткосрочный курс химиотерапии (4-5CmMfxPtCfzHEZ/5-7MfxPtCfzEZ), а в контрольную (КГ) – 63 больных, получавших стандартный курс лечения (8CmLfxPtCsE(Pas)Z/12-16LfxPtCsE(Pas)Z).

4. В КР с 2014 года оказывается мотивационная помощь больным МЛУ ТБ при финансовой поддержке Глобального фонда Программы развития Организации Объединенных Наций, однако анализа результативности этой

деятельности не проводилось. Впервые проведён анализ эффективности данного вида помощи в лечении больных МЛУ ТБ на протяжении всего курса лечения в Чуйской области за период 2014–2015 гг. – основная группа (ОГ). Мотивационная поддержка оказывалась в виде ежемесячных денежных выплат для больных, получавших лечение амбулаторно (возмещение транспортных расходов до медицинского учреждения и обратно), выдача продуктовых, гигиенических пакетов под контролем фтизиатрической службы и Глобального фонда. Контрольную группу (КГ) составили пациенты, лечение которым проводилось в 2012–2013 гг., когда финансово-материальная поддержка не проводилась.

Сравниваемые группы по полу, возрасту, трудовой занятости, социальному статусу, клинической структуре МЛУ ТБ были сопоставимы ($p > 0,05$). В ОГ было 32 (15,2 %) работающих больных 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.

5. Для улучшения результатов ХТ из 644 пациентов МЛУ ТБ 104 (16,2 %) больным с сохраняющимися деструктивными изменениями в лёгких и бактериовыделением было проведено хирургическое лечение, из них 16 (15,4 %) с впервые выявленным ТБ и 88 (84,6 %) – с повторным. Каждый третий пациент – 34 (32,7 %) – ранее получал лечение ПВР. Средний возраст составлял $29,2 \pm 9,5$ лет, мужчин было 54 (51,9 %). Все операции были плановыми.

Статистический анализ полученных результатов. Для оценки факторов риска составляли таблицы сопряженности, для выяснения статистической значимости использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. В том случае, если в одной ячейке ожидаемое явление имело значение от 5 до 9, использовали поправку Йейтса, если меньше 5 – точный тест Фишера (ТТФ). Определяли отношение шансов (ОШ), факторы риска (ОР) и

доверительный интервал (ДИ). Рассчитаны 95 % ДИ с использованием биномиального метода Вильсона для оптимальной оценки ДИ для частот. Тест Манна-Уитни проводили для сравнения среднего времени между получением результатов устойчивости Xpert и начала лечения ЛУ ТБ в 2013 и 2014 году. Графики и статистические анализы были выполнены в программном обеспечении STATA, версия 14.0, MS Excel 2010 и SPSS-16.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что несмотря на снижение показателей заболеваемости, распространенности, смертности от ТБ среди населения, в 2016–2017 гг. в КР сохраняется неблагоприятная 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 ТБ, которым была проведена диагностика с помощью ТЛЧ, обнаруживается МЛУ. Изоляты 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 лечеными – 17,8–13,3 %. Тогда как изоляты с МЛУ обнаруживаются реже среди больных с впервые выявленным ТБ – в 21,5–22,4 % случаев, по сравнению с рецидивами – 45,7–46,7 % и ранее лечеными больными – 51,7–52,5 %, ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ частот штаммов МБТ с разными видами ЛУ среди различных контингентов больных ТБ легких в КР за 2016-2017 гг. показал, что ситуация по МЛУ ТБ в КР за 2 года не изменилась, продолжает оставаться высокой – 30–31,6 %, не имея тенденции к снижению в сравнении с 2011–2015 гг. (39,3–28,5 %).

Результаты внедрения экспресс-метода выявления ТБ Xpert-MTB/Rif. Полученные данные ($n = 2\,330$) показали, что совпадение результатов исследования тестов, использующихся в КР для обнаружения МБТ, высокое: чувствительность MGIT/Xpert-MTB/Rif – 92,2 % и LJ/Xpert-MTB/Rif – 93,4 %, специфичность – 90,0 % и 90,8 % соответственно, Xpert-MTB/Rif и LPA

продemonстрировали высокое совпадение обнаружения МБТ – 93,9 % случаев ($p < 0,001$).

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, а также Xpert-MTB/Rif и MGIT продемонстрировали высокую чувствительность (91,4 % и 90,1 % соответственно) и специфичность по устойчивости к рифампицину (90,9 % и 89,3 % соответственно).

Достоинством автоматизированного экспресс-метода Xpert/Rif является быстрота получения результата исследования – 2 часа, при этом его результаты почти полностью совпадают ($p > 0,05$) с уже апробированными результатами других долгосрочных (28–42 дней) фенотипических методов.

