

**ГОУ ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

УДК 616.24-002.5:614.2

*На правах рукописи*

**УКУМАТШОЕВА ЛАЪЛБЕГИМ ШОЗОДАЕВНА**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА РЕЦИДИВАМИ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И ОРГАНИЗАЦИЯ  
ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ПОМОЩИ  
В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

по специальностям 14.01.16 – Фтизиатрия и

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бобоходжаев О.И.**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент

**Муминзода Б.Г.**

Душанбе – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Перечень сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>6</b>
<b>Общая характеристика исследования.....</b>	<b>9</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ О РЕЦИДИВАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ (обзор литературы) .....</b>	<b>16</b>
1.1. О дефинициях реактиваций лёгочного процесса после перенесённого туберкулёза лёгких и методах их идентификации.....	16
1.2. Частота и причины реактивации лёгочного процесса после перенесённого туберкулёза лёгких.....	19
1.3. Зависимость развития рецидивов туберкулёза от коморбидных или мультиморбидных заболеваний.....	24
1.4. Течение рецидивов туберкулёзного процесса.....	26
1.5. Актуальность изучения данной проблемы для Республики Таджикистан и необходимость организации противорецидивной помощи.....	32
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>37</b>
2.1. Материал исследования.....	37
2.1. Методы исследования.....	41
<b>ГЛАВА 3. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ (РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНИХ НАБЛЮДЕНИЙ) .....</b>	<b>48</b>
3.1. Особенности течения туберкулёза лёгких в зависимости от бактериовыделений, устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам, формы заболевания, исхода химиотерапии и остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких	48
3.2. Ретроспективный анализ случаев рецидивов туберкулёза лёгких	57
3.3. Корреляционный анализ взаимосвязи причинных факторов в возникновении рецидивов туберкулёза лёгких.....	63

3.4. Особенности течения рецидивов у больных туберкулёзом лёгких	66
3.5. Динамика изменений регистрации случаев туберкулёза и частоты возникновения рецидивов заболевания в Республике Таджикистан за 2011-2020 годы (по анализу данных Национального ТБ регистра).....	75
<b>ГЛАВА 4. ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ.....</b>	<b>76</b>
<b>ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>97</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>124</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....</b>	<b>150</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>154</b>

## Перечень сокращений и условных обозначений

- АБП – антибактериальные препараты
- БОПТИ – большие остаточные посттуберкулёзные изменения
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГЦБТ – Городской центр борьбы с туберкулёзом
- ДОТС (DOTS) – краткосрочный курс химиотерапии под контролем
- ДТЛ – диссеминированный туберкулёз лёгких
- ККХТ – краткосрочный курс химиотерапии
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- М/П/МЛУ – моно-, поли- и множественная лекарственная устойчивость
- МБТ – микобактерия туберкулёза
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- МОПТИ – малые остаточные посттуберкулёзные изменения
- ОЛС – общая лечебная сеть
- ОПТИ – остаточные посттуберкулёзные изменения
- ПВР – препараты второго ряда
- ПМСП – первичная медико-санитарная помощь
- ПРЦ – противорецидивная терапия
- ПТП – противотуберкулёзные препараты
- РКТБ – Республиканская клиническая туберкулёзная больница
- РТ – Республика Таджикистан
- РЦБТ – Республиканский центр борьбы с туберкулёзом
- ТБ – туберкулёз
- ТБВГЛУ – туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
- ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулёз
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
- ХТ – химиотерапия
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Am - амикацин  
Cm - каприомицин  
Cs - циклосерин  
E - этамбутол  
H - изониазид  
Lfx - левофлоксацин  
Mfx - моксифлоксацин  
Pac – парааминосалициловая кислота  
Pto - протионамид  
R - рифампицин  
Z - пипразинамид

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году Республика Таджикистан была включена в число 18 стран Европейского региона, где отмечается особенно высокое бремя заболеваемости туберкулезом. Помимо этого, Таджикистан вошел в список 30 государств мира, наиболее пострадавших от распространения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, что подчеркивает серьезность проблемы и необходимость активных мер по борьбе с заболеванием [Dara M., 2016; WHO, 2022].

Несмотря на данные официальной статистики, свидетельствующие о некоторой стабильной тенденции к улучшению эпидемиологической ситуации по ТБ в Республике Таджикистан, отражающиеся в снижении уровня заболеваемости и смертности от ТБ в последние годы, эффективность борьбы с этим недугом всё ещё остаётся недостаточной [Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2019 году, 2020]. Так, если показатели заболеваемости и смертности от ТБ в 2019 г. составляли соответственно 56,5 и 2,2 на 100 тыс. населения, то в последующие годы отмечено значительное уменьшение указанных показателей: в 2020 г. соответственно – 40,5 и 1,4, в 2021 г. – 40,3 и 1,3, в 2022 г. - 39,7 и 1,0 случаев на 100 тыс. населения [Отчётные данные ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза», 2022]. Согласно актуальным данным Всемирной организации здравоохранения, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в Таджикистане в 2021 году характеризовалась следующими показателями: заболеваемость достигла 88 случаев на каждые 100 000 жителей, уровень смертность без учета ко-инфекции ТБ/ВИЧ составил 12 человек на 100 тыс. населения [WHO, 2022].

Указанные данные ВОЗ по заболеваемости и смертности от ТБ превышают таковые за 2020 год, которые составляли соответственно - 84 и 9,6, и за 2019 год соответственно - 83 и 7,9 на 100 тыс. населения. Резюмируя

вышеизложенное, можно заключить, что между данными официальной статистики и оценочными данными ВОЗ отмечается обратная пропорциональная связь: первые дают ежегодное снижение, а вторые – ежегодное повышение двух основных эпидемиологических показателей. Среди зарегистрированных новых случаев ТБ соотношение женщин и мужчин составляет 1 к 1,2. ТБ преимущественно затрагивает молодое поколение, которое составляет основу экономически активного населения. Анализ возрастной структуры заболевших показывает, что подавляющее большинство новых случаев ТБ - почти 63% - приходится на лиц в возрастном диапазоне от 15 до 44 лет. Таким образом, данные официальной статистики значительно отличаются от таковых оценочных данных ВОЗ, что свидетельствует о недооценке случаев ТБ в среднем более чем на 30%.

Согласно дефинициям ВОЗ, случаи реактивации туберкулёзного процесса должны регистрироваться как новые случаи ТБ [Definitions and reporting framework for tuberculosis, WHO, 2013]. В то же время, необходимо выделить группы риска по развитию рецидивов заболевания и организовать проведение среди них противорецидивных мероприятий.

В доступной нам литературе данные по частоте возникновения рецидива ТБ колеблются от 0,6 до 40% [Алексеев С.Н., Дробот Н.Н., 2019; Галкин В.Б., и др.; Исмаилов Ж.К., и др., 2017; Folkvardsen D.V., et al., 2020].

Анализ частоты и причин реактивации ТБ, сроков их возникновения после завершения химиотерапии, особенностей их течения в Таджикистане ранее не проводился. Результаты изучения этих факторов, выявление причин и поиск возможностей их устранения, позволили бы организовать противорецидивные мероприятия и предупредить развитие рецидива ТБ, уменьшить их случаи развития, и тем самым, улучшить эпидемиологическую ситуацию по ТБ в стране. В связи с чем научные исследования по изучению указанных вопросов являются актуальными.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Согласно данным официальной статистики по ТБ, более 30% оценочных случаев

заболевания не выявляются. Наряду с другими причинами недостаточного выявления случаев ТБ важно изучить частоту и причины развития реактивации туберкулёзного процесса, которые должны регистрироваться как новые случаи ТБ.

Существенно повлияла на эпидемиологическую ситуацию по ТБ пандемия COVID-19. Официальная статистика свидетельствует о заметном снижении ключевых эпидемиологических показателей по ТБ в период пандемии и после её завершения. Однако этот факт вызвал обсуждения среди специалистов и лиц, принимающих решения в области здравоохранения, поскольку существует предположение, что наблюдаемое снижение может быть связано не только с улучшением эпидемиологической ситуации по ТБ. Во время пандемии COVID-19 многие медицинские ресурсы были переориентированы на борьбу с коронавирусом, что могло привести к ухудшению доступности как профилактических, так и лечебно-диагностических услуг для пациентов с туберкулёзом. Это, в свою очередь, могло привести к снижению количества зарегистрированных случаев ТБ из-за недостаточности диагностики и отслеживания, а не из-за фактического снижения распространённости заболевания. Включение фторхинолонов (таких как, левофлоксацин и моксифлоксацин) в комплекс лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно в случаях ко-инфекции ТБ и COVID-19, или при гипердиагностике COVID-19 у пациентов с туберкулёзом, может вносить дополнительные сложности в клиническую картину. Фторхинолоны, эффективные в лечении бактериальных инфекций, могут временно уменьшать клинические проявления ТБ, что потенциально может привести к затруднениям в диагностике и последующей реактивации туберкулёзного процесса.

В Республике Таджикистан эти аспекты взаимодействия между коронавирусной инфекцией и туберкулёзом ещё не были тщательно изучены, что делает важным проведение специализированных исследований в этой области. Кроме того, в республике ещё не разработаны и не реализуются



специфические противорецидивные мероприятия, направленные на профилактику рецидива туберкулёза после лечения, особенно в контексте влияния пандемии COVID-19.

Таким образом, возникает необходимость в разработке и внедрении эффективных стратегий для лечения и профилактики ТБ, учитывающих возможность ко-инфекции с COVID-19 и специфику применения антибактериальной терапии в таких случаях. Это особенно важно для улучшения исходов лечения туберкулёза и предотвращения его рецидивов в условиях пандемии.

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.** Данное научное исследование проведено в рамках выполнения научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, выполняемой в период 2017-2021 гг. по теме «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан», номер гос. регистрации №0117 TJ 00805. Имеется также связь данного исследования с выполнением «Национальной программы защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы».

## **Общая характеристика исследования**

**Цель исследования.** Изучить частоту, сроки возникновения, причины и особенности течения реактивации туберкулёзного процесса в Республике Таджикистан и поиск путей совершенствования организации оказания противорецидивной помощи больным, перенесшим туберкулёз лёгких.

### **Задачи исследования.**

1. Провести изучение частоты и сроков развития реактивации ТБ лёгких за период 2011-2020 гг.
2. Провести изучение факторов риска возникновения реактивации ТБ лёгких и выделить группу риска по развитию рецидива среди перенесших ТБ лёгких, после эффективного окончания химиотерапии.
3. Провести изучение особенностей клинического течения рецидивов ТБ лёгких и результатов их лечения.
4. Усовершенствовать пути организации профилактики развития рецидивов ТБ лёгких, внедрив их в практику здравоохранения.

**Объектом исследования** стали 521 человек, перенесшие различные формы ТБ лёгких, из числа взрослого контингента больных, с эффективным исходом лечения («вылечен» или «лечение завершено»). Эти пациенты наблюдались нами в течение 10 лет (2011-2020 гг.). Из числа 521 наблюдаемого нами пациента, 93 (17,8%) человек выбыли в связи с переездом за пределы страны и 127 (24,4%) по разным другим причинам потеряны для наблюдения. На 1.01.2021 301 (57,8%) пациент, переболевшие ТБ лёгких, находились под нашим наблюдением более 10 лет, и эти больные стали объектом нашего исследования. Кроме того, объектом нашего исследования были данные Национального ТБ регистра за последние 10 лет.

**Предмет исследования.** Анализ частоты и сроков возникновения реактивации ТБ лёгких, а также анализ причин и изучение особенностей течения рецидивов ТБ лёгких в Республике Таджикистан. Данный анализ позволил нам разработать пути организации оказания противорецидивной помощи больным, перенесшим ТБ.

### **Научная новизна исследования**

1. Научно доказано, что рецидивы ТБ развиваются в 17,6% случаев, при этом ранние и поздние рецидивы заболевания возникают примерно в одинаковом количестве случаев.
2. Выявлено, что лица, включённые в группу риска по развитию рецидива ТБ лёгких имеют прямую корреляционную зависимость развития рецидивов ТБ от наличия больших посттуберкулёзных остаточных изменений в лёгких (ОПТБИ), первоначально перенесённого фиброзно-кавернозного ТБ лёгких, нарушений режимов первичной химиотерапии, чаще при наличии лекарственной устойчивости к ПТП и при сопутствующих заболеваниях, таких как ВИЧ-инфицированность, сахарный диабет, ХОБЛ.
3. Научно обосновано, что особенностями клинического течения рецидивов ТБ лёгких являются благоприятное течение их рецидивов в 11,3%, замедленное – 32,1% и прогрессирующее – 56,6% случаев.
4. Доказано, что эффективность лечения больных с рецидивами ТБ лёгких с сохранённой чувствительностью к ПТП составляет 88,2%, а при лекарственно устойчивых формах – в 69,4%.
5. Разработаны пути организации профилактики развития реактивации ТБ лёгких, которые внедрены в практику здравоохранения.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Разработаны и внедрены в практику здравоохранения специфические мероприятия по предотвращению развития рецидивов ТБ лёгких.
2. Разработаны и внедрены в практику здравоохранения отчётные формы по регистрации и отслеживанию причин развития рецидивов ТБ лёгких.
3. Пересмотрены диспансерные группы учёта лиц, перенесших ТБ, и сроки наблюдения в зависимости от ОПТБИ и сопутствующих заболеваний.