Полученные данные показывают, что метод Xpert/Rif дает полное основание начинать лечение незамедлительно после получения положительного результата. Сроки начала терапии имеют тенденцию к сокращению – 8 дней – в 2015 году, 6 дней – в 2016 году, 4 дня – в 2017 году; $p < 0,001$.

Клинические особенности ТБ легких с МЛУ в КР. Установлено, что МЛУ ТБ чаще встречается у молодых людей в возрасте 18–29 лет (ОШ = 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,7) по сравнению с людьми старше 50 лет, у которых чаще регистрируется ЛЧ ТБ (ОШ = 4,9; 95 % ДИ 2,9–8,3). У больных с МЛУ ТБ чаще диагностируется распространённый фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ОШ = 3,1; 95 % ДИ 1,8–5,1), а у пациентов с ЛЧ – инфильтративный.

Клинические проявления в виде интоксикационного и респираторного синдромов чаще наблюдаются у больных с МЛУ ТБ, отмечается осложненное течение, особенно в виде легочно-сердечной недостаточности (ОШ = 9,1; 95 % ДИ 5,7–14,5) и кровохарканья/кровотечения (ОШ = 6,4; 95 % 3,7–11,0), тогда как у больных с ЛЧ клинические проявления заболевания или отсутствуют, или слабо выражены.

По результатам микроскопии мокроты пациенты с МЛУ ТБ чаще являются умеренными бактериовыделителями, чем пациенты ТБ с ЛЧ (ОШ = 2,54; 95 % ДИ 1,39–4,63). Умеренное бактериовыделение чаще наблюдалось среди пациентов с инфильтративным туберкулезом с 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 туберкулез был распространенный – в пределах 1 или 2 долей лёгких ($p < 0,001$; ОШ = 3,07; 95 % ДИ 1,84–5,11), нередко двусторонний с наличием множественных фиброзных каверн ($p < 0,001$), чаще крупных и гигантских, с очагами отсева ($p < 0,001$), тогда как для больных КГ, характерна локализация процесса в пределах 1-2 сегментов с наличием несформированных каверн.

Результаты химиотерапии больных МЛУ ТБ по стандартной схеме, рекомендованной ВОЗ (задача № 4). Оценка эффективности лечения больных МЛУ ТБ по стандартной схеме, рекомендованной ВОЗ, показала, что в 91,5 % случаев к концу интенсивной фазы (6 мес.) лечения исчезали клинические симптомы интоксикации, в 89,7 % – респираторные, в 92,2 % ($16,3 \pm 14,4$) случаев нормализовались общелабораторные показатели – СОЭ, лейкоцитарная формула крови. К концу окончания курса ХТ (24 мес.) были достигнуты высокие показатели эффективности лечения как по критерию прекращения бактериовыделения – 83,6 %, так и по закрытию полостей распада – 75,6 %.

Однако, удельный вес успешно завершивших лечение среди больных МЛУ ТБ значимо выше у впервые заболевших – $65,9 \pm 9,3$ %, наименьший – у больных с ЛПП – $32,6 \pm 15,8$ %, χ^2 , ОШ = 3,47; 95 % ДИ – 2,8–4,3 (рисунок 2). У больных, ранее получавших лечение ПТП I ряда, этот показатель выше ($52,7 \pm 3,1$ %), чем у больных, получавших ПТП I ряда и ПТП II ряда, – ($44,6 \pm 3,6$ %), $p < 0,001$, ОШ = 1,8; 95 % ДИ 1,5–2,1. Эти данные дают основания полагать, что стандартная схема лечения больных МЛУ ТБ является недостаточно эффективной у разных групп пациентов, что делает

целесообразным поиск решений повышения эффективности лечения у разных контингентов больных.

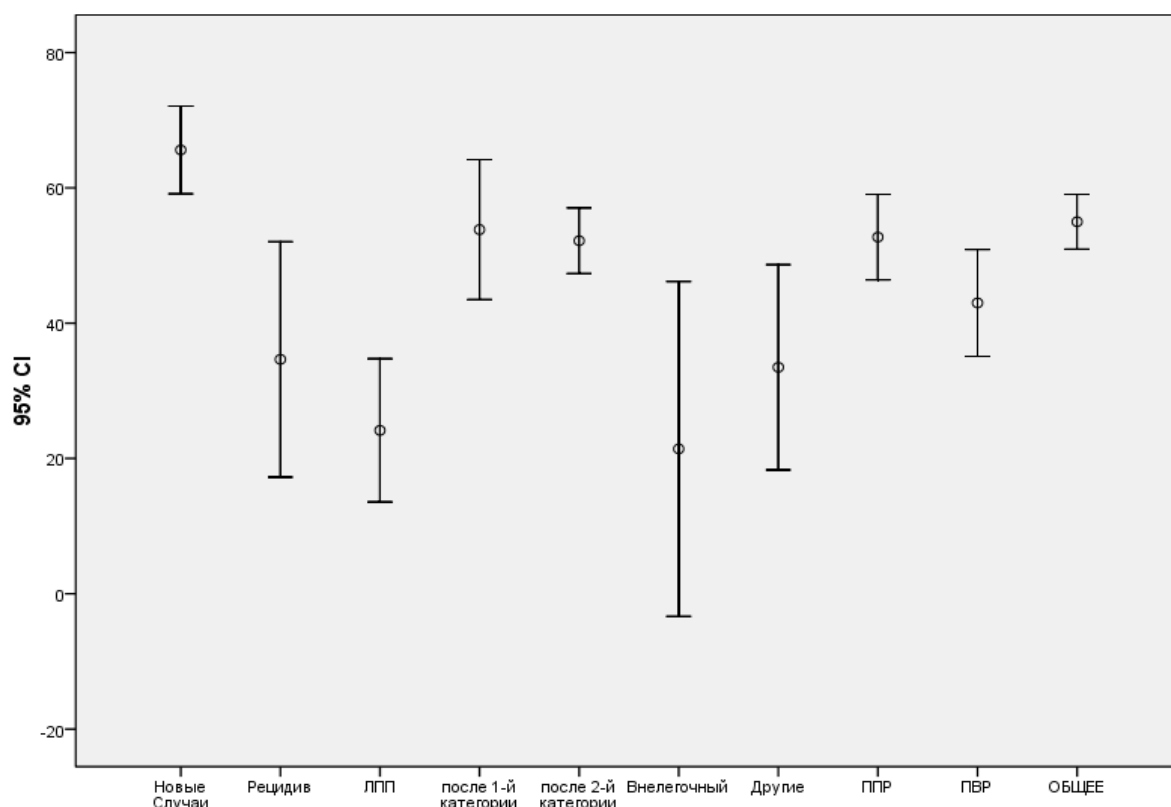


Рисунок 2 – Эффективность лечения различных контингентов больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в КР с 2005 по 2015 год, $M \pm m (\pm S)$

Причины отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов при лечении больных МЛУ ТБ (задача № 5). В процессе лечения из 644 больных МЛУ ТБ прервали лечение (ОЛ) 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.

Причинами «ОЛ» в целом являются: принадлежность их к социально-незащищенным и дезадаптированным слоям общества (ОР = 20,06; 95 % ДИ – 12,4–32,5), внутренняя и внешняя миграция (ОР = 11,5; 95 % ДИ 4,3–30,8), отсутствие динамики или отрицательная рентгенологическая динамика в процессе лечения ($p = 0,045$), а также факт лечения ТБ в прошлом (ОР = 6,7; 95 % ДИ 2,2–20,4). Исследования показали, что причинами «НИ» являлись – возраст 30–39 лет (ОР = 7,7; 95 % ДИ 3,0–19,6), социальная

уязвимость (ОР = 13,4; 95 % ДИ 0,3–33,8) и дезадаптация пациентов (особенно заключенные и безработные, распространенность и характер процесса в легких – инфильтративный (ОР = 26,7; 95 % ДИ 9,9–72,4) и фиброзно-кавернозный (ОР = 8,1; 95 % ДИ 2,9–22,1), многократные перерывы в лечении из-за низкой приверженности больных к лечению (ОР = 36,4; 95 % ДИ 14,1–93,9). Факторами риска исхода «умер» – распространённый фиброзно-кавернозный туберкулез – «разрушенные лёгкие» (ОР = 3,4; 95 % ДИ 1,4–8,2), лечение ПВР в прошлом (ОР = 3,4; 95 % ДИ 1,6–7,4), СЗ (ОР = 3,9; 95 % ДИ 1,9–8,3).

Частота и характер нежелательных реакций на ПТП у больных МЛУ ТБ (задача № 6). НПР на ПТП у больных МЛУ ТБ при проведении стандартной терапии отмечались в 53,6 % случаев ($n = 345$ из 644 больных), чаще (73,6 %) на 1-м месяце лечения (ОШ = 5,37; 95 % ДИ 3,36–8,58), к концу 12-месячного срока лечения – у 6,4 % больных, на втором году терапии – лишь у 1,4 %. Наиболее часто встречались среднетяжелые НПР (43,7 %, ОШ = 1,58; 95 % ДИ 1,16–2,15) и диспепсические расстройства на всех сроках лечения ($p < 0,05$). Снижение эффективности лечения (до 31,4 %) и увеличение доли НИ лечения таких, как «ОЛ» (до 31,9 %), «НИ» (18,9 %), «умер» (до 17,7 %) ассоциируются с наличием у больных МЛУ ТБ таких факторов риска, как СЗ (ОР = 1,92; 95 % ДИ 1,52–2,43) и переносимость ПТП. Установлено, что по мере нарастания числа плохо переносимых ПТП снижается показатель «излечен» с 62,8 % до 44,7 %, при наличии СЗ – до 31,4 %, а при развитии у больных с СЗ неустраняемых НПР до 25,0 %.