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

1. Частота развития рецидивов ТБ лёгких не имеет существенной зависимости от эпидемиологического фона ТБ в разных регионах

Таджикистана. Выявлены случаи неправильной регистрации рецидивов ТБ.

2. Ведущим фактором риска в развитии рецидивов ТБ лёгких, в особенности в ранние сроки после успешного лечения, является отсутствие проведения противорецидивных мероприятий, в особенности, в случаях, когда имело место как минимум три фактора: недостаточный контроль в период первичной химиотерапии и, как следствие, частые краткосрочные нарушения режимов лечения; недостаточное профилактическое обследование больных, особенно с большими ОПТБИ, и наличием сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение основного заболевания.

3. Клинически рецидивы ТБ протекают значительно тяжелее, у них чаще развивается ЛУ-ТБ и результаты их лечения значительно ниже, чем при первоначальном процессе.

4. Для организации профилактики развития реактивации ТБ необходимо проводить противорецидивную терапию в комплексе с другими профилактическими мероприятиями, такими как строгое соблюдение правил инфекционного контроля, поддержание иммунного статуса организма больного, перенесшего ТБ, и контроль за течением таких сопутствующих заболеваний, как ВИЧ-инфекция, ХОБЛ, сахарный диабет и коронавирусная инфекция.

**Степень достоверности результатов** диссертации подтверждается достаточным объёмом материалов исследования, многолетними наблюдениями, статистической обработкой результатов исследований и публикациями.

Выводы и рекомендации основаны на научном анализе данных о частоте ранних и поздних рецидивов заболевания, особенностях клинического течения рецидивов ТБ лёгких и факторов их риска.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертация соответствует двум паспортам ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальностям: **14.01.16 – Фтизиатрия**: пункт

1. Патогенез туберкулёза, изучение свойств возбудителя микобактерий

туберкулёза, взаимодействие возбудителя туберкулёза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулёза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; пункт 2. Клинические проявления туберкулёза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулёзе, туберкулёз с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулёза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолёгочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания и других заболеваний лёгких; пункт 3. Лечение туберкулёза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулёза и его последствий; пункт 4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулёза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулёзом, организация борьбы с туберкулёзом. Профилактика, противотуберкулёзная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулёза, лучевая диагностика, туберкулино-диагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулёза, эпидемиология туберкулёза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулёзной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулёзом человека и животных, новые формы противотуберкулёзных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчётности и обработки статистических данных; а также по специальности: **14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение:** пункт 2. Условия и образ жизни населения, его социально-гигиенические проблемы, оценка влияния условий и образа жизни на её продолжительность и показатели здоровья и населения, формирование здорового образа жизни; пункт 3. Комплексное воздействие социальных, экономических, биологических,

экологических и медицинских факторов на здоровье населения, разработка мер профилактики и путей снижения неблагоприятных эффектов; пункт 4. Состояние здоровья населения и тенденции его изменения, исследование демографических процессов, заболеваемости, физического развития, воздействия социальных, демографических факторов и факторов внешней среды на здоровье населения, его отдельных групп; пункт 5. Организация медицинской помощи населению, разработка новых организационных моделей и технологий профилактики, оказания медицинской помощи и реабилитации населения; оценка качества внебольничной и стационарной медицинской помощи. Обоснование путей развития и реформирования системы здравоохранения, организация специализированной медицинской помощи; пункт 8. Исследование закономерностей развития системы профилактики, разработка методологии оценки эффективности профилактических программ.

**Личный вклад соискателя учёной степени в исследования.** Автором лично проведён анализ и сравнение частоты, сроков и основных причин рецидивов туберкулёза лёгких в разных регионах Таджикистана. Это исследование, охватывающее более десяти лет, было направлено на изучение характеристик и особенностей повторных случаев заболевания. В рамках исследования автором был проведён сбор материала и его статистическая обработка. Весь основной объём работы был выполнен самостоятельно и содержит ряд новшеств, которые свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в науку. Написание всех глав диссертации, формулировка цели и задач, положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций выполнены лично диссертантом.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Основные результаты диссертации доложены на: конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2017); научно-практических конференциях Республиканского центра по защите населения от ТБ (Душанбе 2015, 2017); доложены и обсуждены на научно-практической

конференции (69-й годичной) с международным участием, посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021 гг.)», на Юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (25.11.2022), на кафедральном совещании кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (ноябрь, 2023 года), на заседании проблемной межкафедральной комиссии по внутренним болезням с участием специалистов по общественному здоровью и здравоохранению при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (декабрь, 2023).

По результатам проведённых научных исследований разработано в объёме 99 страниц, утверждено РИСО ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (протокол от 18 октября 2023г №2-5) методическое пособие «Специфические мероприятия по предотвращению развития рецидивов туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан».

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Президенте РТ.

**Структура и объём диссертации.** Материал диссертации изложен на 156 страницах компьютерного текста и включает разделы: введение, общая характеристика работы, обзор литературы, глава с изложением материала и методов исследования, 2 главы собственных результатов исследований, обзор результатов исследования, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования, список используемой литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает 217 литературных источников: из них 90 источника из стран ближнего и 127 источников из стран дальнего зарубежья.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ О РЕЦИДИВАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. О дефинициях реактиваций лёгочного процесса после перенесённого туберкулёза лёгких и методах их идентификации

Одним из важных программных показателей оценки ситуации по ТБ является повторная реактивация специфического процесса. Реактивация лёгочного процесса может быть вследствие обострения прежнего заболевания (рецидив). Понятие реинфицирование приемлемо при повторном контакте с больным ТБ и активации ТБ процесса [143, 162, 164, 169, 213, 218].

Рецидив и повторное заражение в равной степени влияют на развитие реактивации ТБ. Эпиднадзорное исследование, проведённое в Лондоне в 2015 г. выявило, что уровень повторного заражения был намного выше, чем рецидива [213], но противоположный результат был получен другим исследованием, проведённым в Пекине, которое показало, что при реактивации ТБ преобладают случаи рецидивов [180]. Основанием такой изменчивости может быть несколько причин. Обычно рецидив возникает раньше, чем повторное заражение [162]. Но следует также учитывать случаи повторного заражения, которые пропущены и не верифицированы [104, 164]. Более того, люди, инфицированные вирусом иммунодефицита (ВИЧ), имеют увеличенную вероятность перехода от состояния инфицирования к активной болезни и больше вероятности случаев повторного заражения.

Небольшие посттуберкулёзные остаточные изменения в лёгких и прекращение бактериовыделения по данным трехкратного исследования мокроты оценивается как эффективный исход химиотерапии [12, 26, 37, 57].

Лабораторный диагностический алгоритм рецидива ТБ, как и обычная диагностика ТБ основан на применении современных быстрых молекулярных методов [6]. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики ТБ доказана многими исследованиями и рекомендована ВОЗ в качестве первостепенного метода диагностики ТБ [7, 82,



125, 137].

Наиболее распространён метод выделения ДНК микобактерии ТБ для анализа с помощью диагностических наборов ХАЙН Genotype [33]. Методы секвенирования штаммов микобактерий ТБ являются менее доступными и дорогостоящими [104, 110, 127, 130]. Однако, они позволяют дать геномную и протеомную характеристику штаммов *Mycobacterium tuberculosis* разных кластеров [17, 126, 205].

При секвенировании генома микобактерии ТБ генетическое разнообразие случаев рецидива и повторного заражения может дифференцироваться. Однако, нельзя упускать из виду идентичные генотипы, вызванные реинфекцией. Таким образом, эндогенный рецидив болезни и экзогенное повторное инфицирование в равной степени способствуют развитию рецидива ТБ, в то время как случаи повторного заражения с большей вероятностью проявляются лекарственной устойчивостью [195].

Во время верификации ТБ как первичный процесс или при проведении дифференциальной диагностики этого процесса с реактивацией ТБ процесса важно знать статус инфицированности организма микобактерией ТБ [93, 122, 135]. В случае подтверждения наличия специфического туберкулёзного инфицирования, в учреждениях ПМСП как правило проводят химио-профилактическое лечение [95, 155, 160]. При ко-заболеваниях с ВИЧ-инфицированием, сахарным диабетом, ожирением, ХОБЛ, риск активации ТБ процесса значительно выше [75, 140, 154].

В эпидемиологическом плане важным фактом является раннее выявление ТБ лёгких независимо от того это первичный процесс или же реактивации туберкулёзного процесса. В эпидемиологическом плане важным фактом является также и максимальное выявление всех новых случаев. Так, является общеизвестным фактом разница в показателях заболеваемости ТБ в данных официальной статистики и оценочными, расчётными данными ВОЗ.

Таким образом, дефиниции реактиваций лёгочного процесса после перенесённого ТБ лёгких различают реинфекцию или повторное инфицирование

пациента, либо рецидив заболевания вследствие эндогенных факторов. В Республике Таджикистан идентификация этих двух состояний проводится в Национальной референс-лаборатории с помощью молекулярно-генетических методов посева мокроты в среде Левенштейна-Йенсена. В данном исследовании мы наблюдали за больными после эффективного исхода первичного лечения больных ТБ, у которых возникли повторные эпизоды заболевания.

## **1.2. Частота и причины реактивации лёгочного процесса после перенесённого туберкулёза лёгких**

В разных регионах мира регистрируются показатели рецидива ТБ, которые достигают уровня 10-15% [53, 54]. Частота рецидивов является одним из важных индикаторов оценки эффективности специализированной противотуберкулёзной помощи населению.

Некоторые авторы указывают на более низкую частоту рецидивов туберкулёза у пациентов, которые проходили лечение от активного туберкулёза 15-20 лет назад [45]. Этот факт объясняется большей эффективностью применяемой в тот период химиотерапии, особенно в контексте редкости устойчивости микобактерий туберкулёза к лекарственным препаратам в те годы. В то же время, другие исследователи отмечают, что средний период до развития рецидива туберкулёза составляет приблизительно три года после прекращения диспансерного наблюдения [67]. При этом, во многих странах в качестве профилактических мер проводятся противорецидивное лечение. Это подчёркивает важность долгосрочного медицинского наблюдения и поддерживающего лечения для предотвращения рецидива болезни [78, 93] .

Исследование Shao Y. с соавт. (2021) показало, что эндогенный рецидив и экзогенное повторное заражение в равной степени способствуют рецидиву ТБ, тогда как в случаях повторного заражения во вторичном эпизоде с большей вероятностью будет проявляться лекарственная устойчивость. Верификация различия между рецидивом и реинфекцией является очень необходимой для разработки более эффективной стратегии борьбы с туберкулёзом. Между тем,

приобретённая лекарственная устойчивость в рецидивирующих случаях также опасна, особенно в случае первого случая устойчивости к изониазиду [195].

Исследования, посвящённые изучению факторов риска развития рецидива туберкулёза [80] были проведены среди различных групп пациентов. Однако для получения более точных данных и понимания специфики этого процесса требуется дополнительное уточнение, в особенности при развитии множественной лекарственной устойчивости микобактерий ТБ (МЛУ-ТБ), с чем связана сложность подбора эффективного лечения из-за устойчивости бактерий к традиционным противотуберкулёзным препаратам. По данным одного исследования, частота возникновения рецидива после успешного лечения больных МЛУ-ТБ в первые три года наблюдения составляет в среднем 10% [13].

Возможна либо эндогенная реактивация, либо экзогенная инфекция, которые могут привести к новому эпизоду ТБ даже после полной эффективной химиотерапии. Сравнение изолятов из первого и второго эпизодов ТБ могут различать эти две разные причины реактивации. Считается, что если оба эпизода идентифицируют идентичные изоляты, то это рецидив, если же разные, то произошло повторное инфицирование ТБ. Хотя на практике в обоих случаях часто идентифицируют одни и те же штаммы микобактерии ТБ [130].

Доказано, что в странах с напряженной эпидемиологической ситуацией по ТБ, повторное заражение является основной причиной рецидива ТБ [104].

В одном исследовании проанализировано 1451 случая ТБ с положительным посевом, включая новые случаи и ранее леченные случаи, из которых у 30 пациентов был второй эпизод рецидива ТБ. Все наблюдаемые случаи лечились стандартными режимами 2HRZE/4HR, которые начинались с 2 месяцев ежедневного приёма изониазида (H), рифампицина (R), пиразинамида (Z) и этамбутола (E), затем следовал ежедневный приём изониазида (H) и рифампицина (R) в течение ещё 4 мес. Для 23 случаев ТБ средний интервал времени между первым и вторым эпизодами составил 24 месяца [115].

Преыдушие исследования показали, что больные рецидивирующим ТБ нуждаются в более длительном диагностическом периоде по сравнению с

новыми первичными случаями, что увеличивает возможность трансмиссии ТБ инфекции [180, 214]. При этом, плохое управление ходом первичного лечения обычно сопровождалось рецидивом ТБ [120, 176].

По данным одного исследования частота рецидивов ТБ увеличилась на 2%, несмотря на уменьшение общей заболеваемости [169].

Связь между факторами риска, такими как возраст, пол и кавитация на рентгенограмме грудной клетки, и рецидивы, вызывала споры в прошлых исследованиях [115, 172, 200].