Комплекс мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения и снижение частоты «отрывов от лечения», неблагоприятных и летальных исходов больных МЛУ ТБ (задача № 7). Для снижения частоты отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов лечения и повышения эффективности лечения у больных МЛУ ТБ проанализированы результаты следующих мероприятий, программ (рисунок 3):

Всего больных МЛУ ТБ, n=6612, из них:

активное раннее выявление (ТЛЧ, экспресс методы диагностики),
n=6123 с 2005 по 2015 годы

лечебно-реабилитационная программа 3-х этапной долгосрочной
госпитализации (для лиц, склонных к отрывам от лечения, n=111

внедрение краткосрочных курсов лечения для больных МЛУ ТБ с
ограниченными поражениями легких и отсутствием эпизода лечения
ПВР, n=63

оказание мотивационной поддержки всем больным МЛУ ТБ, n=211

хирургическое лечение при наличии бактериовыделения и полостей
деструкции, n=104

Рисунок 3 – Комплекс мероприятий, направленных на снижение отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов, повышающий эффективность лечения больных МЛУ ТБ

Результаты внедрения современных тестов диагностики МЛУ ТБ за период с 2005 по 2015 год (рисунок 4). Проведено сравнение 3-х периодов в течение последних 11 лет в зависимости от использования методов определения возбудителя ТБ и его чувствительности к ПТП для изучения соотношения контингентов больных МЛУ ТБ.

Среди больных МЛУ ТБ 29,0 % составляют НС, а случаи «НИ по 2-й категории» и случаи МЛУ ТБ «НИ по 1-й категории» лечения встречаются одинаково часто, составляя 20,2 % и 21,3 % от общего их количества. В течение последних 11 лет количество случаев МЛУ ТБ «новые случаи (НС)», «Рецидив – Р» ($p = 0,022$; χ^2 с поправкой Йейтса, ОШ = 3,08; 95 % 1,22–7,77), лечение после перерыва (ЛПП) и «другие – Др. » увеличилось, а случаев МЛУ ТБ «НИ

после 2-й категории» лечения, наоборот, уменьшилось ($p = 0,001$, ОШ = 14,74; 95 % ДИ 6,44–33,73). Внедрение инновационных методов лабораторной диагностики ЛУ ТБ увеличило выявление МЛУ ТБ во 2-м периоде в 3 раза (1478 против 485 МЛУ ТБ), а в 3-м периоде в 7 раз, по сравнению с 1-м периодом (3 385 случаев МЛУ ТБ 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 оказать отрицательное влияние на достижение целевых показателей в борьбе с туберкулезом.

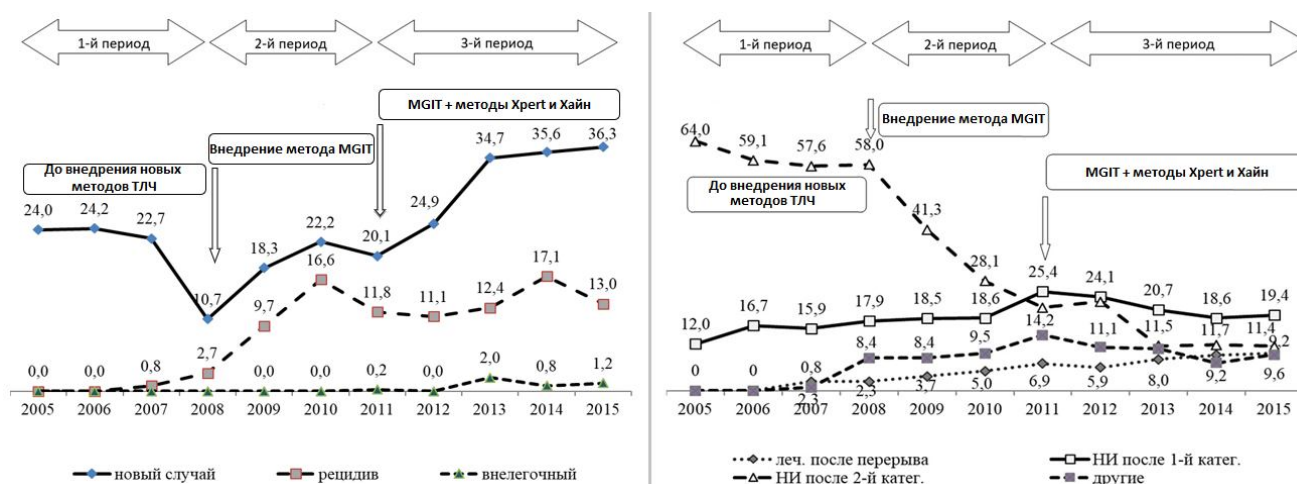


Рисунок 4 – Соотношение контингентов больных МЛУ ТБ в 2005–2015 гг., %

Данные анализа 11 лет показали, что в стране все еще сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по ТБ с МЛУ, свидетельствующая о большом резервуаре МБТ с МЛУ, для снижения которого потребуется комплекс мероприятий, программ.

Анализ эффективности лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации социально-уязвимых больных МЛУ ТБ. Проведён анализ эффективности применения лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации больных МЛУ ТБ из социально-уязвимых слоев населения. Результаты представлены в таблице 1. Установлено, что успех лечения в группе

больных, пролеченных по программе 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, ОШ = 2,68; 95 % ДИ 1,52–4,72). Выявлено, что больных, умерших от ТБ, при 3-х этапном ведении было меньше (4,5 %), чем при 2-х этапном – (13,5 %) ($p = 0,039$, χ^2 с поправкой Йейтса, ОШ = 3,39; 95 % ДИ 1,14–9,51). Сравнение доли прервавших лечение показало, что при 3-х этапной госпитализации больные реже прекращают лечение (18,0 %), также реже регистрировались «НИ» – 5,4 %, чем при ведении «стационар-амбулатория» – 26,9 % и 10,6 % соответственно, $p = 0,163$ и $p = 0,25$.

Таблица 1 – Эффективность лечебно-реабилитационной 3-х этапной госпитализации пациентов МЛУ ТБ 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	0,25**
Умер	5	4,5	14	13,5	0,039***
Примечание: *– расчет значений p проводился методом χ^2 , **– с поправкой Йейтса, ***– ТТФ, НИ – неблагоприятный исход					

Анализ эффективности краткосрочных курсов лечения у больных МЛУ ТБ при ограниченном поражении легких (таблица 2). Проведенные исследования показали достоинства краткосрочных курсов (9-12 мес.) перед стандартным курсом (24 мес.). 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).

Таблица 2 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ при краткосрочных и стандартных курсах

Исходы лечения	Курсы лечения больных МЛУ ТБ				р
	стандартные, n = 63		краткосрочные, n = 63		
	абс.	%	абс.	%	
Успех лечения	43	68,2	50	79,4	0,157*
Отрыв от лечения	17	27,0	8	12,7	0,043**
НИ	3	4,8	5	7,9	>0,05***
Примечание: *– расчет значений р проводился методом χ^2 ; **– с поправкой Йейтса; ***– ТТФ; НИ – неблагоприятный исход					

Анализ эффективности мотивационной поддержки при ведении больных МЛУ ТБ (таблица 3). Установлено, что мотивационная помощь повышает приверженность работающих больных, в результате успешность лечения 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). У социально-уязвимых больных, несмотря на оказываемую финансовую поддержку, положительных результатов в лечении не отмечено.

Таблица 3 – Результаты лечения отдельных групп больных МЛУ ТБ – работающие и социально-уязвимые, при оказании (ОГ) и отсутствии (КГ) 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	

Продолжение таблицы 1

Группы	Исходы лечения							
	излечен		отрыв от лечения		неблагоприятный исход		умер	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	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. НИ – неблагоприятные исходы; *расчет значений р проводился по χ^2								

Хирургическое лечение у больных МЛУ ТБ (таблица 4). Обоснование необходимости использования хирургических методов при сохранении полостных образований в легких и бактериовыделения у больных с МЛУ ТБ было следующей программой повышения эффективности лечения.

Таблица 4 – Результаты хирургического лечения у больных МЛУ ТБ

Исходы лечения	Виды операций								Без операции n=540	
	резекции, n=34		торакопласти ка, 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*			
Прогрессир ование 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 p проводился методом χ^2 , **- ТТФ										

Установлено, что в результате хирургического лечения у больных МЛУ ТБ доля излеченных выше (73,1 %), чем у больных без оперативного лечения (51,1 %; $p < 0,001$). Выявлено, что при резекционных операциях получены более высокие результаты лечения (успех лечения – 88,2 %; $p < 0,05$), чем при комбинированных (57,1 %). Между результативностью резекционных (88,2 %) и торакопластических (67,9 %) операций различия не выявлены ($p > 0,05$). Сравнение исхода лечения «ОЛ» показало, что при хирургических вмешательствах этот показатель ниже (11,5 %), чем у больных без операции (27,6 %) ($p < 0,001$; 95 % ДИ 1,55–5,49). Исходы «прогрессирование ТБ» и «умер» не зависели от проводимой операции ($p > 0,05$). Доля послеоперационных осложнений низкая – у 2 пациентов (3,8 %).