Зависимость частоты развития рецидивов из-за неадекватного лечения или недостаточной функции иммунитета важна. Учитывая, что терапия под непосредственным наблюдением (DOT) была полностью внедрена в РТ много лет назад, более того оценка результатов лечения может оказаться не правильной. В настоящее время исследование мокроты принято считать одним из основных методов оценки результатов лечения ТБ. Однако большинство пациентов не может предоставить образцы мокроты в конце лечения. Таким образом, исход лечения в основном оценивается по результатам рентгенографии органов грудной клетки. Между тем, доказано, что положительное заключение об эффективности лечения по данным рентгенографии органов грудной клетки может не иметь взаимосвязи с элиминацией микобактерий [159, 173, 207]. Так что должна быть проведена надёжная оценка эффективности лечения, чтобы решить такую дилемму. Приобретённая лекарственная устойчивость при рецидиве ТБ должна беспокоить учёных, особенно в отношении того, что рецидив ТБ является фактором риска устойчивости к противотуберкулёзным препаратам [107]. В одном исследовании показано, что изониазид-резистентный ТБ (Нр-ТБ) развился в МЛУ-ТБ во втором эпизоде рецидивов. Между тем, неэффективность лечения и частота рецидивов НР-ТБ были значительно выше, чем у лекарственно-чувствительного ТБ [136].

Причина назначения противотуберкулёзных препаратов первого ряда при рецидивах должна быть обоснована тестированием на них. Однако, клиническая

симптоматика и рентгенологическое исследование показали эффективное лечение в соответствии с 6-месячным режимом лечения [217, 218].

Примечательно, что случаи повторного заражения имели больше случаев МЛУ-ТБ, чем случаи рецидивов. Поэтому дальнейшие вмешательства при повторном заражении должны быть сосредоточены на управлении пациентами с МЛУ и раннем выявлении чувствительных к лекарственным препаратам форм.

Korobitsin A. et al. провёл исследование среди трудящихся-мигрантов, которое выявило низкий уровень информированности о ТБ, а также знаний относительно путей передачи ТБ. Среди исследуемых больных ТБ респондентов, был доказан факт финансово зависимого недостаточного питания. Большинство трудящихся-мигрантов испытывали трудности с покупкой сезонной одежды, что также способствовало развитию ТБ. Длительное пребывание в миграции, тяжёлый труд, в основном в строительной отрасли, при наличии вышеуказанных факторов, также увеличивают предрасположенность инфицированного организма к развитию ТБ. Большинство мигрантов живут в условиях, где невозможно соблюдать санитарно-гигиенические нормы и правила. Плохо проветриваемые и не отапливаемые жилища увеличивают риск активации ТБ. Отсутствие социальных гарантий и пособий на случай болезни, а также отсутствие доступа к бесплатным услугам сводят на нет доступность трудящихся-мигрантов к профилактическим и лечебно-диагностическим мероприятиям [103, 106, 209]. Определенное влияние на доступность к медицинским услугам также оказывает плохое знание языка страны миграции, отсутствие информации куда обратиться, и, в ряде случаев, отсутствие регистрации в месте проживания. Уровень стигмы и дискриминации, стыд, смущение, страх потерять работу, если у мигранта выявят активный ТБ, также способствуют снижению доступности к медицинским услугам [165, 171, 175]. Одновременное воздействие указанных факторов в разы увеличивает и вероятность развития ТБ среди трудящихся-мигрантов, а также и реактивации лёгочного процесса после успешно пролеченного первичного специфического воспаления [151].

В медицинской практике посттуберкулёзные изменения в лёгких классифицируются на основе их размера и характера. Различают малые и большие изменения. Малые изменения включают в себя незначительный фиброз или наличие единичных кальцинатов. Эти изменения обычно меньше по размеру и менее значительны в терминах влияния на функцию лёгких. С другой стороны, большие посттуберкулёзные изменения характеризуются более выраженными и обширными нарушениями. Они могут включать множественные (более пяти) интенсивные и чётко очерченные очаги размером менее 1 см с фиброзами, единичные и множественные интенсивные, чётко очерченные очаги размером 1 см и более. Большие посттуберкулёзные изменения характеризуются фиброзированием и цирротическими осложнениями в легочной ткани более одного сегмента [14, 28].

Таким образом, частота и причины реактивации лёгочного процесса после перенесённого туберкулёза лёгких в разных странах сильно варьируют и, в основном, зависят от эффективности лечения первичного заболевания. Связь между факторами риска, такими как возраст, пол и кавитация на рентгенограмме грудной клетки, и рецидивами выявлена не во всех исследованиях. Однако, согласно проведённому обзору, явна имеется связь рецидивов с наличием посттуберкулёзных остаточных изменений в лёгких.

### **1.3. Зависимость развития рецидивов туберкулёза от коморбидных или мультиморбидных заболеваний**

Многие сопутствующие заболевания не способствуют развитию рецидива ТБ, однако, если болезнь имеет патогенетическую взаимозависимость, в основном, в связи с развитием иммунодефицитного состояния, то развивается коморбидное состояние, способствующее реактивации туберкулёзного процесса.

Одним из основных заболеваний, способствующим развитию рецидива ТБ, является ВИЧ-инфицированность, сопровождающаяся выраженным иммунодефицитом. Наибольший риск наблюдается при поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Сенина А.М. и Медвинский И.Д. (2018) в своих исследованиях научно

доказали, что рецидивы ТБ, в особенности распространённый инфильтративный ТБ лёгких, возникают значительно чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Авторы также выявили, что к моменту диагностики рецидива ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией доля неэффективной АРВТ увеличилась [76]. Подобные выводы делают в своих публикациях и многие другие авторы при мультиморбидных заболеваниях, то есть при сочетании ВИЧ-инфекции и сахарного диабета или же хронических обструктивных болезнях лёгких (ХОБЛ) [11, 42, 47, 51, 76, 92, 95, 98].

Наблюдения Жумаева Г. и соавт. (2018), проведённые в Узбекистане выявили значительно частое развитие рецидивов ТБ у больных с сахарным диабетом [38]. Данный факт также отмечен и во многих других публикациях и также обоснован развитием вторичного иммунодефицитного состояния [94, 97, 134, 154, 161, 178].

Другими коморбидными заболеваниями, способствующими развитию реактивации туберкулёзного процесса, являются сопутствующие ХОБЛ. По данным многих авторов, ХОБЛ способствуют открытию «входных ворот» для проникновения туберкулёзной инфекции как при повторном реинфицировании, так и при рецидиве болезни вследствие развития вторичного иммунодефицитного состояния [4, 9, 20, 26, 37, 67]. Научно доказано также более частое развитие рецидивов ТБ при наличии остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких у больных с хроническим пневмофиброзом. Механизм рецидивов при этом основан на активации функций “дремлющих” микобактерий ТБ, пребывающих в этом состоянии в анаэробных условиях внутри фиброзных образований в лёгких [189, 195].

Можно продолжить перечень заболеваний, которые сопряжены с развитием вторичным иммунодефицитных состояний, и таким больным показаны профилактические противорецидивные меры. Это касается и онкологических больных на этапах химио- и лучевой терапии, что также вызывает иммунодефицитное состояние [115]. В последние годы в связи с развитием высокотехнологических оперативных вмешательств, значительно

увеличилось число больных с трансплантацией разных органов, это почки, печень, суставы и пр. Эти больные, для профилактики отторжения пересаженного органа, также принимают иммунодепрессанты и иммунный статус этих больных, несомненно, также подавлен. В этой связи, указанный контингент больных также входит в группу риска по развитию рецидивов ТБ [129, 132].

Бурмистрова И.А. с соавт. (2023), а также многие другие авторы, указывают на частое развитие рецидивов ТБ у больных с лекарственно устойчивыми формами заболевания в первичном эпизоде болезни [12, 29, 30, 66]. Данный факт авторы обосновывают неполной дерадикацией организма при первичном лечении туберкулёзного процесса [15, 78].

Таким образом, большинство публикаций посвящены взаимосвязи рецидивов ТБ с коморбидными или мультиморбидными заболеваниями, то есть при сочетании ВИЧ-инфекции и сахарного диабета или же ХОБЛ. Взаимосвязь с другими сопутствующими болезнями встречается значительно реже.

#### **1.4. Течение рецидивов туберкулёзного процесса**

Клинические проявления, течение и исходы лечения рецидива ТБ лёгких менее благоприятны по сравнению с таковыми при первичном процессе [26, 28, 32, 36]. Согласно многим публикациям, отмечено усугубление специфических процессов в лёгких при рецидивах [41, 44, 58].

У большинства больных проявления рецидивов ТБ процесса в лёгких сопровождаются выраженной клинической симптоматикой.

Некоторые исследователи отмечают, что рецидивы туберкулёзного процесса в лёгких могут протекать бессимптомно или с лёгкой симптоматикой [196, 200]. Это предположение подчёркивает сложность своевременного выявления и лечения повторных случаев туберкулёза, так как отсутствие ярко выраженных клинических признаков может задержать диагностику и соответствующее лечение.



Также существуют данные, указывающие на то, что рецидивы туберкулёза в лёгких могут способствовать переходу заболевания в хроническую форму [71]. Это свидетельствует о необходимости активного мониторинга и тщательного подхода к лечению туберкулёза даже после исчезновения первичных симптомов, чтобы предотвратить его дальнейшее прогрессирование.

Кроме того, среди наиболее распространённых осложнений при рецидивах туберкулёза лёгких выделяются дыхательная недостаточность, лёгочное кровотечение и кровохарканье. Эти осложнения могут серьёзно ухудшить качество жизни пациентов и потребовать интенсивного медицинского вмешательства. В свете этого, раннее выявление и адекватное управление рецидивами туберкулёза являются ключевыми для предотвращения тяжёлых осложнений и улучшения исходов лечения. [46, 76]

Отмечают также трудности в лечении больных с рецидивами ТБ лёгких, которое проявляется более продолжительным периодом, чем лечение новых случаев болезни [50, 68].

Характер остаточных изменений в лёгких после завершённого основного курса терапии у пациентов с рецидивами больше проявляется плевропневмо-склеротическим и цирротическим изменениями [44, 51, 149].

Многие авторы описывают сложности лечения рецидивов ТБ органов дыхания, в связи с частым развитием нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты [43, 66, 84].

В процессе лечения рецидивов туберкулёза, особенно при наличии лекарственно-устойчивых форм заболевания, часто встречаются различные побочные реакции, преимущественно токсического и токсико-аллергического характера [84]. Хотя большинство этих побочных эффектов является устранимым и не представляет серьёзной опасности, важно различать их с симптомами интоксикации, которые могут быть более серьёзными и требовать немедленного медицинского вмешательства. Мутации микобактерий ТБ с развитием их устойчивости в ПТП как правило проявляются уже в начале интенсивной фазы химиотерапии. При этом могут развиваться также и

нежелательные побочные проявления на прием ПТП, что требует особого менеджмента. Особенно это важно для пациентов с лекарственно-устойчивыми формами заболевания, где риск побочных эффектов возрастает. Лица, занимающиеся контролируемым лечением, должны быть хорошо осведомлены о распространенных побочных реакциях и обеспечивать своевременное направление больных к лечащему врачу при появлении первых признаков нежелательных эффектов. Побочные реакции могут включать такие симптомы, как головные боли, бессонница, тошнота и другие, и часто проявляются у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания. Результаты лабораторно-инструментальных исследований могут выявить такие состояния, как анемия, нефропатия, нарушения электролитного баланса, гастрит, гепатит и другие, которые могут усугублять или способствовать появлению побочных эффектов. [66]

При лечении туберкулёза одной из сложностей является определение источника побочных реакций, поскольку пациенты часто принимают несколько препаратов одновременно. Выявить конкретный препарат, вызвавший нежелательные проявления не всегда удастся, что обосновывает ежедневный мониторинг за ходом лечения больного ТБ. Это могут быть различные проявления, включая (но не ограничиваясь) аллергические реакции, расстройства пищеварения, изменения в работе печени или почек и другие системные реакции. В связи с этим важно тщательно мониторить состояние пациента на протяжении всего курса лечения, чтобы быстро реагировать на любые изменения в его состоянии. В случае возникновения побочных реакций важно своевременно скорректировать лечение, что может включать изменение дозировки, замену препарата или применение дополнительных лекарственных средств для уменьшения нежелательных эффектов [23].

Продолжительный курс лечения туберкулёза, особенно в случаях лекарственно устойчивых форм заболевания, когда используется комбинация не менее пяти различных препаратов, привлекает особое внимание медицинских специалистов, осуществляющих назначение терапии пациентам с рецидивами туберкулёза. Возможность развития побочных эффектов в таких случаях является

значительной и требует тщательного мониторинга. Побочные эффекты могут варьировать от лёгких до критических, угрожающих жизни состояний, и иногда могут потребовать временного прерывания или полного прекращения химиотерапии. Эти побочные реакции могут существенно снизить эффективность лечения и увеличить риск развития лекарственно-устойчивых форм заболевания, что усугубляет общее состояние пациента и усложняет процесс лечения. Статистика показывает, что частота возникновения побочных эффектов при лечении рецидивов туберкулёза колеблется в широком диапазоне, от 34% до 90% случаев [66].

Нежелательные реакции (НР) на противотуберкулёзные препараты могут быть разнообразными и классифицируются в зависимости от их природы и клинических проявлений - аллергические, токсические и токсико-аллергические разной степени тяжести. Чаще наблюдают следующие НР:

1. Частые головные боли и другие проявления вегето-сосудистой дистонии.
2. Понижение слуха и координации движения.
3. Проявления различных невропатий.
4. Нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы.
5. Расстройства функционирования желудочно-кишечного тракта.
6. Нарушения в эндокринной системе.
7. Поражения печени и почек, что может проявляться в изменении показателей функции этих органов.
8. Проблемы с костно-суставной системой, включая боли в суставах и мышцах [43].

В процессе лечения туберкулёза пациенты могут испытывать разнообразные нежелательные реакции, охватывающие многие системы организма. Желудочно-кишечные симптомы часто включают тошноту, рвоту, диарею, изжогу, отрыжку, боли и тяжесть в области желудка, а также метеоризм и изменения аппетита. Метаболические нарушения могут проявляться снижением уровня калия, мышечными судорогами, артралгией и изменениями уровня мочевой кислоты. Неврологические изменения могут включать нарушения сна, повышенную

раздражительность, психические изменения, тревожность и другие симптомы. Гепатотоксические эффекты часто связаны с болью в правом подреберье и повышением показателей печёночных ферментов, указывающих на гепатит. Дерматологические реакции включают кожный зуд и высыпания. Нежелательные реакции со стороны органов слуха и зрения могут проявляться ухудшением слуха и зрения [43].

Исследования Zong Z. с соавт. (2018) с целью оценки роли рецидива и реинфекции среди случаев рецидивирующего ТБ, характеризующихся высокой распространённостью лекарственно-устойчивых форм в условиях стационара, провели генотипирование 58 парных случаев рецидива ТБ и выявили, что 37 (63,8%) оказались случаями рецидива от повторного заражения, а оставшиеся 21 случай были классифицированы как случаи повторного заражения. Статистический анализ данного исследования показал, что мужской пол является фактором риска повторного заражения ТБ с соотношением шансов и 95% доверительным интервалом (ОШ [95% ДИ]: 4,188[1,012–17,392],  $P = 0,049$ ). Из изолятов МТБ, полученных от 37 случаев рецидива, у 11 наблюдался переход от чувствительности к устойчивости по крайней мере к одному антибиотику, при этом наиболее частым проявлением лекарственной устойчивости была отмечена устойчивость к левофлоксацину. В случаях повторного заражения наблюдалось повторное появление изолятов, устойчивых к рифампицину, несущих двойные мутации генов: кодона 531 *groV* и кодона 306 *embV*. В заключении авторы делают вывод, что рецидив является основным механизмом, приводящим к реактивации ТБ в Пекинской грудной больнице, национальной больнице, специализирующейся на лечении ТБ. Кроме того, пациенты мужского пола подвергаются более высокому риску повторного заражения. Чрезвычайно высокий уровень заболеваемости ТБ с множественной лекарственной устойчивостью среди случаев повторного заражения отражает более успешную передачу устойчивых штаммов ТБ по сравнению с неустойчивыми штаммами в целом [108].

Romanowski K. с соавт. (2019) на основе метаанализа индивидуальных данных 1189 пациентов установили, что предикторами развития рецидивов ТБ являются качество первичного лечения стандартной терапией первой линии ПТП, а также наличие полостей и 2-месячного положительного результата мазка мокроты [189].

Неэффективность первичного лечения является основным предиктором развития рецидива, которое проявляется продолжающимися или периодически положительными результатами посева во время курса противотуберкулёзной терапии. Через 3 месяца комбинированной терапии ТБ лёгких, вызванного чувствительными к препарату микроорганизмами, у 90-95% пациентов будут отрицательные результаты посева и клиническое улучшение. Все пациенты с положительными культурами через 3 месяца соответствующего лечения должны быть тщательно обследованы для выявления причины отсроченной конверсии. Пациентов, у которых результаты посева мокроты остаются положительными после 4 месяцев лечения, следует классифицировать как неэффективное лечение. В этих случаях реактивация ТБ процесса должна интерпретироваться как пролонгация основного процесса с переходом в хронизацию ТБ процесса [115].

Существует множество причин неудачи лечения у пациентов, получающих соответствующие схемы химиотерапии. К ним относятся:

- ✓ несоблюдение режима лечения;
- ✓ устойчивость к лекарству;
- ✓ мальабсорбция лекарственных средств;
- ✓ лабораторная ошибка и пр.

Некоторым пациентам требуется много времени, чтобы отреагировать, что является частью крайних биологических вариаций.

Исследование Аллилуева А.С. и соавт. (2021) показало, что частота рецидива туберкулёза среди успешно пролеченных пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулёзом (МЛУ-ТБ) составила 10,1%. В работе были выявлены и проанализированы различные факторы, которые могут способствовать развитию рецидивов туберкулёза. Среди социальных факторов,

влияющих на риск рецидива, были выделены пенсионный возраст и инвалидность, связанная с соматическими заболеваниями. Эти условия могут ухудшать общее состояние здоровья и снижать способность организма справляться с инфекцией. Среди медико-биологических факторов, увеличивающих риск рецидива, были отмечены наличие ВИЧ-инфекции, психические заболевания и табакокурение. Эти условия могут ослаблять иммунную систему или способствовать ухудшению состояния лёгких, что создаёт благоприятные условия для повторного развития туберкулёза. Кроме того, риск рецидива оказался более высоким у лиц, ранее уже имевших рецидивы туберкулёза, а также при определенных характеристиках туберкулёзного процесса на момент успешного завершения курса химиотерапии. К таким характеристикам относились наличие деструкции лёгочной ткани, бактериовыделение при микроскопии и сохранение бактериовыделения (посев) после 2 месяцев химиотерапии [12].

Таким образом, клиническое течение рецидива туберкулёзного процесса протекает менее благоприятно по сравнению с таковыми при первичном процессе, а также отмечается усугубление специфических процессов в лёгких при рецидивах ТБ.

### **1.5. Актуальность изучения данной проблемы для Республики**

#### **Таджикистан и необходимость организации противорецидивной помощи**

В глобальном масштабе по оценкам ВОЗ, в 2019 г. ТБ заболели 10,0 млн человек, и только 7,0 млн человек больных ТБ были уведомлены и зарегистрированы как новые случаи или рецидивы [210].

По классификации ВОЗ наша страна включена в ряд стран с напряженной эпидемиологической ситуацией по МЛУ-ТБ [102]. Хотя Республика Таджикистан добилась огромных успехов в снижении уровня заболеваемости и смертности от [151], всё ещё остаются барьеры в достижении стратегических индикаторов по ликвидации ТБ. Одним из таких препятствий является рецидив ТБ [142, 153, 213].

Многоцентровые научные исследования показали, что дальнейшее снижение числа новых случаев ТБ оказывает лишь незначительное влияние на бремя болезни, но вмешательства, которые предотвращают реактивацию, имеют большее воздействие на улучшение бремени болезни [138, 141, 182].

Рецидивирующий ТБ является серьезной проблемой для эффективной реализации национальной ТБ программы по ликвидации ТБ в РТ [25].

Несмотря на данные официальной статистики, свидетельствующие о некоторой стабильной тенденции к улучшению эпидемиологической ситуации по ТБ в Республике Таджикистан, проявляющиеся в уменьшении выявления новых случаев ТБ, а также летальных исходов от ТБ среди населения сохраняется высокий уровень стигматизации в отношении к ТБ. В качестве примера рассмотрим два основных эпидемиологических показателя: заболеваемость и смертность от ТБ, которые в 2019 г. составляли соответственно 56,5 и 2,2 на 100 тыс. населения, то в последующие годы отмечено значительное уменьшение указанных показателей: в 2020 г. соответственно – 40,5 и 1,4, в 2021 г. – 40,3 и 1,3, в 2022 г. - 39,7 и 1,0 случай на 100 тыс. населения [65]. Последние оценочные данные ВОЗ за 2021 год по заболеваемости среди всех случаев ТБ в Таджикистане составили 88 на 100 тыс. населения, смертность составила 12 на 100 тыс. населения за исключением случаев ко-инфекции туберкулёза/вируса иммунодефицита человека (ТБ/ВИЧ) [210]. Указанные данные ВОЗ по заболеваемости и смертности от ТБ превышают таковые за 2020 год, которые составляли соответственно - 84 и 9,6, и за 2019 год соответственно - 83 и 7,9 на 100 тыс. населения. Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что между данными официальной статистики и оценочными данными ВОЗ отмечается обратно пропорциональная связь: первые дают ежегодное снижение, а вторые – ежегодное повышение двух основных эпидемиологических показателей. Среди зарегистрированных новых случаев ТБ соотношение женщин и мужчин составляет 1 к 1,2. Туберкулёз представляет собой значительную проблему общественного здравоохранения, поскольку в основном затрагивает молодую и экономически активную часть населения. Статистика показывает, что почти две

трети (63 процента) всех новых случаев туберкулёза приходится на возрастную группу от 19 до 44 лет. Это указывает на то, что заболевание в основном поражает людей в самом продуктивном возрасте, что не только негативно влияет на здоровье самих пациентов, но и оказывает серьёзное воздействие на экономику и социальные структуры общества [65]. Таким образом, данные официальной статистики значительно отличаются от таковых оценочных данных ВОЗ, что свидетельствует о недовыявлении случаев ТБ в среднем более чем на 30%.

В республике продолжается реализация пятой пятилетней Национальной программы защиты населения от ТБ, принятой в 2021г., направленной на ликвидацию ТБ в стране и установление полного контроля над инфекцией на всей территории страны. В программе большое внимание уделяется мерам профилактической терапии среди групп риска развития ТБ. В соответствии с программой, для групп риска включена химиопрофилактика и флюорография. Политика по раннему выявлению ТБ больных определена в Национальном руководстве проведением скрининга у групп риска, который разработан национальной командой по борьбе с ТБ, на основе международных стандартов. Согласно принятому алгоритму, все лица с подозрением на ТБ обследуются молекулярным экспресс-методом GeneXpert/Rif, число которых в стране составляет 59 в 2021 году. Национальная референс-лаборатория сертифицирована Супранациональной лабораторией (Гаутинг, Германия) для функционирования в качестве головной референс-лаборатории, предоставляющие услуги согласно стандартным операционным процедурам, адаптированным к международным стандартам [63].

Глобальный Фонд по борьбе со СПИД, ТБ и малярией для Таджикистана в целом выделил десять грантов, начиная с 2004 по 2021 гг. Основной целью Национальной программы защиты населения от ТБ на 2021-2025 гг. является уменьшение бремени ТБ в Таджикистане, по крайней мере, на 70% повысить выявление случаев заразных форм лёгочного ТБ и на 85% успешного их лечения. Одним из эффективных методов профилактики и предотвращения новых случаев



заболевания ТБ является повышение уровня информированности в группах риска (контактных по ТБ лиц, трудящихся мигрантов) о путях передачи и профилактике ТБ инфекции [14, 59, 102, 147, 150].

В Республике Таджикистан исследования по изучению частоты и причин развития рецидивов ТБ лёгких ранее проводились хаотично [21]. В стране многие годы не проводится противорецидивное лечение и не отслеживаются причины реактиваций лёгочного процесса после перенесённого специфического процесса. В связи с чем изучение частоты, закономерностей причин развития рецидивов ТБ лёгких, особенностей их течения и поиск путей совершенствования профилактики их развития для Республики Таджикистан актуально и своевременно.

Как и другие страны, Таджикистан пострадал от пандемии COVID-19 [64, 114, 131, 184, 188, 190]. Первый случай COVID-19 был зарегистрирован 30 апреля 2020 года; к концу июня 2021 г. было зарегистрировано 13 485 подтверждённых случаев и 90 смертей. По оценкам ВОЗ, смертность от ТБ в Республике Таджикистан ежегодно снижалась в среднем на 3,2% в период 2005-2019 гг. Однако к концу 2020 г. оценочный показатель смертности от ТБ в Таджикистане возрос на 21% при сравнении с предыдущим годом и составил 9,6 на 100 000 населения. Одновременно с этим, данные официальной статистики по смертности от ТБ уменьшились за тот же период вдвое, в 2020 г., несмотря на оценочные прогнозы увеличения, могло быть связано с эпидемией COVID-19, поскольку случаи смерти от ТБ могли быть зарегистрированы как случаи смерти от COVID-19 [1, 74].

Уменьшилось также количество зарегистрированных случаев ТБ. Так, в период 2016-2019 гг., до пандемии COVID-19, заболеваемость ТБ в Таджикистане ежегодно снижалась в среднем на 5,3%. Однако, в 2020 г. из-за нарушения оказания плановых медицинских услуг и изменения обращения населения за медицинской помощью снижение заболеваемости ТБ составило 29% по сравнению с 2019 г. Так, в 2019 г. всего было зарегистрировано 5 979 случаев ТБ (63,8/100 000 населения), тогда как в 2020 г. было зарегистрировано

всего 4 316 случаев ТБ (43,6/100 000 населения). Ежемесячная регистрация случаев туберкулёза показывает снижение данного показателя с мая 2020 г. по январь 2021 г., что соответствует периоду возникновения и спада волны пандемии COVID-19 в стране. Выравнивание регистрации новых случаев ТБ после января 2021 года показывает постепенное восстановление эпидемиологической ситуации [27].