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 экспресс метода 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-рентгено-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 по данным 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 ($p = 0,000$, ОР = 13,39, 95 % ДИ 0,31–33,79; ОР = 7,72, 95 % ДИ 3,04–19,65), социальная дезадаптация пациентов ($p = 0,000$, ОР = 20,06, 95 % ДИ – 12,36–32,55), внутренняя и внешняя миграция ($p = 0,000$, ОР = 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 ($p = 0,000$, ОР = 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 ($p = 0,005$, ОР = 3,40 и 95 % ДИ 1,41–8,19), лечением препаратами второго ряда в прошлом ($p = 0,001$, ОР = 3,41 и 95 % ДИ 1,57–7,42), коморбидностью пациентов ($p = 0,001$, ОР = 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 % (ОШ = 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 %) (ОШ = 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 (ОР = 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 неустраняемых 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 туберкулеза в прошлом, распространенность 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;
- краткосрочных курсов 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цитокиновый баланс в процессе химиотерапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью / М. И. Китаев [и др.; в том числе **А. А. Токтогонова**] // **Вестник Кыргызско-Российского славянского университета**. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 101–103.

2. Risk factors for loss to follow-up among DR-TB patients on second-line treatment in

Kyrgyzstan [text] / A. Estebesova [et all.; **A. Toktogonova**] // **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. . – 2015. – Vol. 19. – N 12. – P. S212. PC-829-04.

3. **Токтогонова, А. А.** Причины отрывов от лечения больных МЛУ-ТБ в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2016. – Том 94. – № 12. – С. 37–42.

4. Results implementing Xpert-MTB/Rif in Kyrgyz Republic / M. Joncevska [et all.; **A. Toktogonova**] // **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. . – 2017. – 21 (3). – P. 333–337.

5. Сравнительная оценка методов диагностики туберкулеза / Т. М. Ким [и др.; в том числе **А. А. Токтогонова**] // **Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения**. – 2017. – № 3. – С. 21–24.

6. **Токтогонова, А. А.** Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / **А. А. Токтогонова** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2017. – № 10. – С. 63–69.

7. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / **А. А. Токтогонова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Том 96, № 5. – С. 36–41.

8. Частота штаммов *M. tuberculosis* с разной степенью лекарственной устойчивости среди контингентов больных легочным туберкулезом в Кыргызской Республике в 2016 году / **А. А. Токтогонова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – Москва. – 2018. – № 9. – С. 31–37.

9. **Токтогонова, А. А.** Долгосрочная госпитализация больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / **А. А. Токтогонова**, Н. К. Курманова // **Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения**. – Душанбе. – 2018. – № 3. – С. 80–84.

10. **Токтогонова, А. А.** Сравнительный анализ штаммов МТБ с разными видами лекарственной устойчивости при туберкулезе легких в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова**, А. А. Асамбаев // **Вестник Авиценны**. – 2018. – Том 20. – № 2-3. – С. 293–299.

11. **Авт. свидетельство №1 265** Гос. агентства интеллектуальной собственности при правительстве КР. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / **А. А. Токтогонова**, А. Ш. Алишеров, Е. В. Жданова, С. В. Федорова. – № 1 265; заявл. 26.05.2009; опубл. 29.07.2009.

12. **Авт. свидетельство № 1 326** Гос. агентства интеллектуальной собственности при Правительстве КР. Способ ведения больных с множественным лекарственно-

устойчивым туберкулезом / А. Ш. Алишеров, **А. А. Токтогонова**, Е. В. Жданова, С. В. Федорова. – № 1 326; заявл. 26.07.2009; опубл. 12.08.2009.

13. Алишеров, А. Ш. Причины развития рецидивов туберкулеза легких после применения краткосрочных курсов химиотерапии / А. Ш. Алишеров, К. А. Токторгазиева, **А. А. Токтогонова** // Фтизиопульмонология. – С. 103–105.

14. Алишеров, А. Ш. Возможность прогнозирования лекарственной устойчивости туберкулеза в Кыргызской Республике в 2009 по 2013 г. / А. Ш. Алишеров, **А. А. Токтогонова**, М. Бердников // ЦАМЖ. – 2008. – Т. XI, № 4. – С. 275–280.

15. **Токтогонова А.А.** Современное состояние проблемы туберкулеза в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // ЦАМЖ. – 2008. – Т. XI, № 4. – С. 301–304.