За период 2016-2019 гг. частота регистрации новых случаев и рецидивов ТБ у детей (в возрасте 0-14 лет) составила 13,1-11,1 на 100 000 человек. В 2020 г. заболеваемость ТБ среди детей снизилась с 12,7/100 000 в 2019 г. до 7,8/100 000 населения, что также было связано с эпидемией COVID-19. Таким образом, проведённый анализ показал влияние пандемии COVID-19 на мнимое улучшение основных эпидемиологических показателей по ТБ в Республике Таджикистан и повышение риска развития рецидивов в будущие годы. Чтобы сделать окончательные выводы о реальной эпидемиологической ситуации по ТБ в постковидный период, необходимо продолжить отслеживание динамики показателей заболеваемости и смертности от ТБ среди взрослых и детей, как минимум, ещё два года. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что пациенты, ранее переболевшие туберкулёзом лёгких, имеют более высокий риск заболевания COVID-19, а сочетанная инфекция лёгочного туберкулёза и COVID-19 может привести к плохому прогнозу, из-за ранее существовавших поражений лёгких, вызванных туберкулёзом. При этом, постковидный фиброз лёгких может также усугублять фиброзные последствия туберкулёза лёгких, вызывая более выраженную дыхательную недостаточность. Клинические и рентгенологические данные показали, что у пациентов, выздоровевших от COVID-19, наблюдается высокий уровень фиброза и ограничения функции лёгких. У больных активным туберкулёзом или выздоровевших от него также наблюдаются фиброзно-рубцовые изменения в лёгких и, как следствие, некоторая степень нарушения дыхательной функции. Степень этих изменений зависит от степени отложения коллагена в паренхиме лёгких, накопления фибрина и эластина в лимфе и плазме крови и, некоторых других иммунных механизмов. В результате естественной

эволюции инфекции SARS-CoV-2 болезнь может протекать бессимптомно, развиваться с лёгкими симптомами или переходить в тяжёлые клинические формы, это зависит от иммунореактивности организма, приводящей либо к выздоровлению, либо к интенсивному воспалению лёгких, что имеет важное прогностическое значение [69]. Хотя разработка и внедрение более эффективных мер снижения заболеваемости и тяжести течения COVID-19 продолжает оставаться приоритетом, все большее внимание уделяется возникающей проблеме раннего выявления и правильной дифференциации поражений лёгких [212, 219].

Цифровая рентгенография органов грудной клетки является эффективным диагностическим подходом обнаружения характера поражений лёгочного туберкулёза и его поздних осложнений. Она способствует верификации наличия каверн, бронхоэктазии, милиарных поражений, лёгочных гранулём, поражения грудных лимфатических узлов и фиброзных изменений.

С целью раннего выявления этих процессов противотуберкулёзная служба Республики Таджикистан с самого начала пандемии COVID-19 начала внедрять рекомендованный ВОЗ инновационный подход «CAD – computer aid detection», применение искусственного интеллекта в помощь практикующим врачам для раннего выявления болезней лёгких [148, 152]. Сегодня во многих Центрах страны по защите населения от туберкулёза функционируют портативные цифровые рентген-установки с установленной в них программой CAD. 15 аппаратов закуплены Агентством США по международному развитию (USAID), один – Партнёрством “Остановить туберкулёз”, Таджикистан, и ещё 10 аппаратов заложены в гранте Глобального Фонда по борьбе с ТБ, СПИД и малярией. На всех этих аппаратах заложена закупка, инсталляция и обучение программе CAD с поддержкой обслуживания в течение 5 лет. Первые результаты внедрения этой инновации значительно улучшили раннее выявление поражений лёгочной ткани, что даёт возможность не допускать развития процесса до фатального исхода. Более того, противотуберкулёзной службой страны для её интеграции с пульмонологической службой внедрена стратегия PAL (practical

approach lung diseases), рекомендованная ВОЗ. Учитывая факт отсутствия пульмонологической инфраструктуры и в целом пульмонологов в сельских регионах страны, опыт интеграции противотуберкулёзной службы, которая во всех регионах страны имеет свою инфраструктуру, кадровый потенциал и отработанную логистическую цепь предоставления специализированных услуг будет способствовать достижению глобальных целей по предотвращению фатальных исходов при коморбидных посттуберкулёзных и постковидных фиброзах лёгких [34, 197, 202, 203, 204].

Таким образом, актуальность изучения данной проблемы для Республики Таджикистан и необходимость организации противорецидивной помощи несомненны. В связи с этим, результаты изучения факторов риска и выявление причин рецидива заболевания, поиск возможностей их устранения в рамках данного научного исследования по изучению указанных вопросов являются актуальными.

### **Резюме**

Обзор литературы, проведённый на основе доступных нам источников, свидетельствует о том, что проблема реактивации туберкулёзного процесса после перенесённого ТБ лёгких является актуальной. Имеются определённые сложности в проведении дифференциальной диагностики между истинным рецидивом болезни и реинфекцией. Частота возникновения реактивации ТБ значительно варьирует в разных странах. В публикациях нет свидетельств о современном комплексном подходе к профилактике развития рецидивов ТБ лёгких.

Пандемия COVID-19 также повысила риск увеличения развития реактиваций туберкулёзного процесса. Назрела также необходимость внести изменения в порядок диспансерного наблюдения за больными, перенёвшими ТБ, что несомненно, отразится на частоте развития рецидивов туберкулёзного процесса.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования

Под нашим наблюдением были 521 человек, перенесшие различные формы ТБ лёгких, из числа взрослого контингента ТБ больных, с эффективным исходом лечения («вылечен» или «лечение завершено»), которые в 2011 г. после окончания успешного лечения были переданы для диспансерного наблюдения, жители различных регионов страны. Эти пациенты наблюдались нами в течение 10 лет (2011-2020 гг.). Из 521 больного, 93 (17,8%) выехали за пределы страны и 127 (24,4%) по разным другим причинам были исключены из исследования или по разным причинам были потеряны для дальнейшего наблюдения.

Всего осталось 301 (57,8%) больной, переболевший ТБ лёгких, которые находились под нашим наблюдением более 10 лет, были включены в данное исследование по критериям включения и стали объектом нашего исследования (Таблица 2.1).

**Таблица 2.1. - Характеристика исследованных больных (абс., %)**

<b>Количество больных</b>	<b>Абсолютное количество</b>	<b>В %</b>
Всего случаев ТБ лёгких, переданных на диспансерное наблюдение	521	100%
Выбыли из наблюдения	220	42,2%
Вошли в исследование	301	57,8%

Таким образом, как видно из таблицы 2.1, под нашим 10-летним наблюдением остался 301 больной ТБ лёгких.

#### **Критерии исключения больных из исследования:**

1. Больные ТБ лёгких, у которых констатирован другой вариант исхода лечения, нежели как «вылечен» или «лечение завершено»;
2. Больные с реинфекцией микобактерии ТБ;

3. Больные другими формами ТБ, кроме ТБ лёгких;
4. Больные ТБ лёгких, которые по разным причинам были потеряны из наблюдения в течение 10 лет исследования.

В таблице 2.2 представлена половозрастная характеристика исследованных нами больных. Как видно из таблицы, в нашем исследовании отмечено превалирование числа мужчин возрастной группы 19-44 лет.

**Таблица 2.2. – Половозрастное распределение исследованных больных (n=301)**

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		p <sub>1</sub>
	абс	%	абс	%	
19-44	181	60,1	37	12,3	<0,001
45-69	58	19,3	25	8,3	<0,01
p <sub>2</sub>	<0,001		>0,05		

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами, p<sub>2</sub> – при сравнении между возрастными группами (по критерию  $\chi^2$ )

## 2.2. Методы исследования

При первичном обращении для установления диагноза использовался комплекс клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования. Согласно принятому в стране алгоритму диагностики, всем больным проводился бактериоскопический метод исследования мокроты с окраской по Циль-Нильсену, генотипический экспресс метод GeneXpert, а также тесты на лекарственную чувствительность методами H<sub>Y</sub>IN-test, посевом на жидкие питательные смеси MGIT-960 и твёрдые среды методом Левенштейна-Йенсена.

При идентификации рецидивов ТБ и реинфекции микобактерией ТБ на базе Национальной референс-лаборатории был налажен метод дифференцировки штаммов микобактерии ТБ, основанный на том, что образец мокроты у пациента отправляется на посев, как только будет отмечен рост культуры, идентифицируют штамм микобактерии ТБ. Для этого все положительные проросшие культуры мокроты архивируются. Если у пациента

возникает реинфекция или рецидив, то из положительной культуры его мокроты методом ХАЙН-СМ определяются ДНК штамма МБТ. Совпадение ДНК штамма МБТ свидетельствует о рецидиве, не совпадение – о реинфекции. Есть Стандартные операционные процедуры (СОП) по проведению этой методики [76]. Таким образом, проводится дифференциация двух состояний. В нашем исследовании, мы изучили все факторы, способствующие развитию рецидива ТБ, исключая при этом состояния реинфекции, изучение которого будет проведено в наших дальнейших научных исследованиях.

В ходе первичного лечения туберкулёза, большинство пациентов, а именно 263 (87,4%), жаловались на наличие кашля, который является одним из наиболее распространённых симптомов данного заболевания. Наличие мокроты было отмечено у 193 (64,2%) пациентов. Жалобы на одышку имелись у 143 (47,5%) пациентов. У 236 (78,4%) пациентов отмечались катаральные признаки, то есть выслушивались разнокалиберные сухие и влажные хрипы, что также указывает на воспалительные процессы в дыхательной системе.

В ходе рентгенологического исследования у 180 (59,8%) пациентов было установлено одностороннее поражение лёгких, у 121 (40,2%) больного наблюдалось двухстороннее поражение лёгких. У 47 (15,6%) пациентов площадь поражения лёгкого туберкулёзом ограничивалась в пределах одной доли. Однако у значительного числа пациентов - в 207 (68,8%) случаях, наблюдались поражения двух долей лёгкого. У остальных 47 (15,6%) пациентов отмечалось распространение туберкулёзного процесса на 3-5 долях лёгкого.

В ходе изучения частоты и вида лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулёзным препаратам у исследуемых пациентов было установлено следующее: у 236 (78,4%) больных – чувствительная форма ТБ; у 15 (5,0%) больных – монорезистентность; у 22 (7,3%) больных - полирезистентность и у 28 (9,3%) больных – множественная лекарственная устойчивость.

У 52 больных туберкулёзу сопутствовали: ВИЧ-инфекция – в 3 случаях, сахарный диабет – в 4 случаях, у 36 пациентов имелась сопутствующая

ХОБЛ, у 6 пациентов – патологии мочевыделительной системы, у 3 пациентов - язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Все больные с впервые выявленными случаями ТБ и сохранённой чувствительностью к ПТП первого ряда получили лечение по стандартной схеме химиотерапии в течение 6 месяцев (2HRZE/4HR, при этом цифра перед буквами указывает на продолжительность фазы в месяцах). Если результаты теста Genexpert MTB/Rif выявляли устойчивость микобактерий туберкулёза к рифампицину, это указывало на возможность наличия множественно-лекарственно-устойчивого туберкулёза (МЛУ ТБ). В таких случаях, не дожидаясь подтверждения диагноза МЛУ ТБ с помощью других методов тестирования на лекарственную устойчивость, пациентам сразу же начинали лечение препаратами второй линии. Это решение принималось на консилиуме специалистов. Такой подход позволял оперативно начать эффективное лечение у пациентов с высокой вероятностью наличия МЛУ ТБ, минимизируя риск развития более тяжёлых форм заболевания и улучшая шансы на успешное исцеление. Применение препаратов второй линии при подозрении на МЛУ ТБ является ключевым элементом в стратегии контроля и лечения туберкулёза, устойчивого к традиционным антибиотикам (8CmPtoCsLfxPasZ/16ProCsLfxPasZ). При наличии монорезистентности к изониазиду или рифампицину больным назначали в поддерживающей фазе дополнительно этамбутол. При наличии полирезистентности пациентам терапия проводилась по режиму МЛУ-ТБ.

Для определения результата лечения использовалась классификация исходов химиотерапии, рекомендованная ВОЗ [9].

Далее в течение от года до трёх лет (в зависимости от наличия остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких) больные наблюдались в ТБ центре по месту жительства, после чего были переданы для дальнейшего диспансерного наблюдения в учреждения ПМСП по месту жительства. Противорецидивное лечение не проводилось.



Принимая во внимание указанные в Главе 1 научные факты, что реактивация туберкулёзного процесса может быть реализована двумя патогенетическими механизмами: рецидивом ТБ и реинфицированием, перед нами была цель отделить одно состояние от другого. Состояние реинфицирования нами было идентифицировано несколькими путями: во-первых, анамнестически должен быть подтверждён повторный контакт с больным активной формой ТБ; во-вторых, рентгенологически – туберкулезный очаг в лёгких должен быть локализован в другом сегменте, нежели первичный очаг; и в-третьих, на базе Национальной референс-лаборатории должен быть подтверждён иной штамм микобактерии ТБ, нежели первичный штамм. В совокупности этих данных, мы выделили группу больных с рецидивом ТБ, что и послужило материалом для нашего научного исследования.

У 142 больных были выявлены плотные кальцинированные очаги с фиброзными тяжами, у 121 – фиброзно-рубцовые, у 8 – плевральные наслоения.

Малые остаточные изменения в лёгких после лечения туберкулёза характеризуются наличием нескольких чётко очерченных и интенсивных очагов, количество которых не превышает пяти, и их размер составляет менее одного сантиметра. Кроме того, наблюдаются ограниченные участки фиброза, распространяющиеся не более чем на один сегмент лёгкого, а также запаянные синусы и междолевые шварты, плевральные сращения и наслоения, ширина которых не превышает одного сантиметра. Эти изменения могут быть как односторонними, так и двусторонними, и иногда сопровождаются кальцинацией плевры.