16. **Токтогонова, А. А.** Хронический туберкулез в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // ЦАМЖ. – 2008. – Т. XI, № 4. – С. 304–307.

17. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / **А. А. Токтогонова** [и др.] // Медицина Кыргызстана. – 2009. – № 3. – С. 33–38.

18. **Токтогонова, А. А.** Оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной-устойчивостью / **А. А. Токтогонова** // Здравоохранение Кыргызстана. – 2010. – № 4. – С. 39–43.

19. **Токтогонова, А. А.** Частота проявлений и характеристика побочных реакций препаратов второго ряда у больных множественной лекарственной-устойчивостью / **А. А. Токтогонова**, Е. В. Жданова // Мед. кадры XXI века. – 2011. – № 1. – С. 64–67.

20. **Токтогонова, А. А.** Информация по множественному лекарственно-устойчивому туберкулезу в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова**, А. Ш. Алишеров, Э. Эсентаева // Мед. кадры XXI века. – 2011. – № 1. – С. 60–64.

21. Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью по программе DOTS PLUS / **А. А. Токтогонова** [и др.] // Мед. кадры XXI века. – 2011. – № 1. – С. 107–110.

22. **Токтогонова, А. А.** Случаи МЛУ ТБ в Кыргызской Республике на период 2005-2011 гг. / **А. А. Токтогонова** // Интернет-журнал ВАК КР. – 2012. – № 2. – 1 с.

23. **Токтогонова, А. А.** Лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду: любая резистентность и монорезистентность к препарату / **А. А. Токтогонова** // Интернет-журнал ВАК КР. – 2012. – № 2. – 1 с.

24. **Токтогонова, А. А.** Множественный лекарственно-устойчивый туберкулез в Кыргызской Республике в период 2001-2011 гг. / **А. А. Токтогонова** // Медицина Кыргызстана. – 2012. – № 5. – С. 62–65.

25. **Токтогонова, А. А.** Лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину: любая

резистентность и монорезистентность / **А. А. Токтогонова** // Медицина Кыргызстана. – 2012. – № 5. – С. 65–68.

26. **Токтогонова, А. А.** Монорезистентность возбудителя туберкулеза к препаратам первого ряда в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // Известия ВУЗов (Кыргызстан). – 2012. – № 3. – С. 79–81.

27. **Токтогонова, А. А.** Лекарственная устойчивость МБТ к этамбутолу: любая резистентность и монорезистентность / **А. А. Токтогонова** // Известия ВУЗов (Кыргызстан). – 2012. – № 3. – С. 88–89.

28. **Токтогонова, А. А.** Лекарственная устойчивость МБТ к стрептомицину: любая резистентность и монорезистентность / **А. А. Токтогонова** // Наука и новые технологии. – 2012. – № 3. – С. 109–111.

29. **Токтогонова, А. А.** Динамика уровня различных видов МЛУ возбудителя туберкулеза в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // Наука и новые технологии. – 2012. – № 3. – С. 102–106.

30. **Токтогонова, А. А.** Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза к препаратам первого ряда в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // Здравоохранение Кыргызстана. – 2012. – № 1. – С. 42–45.

31. **Токтогонова, А. А.** Эффективность лечения больных МЛУ ТБ при различных видах резистентности / **А. А. Токтогонова** // Здравоохранение Кыргызстана. – 2012. – № 1. – С. 45–47.

32. **Токтогонова, А. А.** Летальные исходы у больных МЛУ-ТБ по результатам лечения / **А. А. Токтогонова** // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2013. – Выпуск 16 (№ 1-4). – С. 85–90.

33. **Токтогонова, А. А.** Характеристика тестов лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2013. – Выпуск 16 (№ 1-4). – С. 99–104.

34. **Токтогонова, А. А.** Характеристика лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова, Б. Б. Мырзалиев** // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2013. – № 1 (22). – С. 29–31.

35. **Токтогонова, А. А.** Распространенность МЛУ ТБ случаев в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова, Б. Б. Мырзалиев** // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2013. – № 1 (22). – С. 32–34.

36. **Токтогонова, А. А.** Характеристика МЛУ ТБ случаев в Кыргызской республике за 11 лет / **А. А. Токтогонова** // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. – 2017. – № 5 (39). – С. 11–16.