К категории больших остаточных изменений в лёгких после лечения туберкулёза относятся различные обширные поражения. Это включает в себя множественные, более чем пять, интенсивные и чётко очерченные очаги размером в 1 см и более, а также крупные фокусы того же размера. Также к большим изменениям относится распространённый фиброз, охватывающий более одного сегмента лёгкого, и цирротические изменения, которые могут быть различной степени распространённости (таблица 2.3).

**Таблица 2.3. - Распределение больных в зависимости от наличия остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких (ОПТБИ) (n=301)**

Всего больных ТБ под наблюдением n=301	Нет ОПТБИ, n=30 (9,97%)	Малые ОПТБИ, n=162 (53,8%)		Большие ОПТБИ, n=109 (36,2%)	
		Характеристика	Абс.	Характеристика	Абс.
Плотные кальцинированные очаги с фиброзными тяжами, 142	-	Единичные (до 5), интенсивные, чётко очерченные очаги, размером менее 1 см	102	Множественные (более 5), интенсивные, чётко очерченные очаги размером 1 см и более	40
Фиброзно-рубцовые изменения, 121	-	Ограниченный фиброз в пределах 1 сегмента	108	Распространённый фиброз (более 1 сегмента), цирротические изменения любой распространённости	13
Плевральные наслоения, 8	-	Запаянные синусы, междолевые шварты, плевральные сращения и наслоения шириной до 1 см	6	Массивные плевральные наслоения шириной более 1 см, с кальцинацией плевры и без неё.	2

Примечание: сумма цифр в данной таблице не совпадает вследствие наличия нескольких дублирующихся изменений у одного пациента

Согласно новым рекомендациям ВОЗ, пересмотрены определения по результатам лечения туберкулёза, согласно которым больными с рецидивом заболевания считают пациентов, получивших полный курс лечения от ТБ, по завершении которого были объявлены вылеченными или завершившими лечение, а теперь диагностированы с повторным эпизодом активного ТБ.

В данном исследовании ранний рецидив считался – возникший в период до 3 лет, и поздний – от 3 до 10 лет.

Все больные с рецидивами заболевания получили лечение по стандартной схеме химиотерапии с добавлением в интенсивной фазе лечения по следующему режиму: 3HRZE+5HRE и в случаях лекарственной устойчивости по следующему режиму: 8CmPtoCsLfxPasZ/16ProCsLfxPasZ. На консилиумах режимы лечения для некоторых больных индивидуально корректировались в зависимости от устойчивости к препаратам и возникновения побочных реакций на лечение.

В ходе исследования нежелательных реакций (НР), возникающих при приёме противотуберкулёзных препаратов (ПТП), было выявлено, что такие реакции наблюдались у 205 (68,1%) пациентов, лечившихся от рецидивов туберкулёза. Особенно часто нежелательные реакции проявлялись в виде расстройств пищеварительной системы, которые отмечались у 193 (64,1%) больных. Кроме того, заметным было и развитие нежелательных реакций со стороны нервной системы, которые наблюдались у 57,8% пациентов. Это подчёркивает влияние противотуберкулёзных препаратов на нервную систему и необходимость мониторинга неврологического статуса пациентов во время лечения. Ещё одним значительным побочным эффектом противотуберкулёзной терапии оказалась гепатотоксичность, наблюдавшаяся в 81,3% случаев. Это указывает на важность контроля функции печени при лечении рецидивов туберкулёза противотуберкулёзными препаратами. В рамках исследования, проведённого среди пациентов, принимающих противотуберкулёзные препараты и страдающих от рецидивов туберкулёза, было выявлено, что нежелательные реакции на лечение встречались довольно часто. Наибольший процент нежелательных реакций был связан с пищеварительной системой, но также заметны были и проблемы, связанные с другими системами организма. К примеру, наблюдались дерматологические реакции у 23,8% больных, гипотиреоз у 3,0%, проблемы со слухом у 13,8% и с почками у 15,6%. У 4,8% пациентов были зафиксированы нежелательные эффекты на зрение. Периферическая нейропатия возникла у 20,3% больных. Чаще всего нежелательные реакции наблюдались у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет или гепатиты. Важно отметить, что в среднем у одного больного могли проявляться

побочные эффекты, затрагивающие до трех различных систем организма, что подчёркивает необходимость тщательного мониторинга и комплексного подхода к лечению.

**Мониторинг эффективности лечения.** Ключевым показателем эффективности лечения туберкулёза является конверсия культуры мокроты, что означает переход микробактерий туберкулёза из положительного состояния в отрицательное в результате лечения. Для обеспечения максимальной эффективности терапии, мониторинг состояния пациентов проводился систематически при каждом их визите. В процесс контроля включены сбор клинических данных, физикальный осмотр пациента, а также отслеживание изменений на рентгеновских снимках и анализ результатов лабораторных и инструментальных тестов. В рамках мониторинга пациентов, проходящих лечение от туберкулёза, регулярно проводились измерения веса и роста. Вес пациентов измерялся каждый месяц, начиная с момента до начала лечения, чтобы отслеживать любые изменения в массе тела, которые могли бы указывать на прогресс или осложнения в процессе лечения. Измерение роста проводилось один раз, в начале лечения. Рентгенограммы грудной клетки повторялись регулярно, обычно каждые 3-6 месяцев, в зависимости от состояния и динамики выздоровления пациента. Эти рентгеновские снимки играли важную роль не только в документировании прогресса лечения, но и в сравнении рентгенологических изменений с клинической картиной состояния пациента. Такой подход позволял врачам оценивать эффективность лечения, отслеживать улучшение или ухудшение состояния лёгких и соответствующим образом корректировать лечебный процесс, что является ключевым для успешного лечения туберкулёза.

Систематический мониторинг побочных действий был важной частью нашего подхода к управлению лечением пациентов с туберкулёзом. На каждом приёме мы активно расспрашивали пациентов о наличии клинических симптомов, которые могут указывать на распространённые нежелательные реакции (НР), связанные с приёмом противотуберкулёзных препаратов. Это

включало вопросы о кожных высыпаниях, желудочно-кишечных расстройствах, таких как тошнота и диарея, и психических расстройствах, включая головную боль, тревогу, депрессию, раздражительность и изменения в поведении. Также мы уделяли внимание симптомам, указывающим на желтуху, нарушения вестибулярного аппарата, такие как головокружение и атаксия, периферическую невропатию, а также симптомы электролитного дисбаланса, которые могут проявляться в виде мышечных судорог и учащённого сердцебиения. Особое внимание уделялось ототоксичности, включая потерю слуха, которая может быть серьёзным и иногда необратимым побочным эффектом некоторых противотуберкулёзных препаратов.

С целью раннего выявления и профилактики нежелательных реакций (НР) на противотуберкулёзные препараты, мы систематически проводили мониторинг лабораторных и диагностических исследований пациентов. Это включало регулярный анализ крови, функции печени и почек, а также другие необходимые тесты, способствующие оценке состояния здоровья и выявлению возможных побочных эффектов от лечения. Особенно тщательно мы следили за изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) пациентов. Известно, что некоторые противотуберкулёзные препараты, в том числе моксифлоксацин (Mfx) и клофазимин (Cfz), а также новые препараты, такие как бедакилин (Bdq) и деламамид (Dlm), могут вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ.

Клинические осмотры пациентов, проходящих лечение рецидивов туберкулёза, были организованы согласно строгому расписанию: первоначально осмотры проводились через две недели после начала лечения, затем осмотры переходили на ежемесячный режим до самого окончания курса лечения. При каждом таком визите проводилась тщательная клиническая оценка состояния пациента, включая оценку эффективности лечения и выявление любых нежелательных реакций (НР). В случае развития НР, мы предпринимали активные шаги для их устранения и, при необходимости, пересматривали схему лечения для обеспечения максимальной безопасности и эффективности терапии. При лёгких и незначительных НР мы назначали соответствующие

лекарственные препараты, способные устранить эти побочные эффекты и облегчить состояние пациентов. В случаях, когда нежелательные реакции (НР), возникающие в результате лечения туберкулёза, требовали дополнительных исследований или медицинского вмешательства, мы активно пересматривали режим и схему лечения. Это включало представление случая на ЦВКК, что позволяло получить мнения экспертов и рекомендации по оптимизации лечения. Важным аспектом нашего подхода было обеспечение пациентам доступа к необходимым дополнительным исследованиям и вспомогательным лекарственным препаратам на бесплатной основе. В случаях, когда определенные препараты вызывали серьёзные нежелательные реакции, мы принимали решение об их исключении из терапевтической схемы. При необходимости замены или отмены препаратов мы тщательно учитывали клиническое состояние и бактериологический статус каждого пациента, чтобы обеспечить наиболее безопасный и эффективный подход к лечению.

Во всех случаях больным, у которых сохранялась положительная реакция на мазок мокроты и/или посев на культуру, а также для пациентов, у которых лечение туберкулёза было безуспешным, неоднократно проводились тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Одним из ключевых аспектов контроля за эффективностью лечения было его проведение под непосредственным наблюдением и контролем со стороны медицинского персонала.

Критерий «вылечен» применялся к пациентам с бактериологически подтверждённым рецидивом туберкулёза, которые в процессе лечения демонстрировали пять и более последовательно отрицательных результатов микроскопии мазка мокроты и не менее трех последовательных отрицательных результатов посева, полученных с интервалом в 30 дней в поддерживающей фазе лечения. Это свидетельствовало о бактериологическом выздоровлении и эффективности проведённой терапии.

Если лечение туберкулёза не приносило ожидаемого эффекта, что выражалось в отсутствии положительных изменений в клинической, рентгенологической и лабораторной динамике у пациента, мы принимали

решение о корректировке терапии. В таких случаях, основываясь на рекомендациях ЦВКК, пациент переводился с назначенного режима химиотерапии на индивидуальный (персонифицированный) режим лечения.

Для управления ходом настоящего исследования нами были разработаны следующие формы наблюдения, которые приведены в приложениях: Отчётная форма по регистрации рецидивов и их причин (Приложение к форме ТБ 07), в которых регистрировались половозрастные данные случаев рецидивов (форма 1), данные случаев рецидивов в зависимости от клинических форм первичного заболевания (форма 2), данные случаев рецидивов по срокам развития (форма 3), данные случаев рецидивов в зависимости от остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких (форма 4), данные случаев рецидивов в зависимости от соблюдения режимов химиотерапии (данные из ТБ 01) (форма 5), данные случаев рецидивов в зависимости от сопутствующих заболеваний (форма 6), число больных, прошедших профилактическое обследование (форма 7). Форма по исходам лечения рецидива (форма 8).

Также нами был проведён анализ данных официальной статистики по регистрации случаев ТБ и его рецидивов за 2010-2020 годы (Национальный ТБ регистр OpenMRS).

**Статистическая обработка материала** проводилась на ПК с помощью прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США, 2011). Оценка соответствия выборки нормальному закону распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Вычислялось среднее значение ( $M$ ) и его стандартная ошибка ( $\pm m$ ), для относительных величин определялись доли (%). При парных сравнениях между группами по количественным показателям применялся  $U$ -критерий Манна-Уитни. При парных сравнениях между группами по качественным показателям применялся критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, при множественных сравнениях применялся  $Q$ -критерий Кохрена. Для выявления связей проведён корреляционный анализ по Спирмену [73]. Значения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ (РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНИХ НАБЛЮДЕНИЙ)

### 3.1. Особенности течения туберкулёза лёгких в зависимости от бактериовыделения, устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам, формы заболевания, исхода химиотерапии и остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких

Известно, что массивность бактериовыделения при различных клинических формах ТБ является важным эпидемиологическим фактором при трансмиссии туберкулёзной инфекции. Анализ особенностей течения ТБ лёгких у наблюдаемых нами 301 больного выявил следующее: синдром интоксикации с бактериовыделением был отмечен у 192 (63,8%) больных. Среди исследованных больных преобладали пациенты с инфильтративной клинической формой ТБ лёгких – 209 (69,4%) больных, из деструктивных форм преобладали больные с диссеминированной клинической формой ТБ – 87 (28,9%) фиброзно-кавернозной клинической формой ТБ лёгких – 5 (1,76%) больных (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1. - Анализ особенностей течения туберкулёза лёгких в зависимости от его формы и бактериовыделения (абс, % )**

Клиническая форма туберкулёза лёгких	Общее число		Бактериовыделение			
	Абс	%	МТ+		МТ-	
			абс	%	абс	%
Инфильтративный	209	69,4	128	61,2	81	38,8
Диссеминированный	87	28,9	61	70,1	26	29,9
Фиброзно-кавернозный	5	1,76	3	60,0	2	40,0
Всего	301	100,0	192	63,8	109	36,2

Примечание: процент бактериовыделения рассчитан по отношению к общему числу больных, страдающих различными формами туберкулёза лёгких

Пациенты туберкулёзом лёгких в эпидемиологическом плане являются распространителями туберкулёзной инфекции в обществе, в особенности в случаях развития лекарственно устойчивых форм заболевания (Таблица 3.2).