37. **Токтогонова, А. А.** Характеристика лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова**, Т. Чубаков // *Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал*. – 2017. – № 5 (39). – С. 8–11.
38. Характеристика лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза в 2016 году / **А. А. Токтогонова** [и др.] // *Межд. журнал фундаментальных и прикладных исследований*. – 2017. – № 8-1. – С. 73–77
39. Муканбаев, К. М. Туберкулез мочеполовой системы в сочетании с другими локализациями / К. М. Муканбаев, **А. А. Токтогонова**, О. А. Чонорова // *Межд. журнал фундаментальных и прикладных исследований*. – Москва. – 2017. – № 9. – С. 69–73
40. Калмамбетова, Г. Сравнительный анализ тестов лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза с XPERT-MTB/RIF / Г. Калмамбетова, **А. А. Токтогонова**, Ч. Такиева // *Наука и новые технологии*. – 2017. – № 8. – С. 40–44.
41. **Токтогонова, А. А.** Характеристика МЛУ ТБ случаев в зависимости от ранее принятого лечения на период 2005-2015 годы в Кыргызской Республике / **А. А. Токтогонова** // *Наука и новые технологии*. – 2017. – № 8. – С. 37–40.
42. Мотивационная поддержка при ведении случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / **А. А. Токтогонова** [и др.] // *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева*. – Бишкек, 2018. – № 5. – С. 80–84.
43. Динамика уровня МЛУ ТБ возбудителя ТБ в Кыргызской республике: различные их виды / **А. А. Токтогонова** [и др.] // *Здравоохранение Кыргызстана*. – 2017. – № 1. – С. 45–51.
44. Тилекеева, У. М. Причины неэффективности химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких / У. М. Тилекеева, А. Ш. Алишеров, **А. А. Токтогонова** // *Межд. конференция, посвященная 75-летию проф. М. Т. Нанаевой : сб. научных трудов КГМА*. – Бишкек, 2002. – С. 158–162.
45. Лечение больных с резистентными формами туберкулеза легких препаратами второго ряда / А. Ш. Алишеров [и др.; в том числе **А. А. Токтогонова**] // *Межд. конгресс по проблемам аллергологии и пульмонологии в горных условиях*. – Жалал-Абад, 2002. – С. 22–24.
46. Хронические случаи туберкулеза в г. Бишкек / Е. А. Жданова [и др.; в том числе **А. А. Токтогонова**] // *Контроль над ТБ в странах ЦАР : научные труды и материалы Международной конференции*. – Чолпон-Ата, 2003. – С. 86–89.
47. **Токтогонова, А. А.** Лекарственная устойчивость у больных с рецидивом туберкулеза / **А. А. Токтогонова** // *Контроль над ТБ в странах ЦАР : научные труды и материалы Международной конференции*. – Чолпон-Ата, 2003. – С. 89–96.
48. Алишеров, А. Ш. Химиотерапия туберкулеза / А. Ш. Алишеров, У. М. Тилекеева

А. А. Токтогонова // Контроль над ТБ в странах ЦАР : научные труды и материалы Международной конференции. – Чолпон-Ата, 2003. – С. 172–176.

49. **Токтогонова, А. А.** Неблагоприятные исходы химиотерапии у больных МЛУ-ТБ по результатам лечения / **А. А. Токтогонова** // VI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – г.Ош, 2013. – С. 22–24.

50. **Токтогонова, А. А.** Отрывы от лечения у больных МЛУ ТБ при лечении препаратами второго ряда / **А. А. Токтогонова** / Материалы VI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Кыргызская Республика, г. Ош. – 2013. – С. 15–16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ТБ	– туберкулез
МЛУ ТБ	– туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
ЛУ	– лекарственно-устойчивый
ЛЧ	– лекарственно-чувствительный
ТЛЧ	– тест на лекарственную чувствительность МБТ
МБТ	– микобактерии туберкулеза
НС	– новые случаи (впервые выявленные)
РЛ	– ранее леченые
Р	– рецидив
НЦФ	– Национальный центр фтизиатрии
КР	– Кыргызская Республика
НТП	– национальная противотуберкулезная программа
LPA (Hain-test)	– молекулярно-генетический метод диагностики ТБ и ЛУ ТБ
Xpert-MTB/RIF	– молекулярно-генетический метод диагностики ТБ и ЛУ ТБ
MGIT	– ускоренный метод обнаружения МБТ на жидких средах
LJ	– метод обнаружения МБТ на плотной среде Левенштейна-Йенсена
ДИ	– доверительный интервал
ОР	– относительный риск
ОШ	– отношение шансов
ОЛ	– отрыв от лечения
ЛИ	– летальный исход
НИ	– неблагоприятный исход
ЛПП	– лечение после перерыва
ППР	– препараты первого ряда
ПВР	– препараты второго ряда
НПР	– нежелательные побочные реакции
ПТП	– противотуберкулезные препараты
СЗ	– сопутствующие заболевания
ХТ	– химиотерапия
Sm	– капреомицин
Cfz	– клофаземин
Cs	– циклосерин
Of	– офлоксацин
Mfx	– моксифлоксацин
Pas	– парааминосалициловая кислота
Pt	– протионамид
Z	– пиразинамид