**Таблица 3.2. - Соотношение типов случаев туберкулёза и устойчивости микобактерий туберкулёза (n=301)**

<b>Тип ТБ и устойчивость к ПТП</b>	<b>Количество больных</b>	<b>В %</b>
Впервые выявленные больные, из них М/П/МЛУ ТБ	232 26	77,1% 11,2%
Повторно обращающиеся больные, из них М/П/МЛУ ТБ	69 39	22,9% 56,5%*

Примечание: процент впервые выявленных и повторно обратившихся больных рассчитан по отношению к общему числу больных; процент М/П/МЛУ ТБ случаев рассчитан по отношению к абсолютным числам соответствующего типа случаев; \* $p < 0,001$  – при сравнении с таковым показателем в группе впервые выявленных больных (по критерию  $\chi^2$ )

Большинство пациентов, а именно 232 (77,1%), были классифицированы как новые случаи заболевания. Среди этих новых случаев у 26 (11,2%) больных была выявлена моно-, поли- или множественная лекарственная устойчивость (М/П/МЛУ-ТБ). Что касается повторных случаев туберкулёза, их было зарегистрировано 69 (22,9%), и у 39 (56,5%) из этих пациентов была подтверждена устойчивость к одному или нескольким противотуберкулёзным препаратам. Таким образом, общее количество пациентов с устойчивостью к одному и более противотуберкулёзным препаратам составило 65 человек или 21,6% от всех наблюдаемых случаев.

Следующим этапом нашего исследования был анализ исходов заболевания. Все изучаемые нами больные получали стандартный режим химиотерапии, включающий комбинацию противотуберкулёзных препаратов, подобранных с учётом их лекарственной чувствительности и истории заболевания.

Известно, что эффективный результат лечения – «успех лечения» – интерпретируется совокупностью исходов «вылечен» и «лечение завершено». Критерий «вылечен» мы устанавливали больным лёгочным ТБ с бактериологически подтверждённым диагнозом ТБ на момент начала лечения, которые получили полный курс лечения и после конверсии мазка мокроты по

окончании интенсивной фазы имели отрицательные результаты мазка в конце лечения, а также улучшение клинического состояния с остаточными изменениями или без них. Исход "лечение завершено" применялся в случаях лечения лёгочных форм туберкулёза, при которых диагноз был установлен клинически на начальном этапе лечения, но не был подтверждён бактериологически. Этот исход также применялся в ситуациях, когда у пациентов, прошедших полный курс химиотерапии и достигших клинического улучшения, не было получено два последовательно отрицательных мазка мокроты. Важно отметить, что у этих пациентов могли быть различные остаточные изменения в лёгких или же их отсутствие.

После эффективного окончания полного курса химиотерапии, больным никакие профилактические противорецидивные мероприятия не были проведены и они не подвергались дополнительным мерам лечения, предназначенным для предотвращения повторного возникновения заболевания. Такой подход основывался на клинической оценке их состояния и результатах лечения, с учётом общего улучшения состояния здоровья и отсутствия бактериологически подтверждённой активности туберкулёза.

В конце курса лечения 186 чел. (61,8%) были полностью вылечены и другие 115 (38,2 %) больных успешно завершили лечение. В совокупности эффективное лечение было отмечено у 186 из 192 больных с бактериовыделением, что составляет по стандартам ВОЗ 96,9% и свидетельствует о высокой эффективности лечения (Таблица 3.3).

**Таблица 3.3. - Распределение исследуемых больных в зависимости от формы туберкулёза лёгких и результата лечения (абс., %)**

Форма туберкулёза лёгких	Результат			
	«Вылечен»		«Лечение завершено»	
	Абс.	%	Абс.	%
Инфильтративный (n=209)	124	59,3	85	32,1

Диссеминированный (n=87)	59	67,8	28	29,9
Фиброзно-кавернозный (n=5)	3	60,0	2	40,0
p	>0,05			
Всего	186	61,8	115	38,2

Примечание: процент результатов лечения рассчитан по отношению к общему числу больных исследуемых групп и форме туберкулёза лёгких; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена)

Следующий этап нашего исследования включал анализ частоты, размеров и тяжести остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких, очаги с фиброзом и сморщиванием легкого с целью определения – каким образом данные изменения могут влиять на вероятность реактивации туберкулезного процесса.

Остаточные изменения в лёгких после туберкулёза, включая фиброз и сморщивание ткани, могут создавать условия для повторной активации инфекции. Эти изменения часто являются результатом предшествующего воспалительного процесса и могут ухудшать функцию лёгких, а также служить убежищем для дремлющих бактерий МБТ.

Исследование направлено на определение связи между степенью и характером остаточных изменений и вероятностью рецидива туберкулёза. Понимание этой связи поможет в разработке стратегий для предотвращения рецидивов, включая возможность раннего выявления и лечения пациентов с высоким риском рецидива. Также это может способствовать разработке более целенаправленных подходов к реабилитации пациентов после лечения туберкулёза, направленных на возможное рассасывание посттуберкулёзных изменений в лёгких (таблица 3.4).

**Таблица 3.4. - Распределение больных в зависимости от формы заболевания и остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких (абс., %)**

<b>Исходная форма туберкулёза лёгких</b>	<b>Остаточные посттуберкулёзные изменения в лёгких</b>
--	--

	Малые		Большие		Без остат. Изменений	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Инфильтративный (n=209)	136	65,1	52	24,9	21	10,0
2. Диссеминированный (n=87)	26	29,9	52	59,8	9	10,3
3. Фиброзно-кавернозный (n=5)	0	0,0	5	100,0	0	0,0
p	p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> >0,05					
Всего	162	53,8	109	36,2	30	9,97

Примечание: Процент остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких рассчитан по отношению к общему числу больных исследуемой группы; p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по Q-критерию Кохрена)

Как мы указывали в Главе 2 после лечения активного специфического процесса различают «малые» и «большие» остаточные изменения в лёгких.

Следует отметить, что при инфильтративной форме ТБ лёгких чаще отмечались малые посттуберкулёзные остаточные изменения (65,1% случаев). При диссеминированной форме, наоборот, чаще отмечались большие посттуберкулёзные остаточные изменения (59,8 случаев). Лечение 5 больных с фиброзно-кавернозной формой ТБ завершилось наличием больших посттуберкулёзных остаточных изменений у всех пятерых пациентов.

### 3.2. Ретроспективный анализ случаев рецидивов туберкулёза лёгких

Как мы указывали выше, рецидив ТБ состояния повторной атаки заболевания у больных, перенесших ТБ, получивших полный курс лечения от ТБ, по завершении которого были объявлены вылеченными или завершившим лечение, а теперь был диагностирован с повторным эпизодом активного ТБ.

Обобщение полученных результатов по окончании 10-летних наблюдений не выявило развитие рецидивов заболевания у 248 из 301 больных или 82,4% всех случаев. У 53 больных или в 17,6% случаев были зафиксированы рецидивы

заболевания. Из общего числа больных с рецидивами ТБ в 8,97% случаев были установлены ранние рецидивы и в 8,64% – поздние рецидивы.

Это число больных и послужило нам материалом для научного анализа (Таблица 3.5).

**Таблица 3.5. - Характеристика рецидивов туберкулёза лёгких по срокам их развития (n=301)**

<b>Рецидив туберкулёза</b>	<b>Количество больных</b>	<b>В %</b>
Ранний	27	9,0%
Поздний	26	8,6%
Нет рецидива	248	82,4%

Примечание: Процент рецидивов рассчитан по отношению к общему числу больных исследованной группы

В ходе изучения половозрастных характеристик у наблюдаемых пациентов с туберкулёзом было выявлено, что большинство случаев рецидива заболевания, независимо от времени их развития (будь то ранние или поздние рецидивы), встречались у пациентов мужского пола в возрастной группе от 19 до 44 лет, в том числе, ранние в 59,3% случаев и поздние рецидивы - в 57,7% случаев (Таблица 3.6).

При анализе первоначальных клинических форм ТБ было выявлено, что рецидивы заболевания в 40% случаев развивались после перенесенного фиброзно-кавернозного ТБ лёгких, после диссеминированного ТБ лёгких - в 6,9% случаев и инфильтративного ТБ легких - в 21,5% случаев. Деструктивная форма болезни как фиброзно-кавернозный ТБ легких как правило оставляет после себя большие фиброзные и сморщенные изменения в легких, что в разы увеличивает риск реактивации туберкулезного процесса.

**Таблица 3.6. - Половозрастная характеристика больных и сроки развития рецидивов (абс, %)**

<b>Срок развития</b>	<b>Половозрастная характеристика больных (n=53)</b>	
	<b>19-44 лет (n=38)</b>	<b>45-69 лет (n=15)</b>

рецидивов	Муж.		Жен.		Муж.		Жен.	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ранний (n=27)	16	59,3	3	11,1	7	25,9	1	3,6
Поздний (n=26)	15	57,7	4	15,4	6	23,1	1	3,8
P	<0,001				<0,05			

Примечание: процент рассчитан по отношению к числу рецидивов в исследуемой группе; p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами внутри возрастной группы (по точному критерию Фишера); при сравнении между возрастными группами p>0,05

Вышеуказанные особенности в зависимости от сроков развития рецидивов наглядно представлено в таблице 3.7.

**Таблица 3.7. – Ретроспективная оценка частоты случаев рецидива туберкулёза лёгких в зависимости от первоначальных форм заболевания (абс.,%)**

Срок развития рецидива	Изначальная форма туберкулёза лёгких						p
	Инфильтративный, (n=209)		Диссеминированный, (n=87)		Фиброзно-кавернозный, (n=5)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Ранний (n=27)	22	10,5	4	4,6	1	20,0	>0,05
Поздний (n=26)	23	11,0	2	2,29	1	20,0	<0,05

Примечание: процент рецидивов рассчитан по отношению к числу пациентов в исследуемой группе; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена)

Согласно полученным нами данным, рецидивы туберкулёза часто связаны с наличием значительных (больших) ПТОИ в лёгких, что было выявлено в ранние сроки в 65,4% и в поздние сроки в 81,5% случаях.

Таким образом, обнаружено, что рецидивы туберкулёза имеют тенденцию развиваться в более поздний посттерапевтический период (5 лет и больше), где частота рецидивов достигала 81,5% (Таблица 3.8). Эти данные помогут своевременно выявлять и предотвращать рецидивы туберкулёза, тем самым

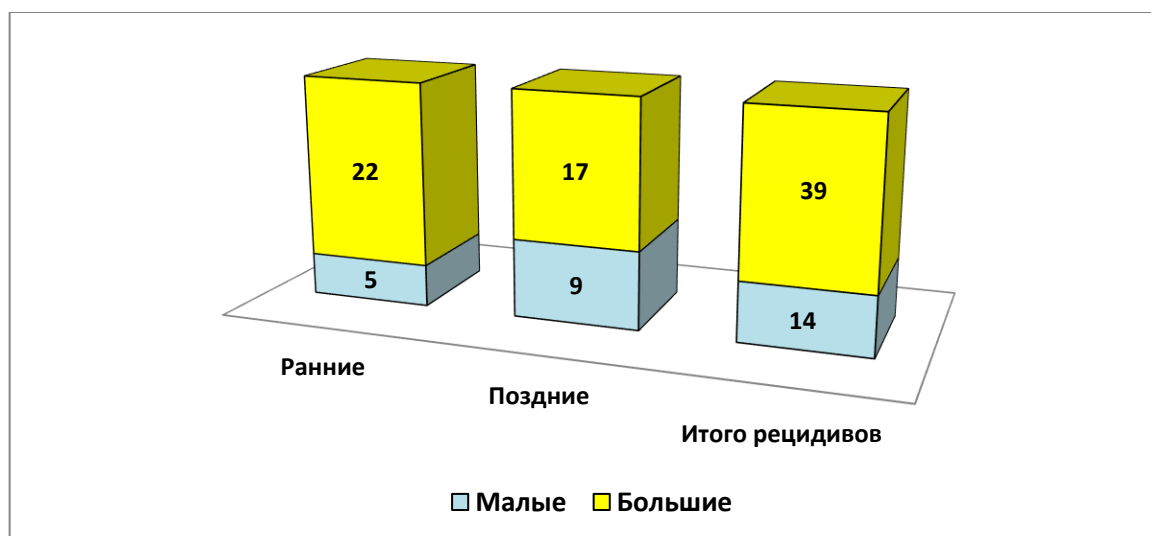
улучшая исходы лечения и качество жизни пациентов.

**Таблица 3.8. - Ретроспективная оценка частоты случаев рецидива туберкулёза лёгких в зависимости от остаточных посттуберкулёзных изменений (абс., %)**

Срок развития рецидивов	Всего рецидивов, n=53	Остаточные посттуберкулёзные изменения в лёгких					
		Малые		Большие		Без остат. Изменений	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ранний	27	5	18,5	22	81,5	0	-
Поздний	26	9	34,6	17	65,4	0	-

Примечание: процент рассчитан по отношению к числу рецидивов в исследуемой группе

На рисунке 3.1 представлены иллюстративные данные, которые позволяют более наглядно увидеть распределение развития ранних и поздних рецидивов в зависимости от остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких.



**Рисунок 3.1. - Зависимость развития рецидивов от наличия остаточных посттуберкулёзных изменений (ОПТИ) в лёгких, абс**

Динамический мониторинг данных рентгенографии легких выявил, что рецидивы ТБ при больших ПТОИ у 39 из 53 больных (73,6% случаев) развились в локализации первичного очага поражения.

Мы также провели анализ развития рецидива ТБ в зависимости от соблюдения назначенных режимов первичной химиотерапии у пациентов с

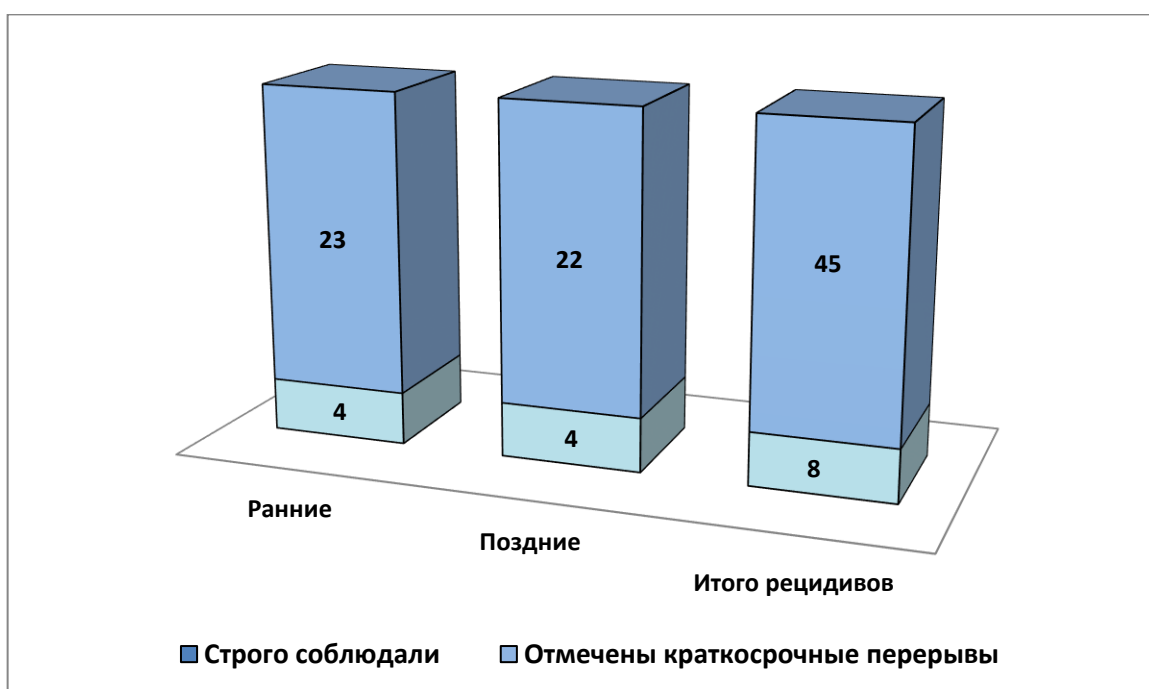
туберкулёзом лёгких выявил важную тенденцию: в подавляющем большинстве случаев рецидивов (85,2% ранних и 84,6% поздних) фиксировались нарушения в соблюдении рекомендованной схемы лечения. Эти нарушения чаще всего проявлялись в форме временных прерываний курса химиотерапии по различным причинам (Таблица 3.9).

**Таблица 3.9. - Ретроспективная оценка частоты случаев рецидива туберкулёза лёгких в зависимости от соблюдения назначенных режимов первичной химиотерапии (абс., %)**

Срок развития рецидивов	Соблюдение режимов химиотерапии				p
	Строго соблюдали		Краткосрочные перерывы		
	Абс.	%	Абс.	%	
Ранний (n=27)	4	14,8	23	85,2	<0,001
Поздний (n=26)	4	15,4	22	84,6	<0,001

Примечание: процент рассчитан по отношению к числу рецидивов в исследуемой группе; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Более наглядно это видно на рисунке 3.2.



**Рисунок 3.2. - Зависимость развития рецидивов от соблюдения режимов химиотерапии больными с туберкулёзом лёгких, абс**



На следующем этапе изучения факторов, которые способствуют развитию рецидивов туберкулёза, проводился анализ частоты встречаемости сопутствующих патологий (Таблица 3.10).

**Таблица 3.10. - Ретроспективный анализ развития рецидивов в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (абс, %)**

Срок развития рецидивов	Сопутствующее заболевание (с/з)							
	ВИЧ (n=3)		Сахарный диабет (n=3)		ХОБЛ (n=15)		Нет с/з (n=32)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ранний (n=27)	3	100,0	3	100,0	8	53,3	13	40,6
Поздний (n=26)	0	0,0	0	0,0	7	46,7	19	59,4

Примечание: процент рассчитан по отношению к числу рецидивов в исследуемой группе

Исследование показало высокий процент рецидивов ТБ среди пациентов с различными сопутствующими заболеваниями (21 чел.). Так, рецидив туберкулёза после завершения химиотерапии развился у всех 3-х пациентов с ВИЧ-инфекцией, у 3-х из 4-х больных сахарным диабетом и у 15 больных с ХОБЛ или в 41,7% из 36 больных. Из них у 8 (53,3%) рецидивы были ранние и у 7 (46,7%) - поздние. У 1 больного с сахарным диабетом и у 21 больного (58,3%) с ХОБЛ рецидивы не наблюдались.

Кроме того, отмечается, что среди пациентов с патологиями печени (6 человек) и гастродуоденальными язвами (3 человека), рецидивы туберкулёза не наблюдались.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что вероятность развития рецидивов туберкулёза лёгких тесно связана с рядом факторов. В частности, статистически значимыми факторами являются тип первоначального заболевания, наличие оставшихся после туберкулёза изменений в лёгких,

сопутствующие заболевания, а также соблюдение протоколов первичной химиотерапии.

Рецидивы ТБ наблюдались в 63,0% случаев среди больных с фиброзно-кавернозной формой заболевания. Высокий процент рецидивов был также зафиксирован у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями: 100,0% у пациентов с ВИЧ-инфекцией, 75,0% - сахарным диабетом, и 41,7% у тех, кто страдает от ХОБЛ. Более того, более 75,8% рецидивов ТБ происходили у тех, кто не соблюдал рекомендованные режимы первичной химиотерапии.

Значительным фактором, также оказывающим влияние на развитие рецидивов, является социальный статус пациентов. Было установлено, что все больные с рецидивами находились на уровне бедности. Этот аспект подчёркивает важность социальной поддержки и доступа к качественной медицинской помощи в профилактике и лечении туберкулёза.

### **3.3. Корреляционный анализ взаимосвязи причинных факторов в возникновении рецидивов туберкулёза лёгких**

Корреляционный анализ взаимосвязи между причинными факторами в развитии рецидивов ТБ изучался среди всех вышеуказанных предикторов заболевания.

Взаимозависимость первоначальной клинической формы ТБ и наличия ПТОИ в легких показал, что рецидивы ТБ чаще возникали у больных, которым изначально была выставлена фиброзно-кавернозная форма ТБ лёгких и обнаружены большие остаточные посттуберкулёзные изменения в лёгких, причём, эти рецидивы были классифицированы как ранние ( $r=0,97$ ); в то время как поздние рецидивы имели корреляционную связь у лиц с инфильтративной формой ТБ лёгких и малыми ПТОИ в лёгких ( $r=0,6$ ). При клинической форме диссеминированного и большими ПТОИ в лёгких и ранним сроком развития рецидивов корреляционная взаимосвязь не выявлена.

Высокий коэффициент взаимосвязи выявлен при корреляционном анализе больших ПТОИ в лёгких и несоблюдением режимов первичной химиотерапии в отношении рецидивов туберкулёза лёгких. Статистические данные показывают высокую корреляцию (коэффициент  $r=0,9$ ) между этими факторами. Однако, связи между развитием ранних и поздних рецидивов в ходе анализа не выявлено (или очень слабая), индекс корреляции ( $r=0,2$ ). Корреляционный анализ взаимосвязи между наличием остаточных после туберкулёзного поражения изменений в лёгких и сопутствующими заболеваниями выявил взаимосвязь с большими ПТОИ, ранних рецидивов ТБ лёгких и больных, у которых было отмечено одно из трех сопутствующих заболеваний: ВИЧ-инфицированность ( $r=1,0$ ), сахарный диабет ( $r=0,4$ ) или ХОБЛ ( $r=1,0$ ).

Таким образом, развитие рецидивов туберкулёза лёгких тесно связано с несколькими ключевыми факторами, включая значительные остаточные после туберкулёзного поражения изменения в лёгких, наличие фиброзно-кавернозного туберкулёза, нарушения в соблюдении режимов первичной химиотерапии, а также присутствие сопутствующих заболеваний, особенно таких как ВИЧ и сахарный диабет. Эти факторы в комплексе значительно повышают вероятность повторного появления заболевания, подчёркивая важность целостного подхода к лечению и профилактике (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Коэффициент корреляции между предикторами развития рецидивов туберкулёза лёгких (r)

К Ф Т Л	Фиброзно-каверн.				0,344	0,921	0,145	0,132	0,932	0,351	0,322	0,943	0,142	0,945	0,355
	Диссеминирован.				0,381	0,512	0,211	0,221	0,556	0,366	0,347	0,581	0,187	0,533	0,341
	Инфильтративный				0,411	0,621	0,284	0,184	0,523	0,387	0,468	0,523	0,144	0,521	0,411
О П Т И Л	Малые							0,121	0,462	0,442	0,387	0,611	0,163	0,510	0,477
	Большие							0,333	0,984	0,518	0,521	0,977	0,255	1,0	0,561
	Без остат. изм/							0,110	0,243	0,368	0,345	0,422	0,111	0,431	0,387
С Р Х	Строго соблюдали									0,411	0,366	0,374	0,122	0,355	0,166
	Краткосрочные перерывы									0,588	0,521	1,0	0,187	0,586	0,341
С З	ВИЧ-инф.													0,971	0,386
	Сахарный диабет													0,932	0,425
	ХОБЛ													1,0	0,511
	Нет соп.заб.													0,422	0,144
Л У	М/П/МЛУ ТБ														
	Чувств.ТБ														
		Инфильтративный	Диссеминированный	Фиброзно-кавернозный	Малые	Большие	Без остат. изм.	Строго соблюдали	Краткосрочные перерывы	ВИЧ-инф.	Сахарный диабет	ХОБЛ	Нет соп.заб.	М/П/МЛУ ТБ	Чув. ТБ
		К Ф Т Л			О П Т И Л			С Р Х			С З			Л У	

Примечание 1: КФТЛ - клинические формы ТБ лёгких; ОПТИЛ - остаточные посттуберкулёзные изменения в лёгких; СРХ - соблюдение режимов химиотерапии; СЗ - сопутствующие заболевания; ЛУ - лекарственная устойчивость. Примечание 2: «+» - есть прямая корреляционная взаимосвязь ( $r=0,8-1,0$ ); «-» - нет корреляционной взаимосвязи или же она слабая ( $r < 0,7$ )

### **3.4. Особенности течения рецидивов у больных туберкулёзом лёгких**

Особенности течения рецидивов ТБ лёгких в процессе лечения были проанализированы у 53 больных: 27 – с ранними и 26 человек - с поздними рецидивами ТБ или в совокупности у 17,6 % случаях.

Мы наблюдали всех 53 больных в ходе их повторной химиотерапии в стандартных режимах под контролем врача фтизиатра. До начала химиотерапии, больным были проведены: клинико-лабораторные, рентгено-томографическое исследование, ЭКГ, ФВД, УЗИ, ФБС по показаниям.

Из 53 больных благоприятное течение отмечено лишь у 6 (11,3 %), замедленное – у 17 (32,1 %) и прогрессирующее – у 30 (56,6 %) пациентов.

У большинства больных проявления рецидивов ТБ сопровождалось выраженной клинической симптоматикой.

Исходя из полученных данных, можно констатировать, что у значительного процента пациентов (74,8-91,8%), перенесших рецидивы туберкулёза, наблюдаются явные симптомы патологических изменений. Это обусловлено тем, что при первичном обследовании этих больных часто выявляются деструктивные формы заболевания, что и приводит к реактивации туберкулёза.

Так, несмотря на то, что тяжёлый синдром интоксикации выявлен примерно в одинаковой пропорции, соответственно в 52,8% и 49,8% случаев, то наличие осложнений при рецидивах было значительно чаще, чем при первоначальном процессе (соответственно в 32,1% и 18,6%), значительная распространённость процесса соответственно в 7,55% и 2,33% случаев, полости распада – соответственно в 7,55% и 1,99% случаев (таблица 3.12).

**Таблица 3.12. - Распределение больных в зависимости от выраженности клинико-рентгенологических проявлений рецидивов туберкулёза лёгких (абс.,%)**

Клинико-рентгенологические проявления	Впервые выявленный процесс (n=301)		Рецидивы (n=53)	
	Абс	%	абс	%
Тяжёлый синдром интоксикации	150	54,8	28	52,8
Наличие осложнений	56	20,5	17	35,3
Значительная распространённость процесса	7	2,6	4	8,3
Сформированные полости распада	6	2,2	4	8,3

Примечание: процент рассчитан по горизонтали при сравнении с теми же проявлениями

Таким образом, мониторинг последовательных рентгенограмм легких выявил, что в 73,6% случаев (39 из 53 пациентов) рецидив заболевания возник в месте первичного очага поражения, повторная активность туберкулёзного процесса происходила в тех же областях лёгких, где наблюдались остаточные посттуберкулёзные изменения. В 67,9% случаев рецидивы ТБ легких выявили лекарственную устойчивость к ПТП, когда первоначально МЛУ-ТБ было подтверждено лишь в 21,6% случаев (Таблица 3.13).

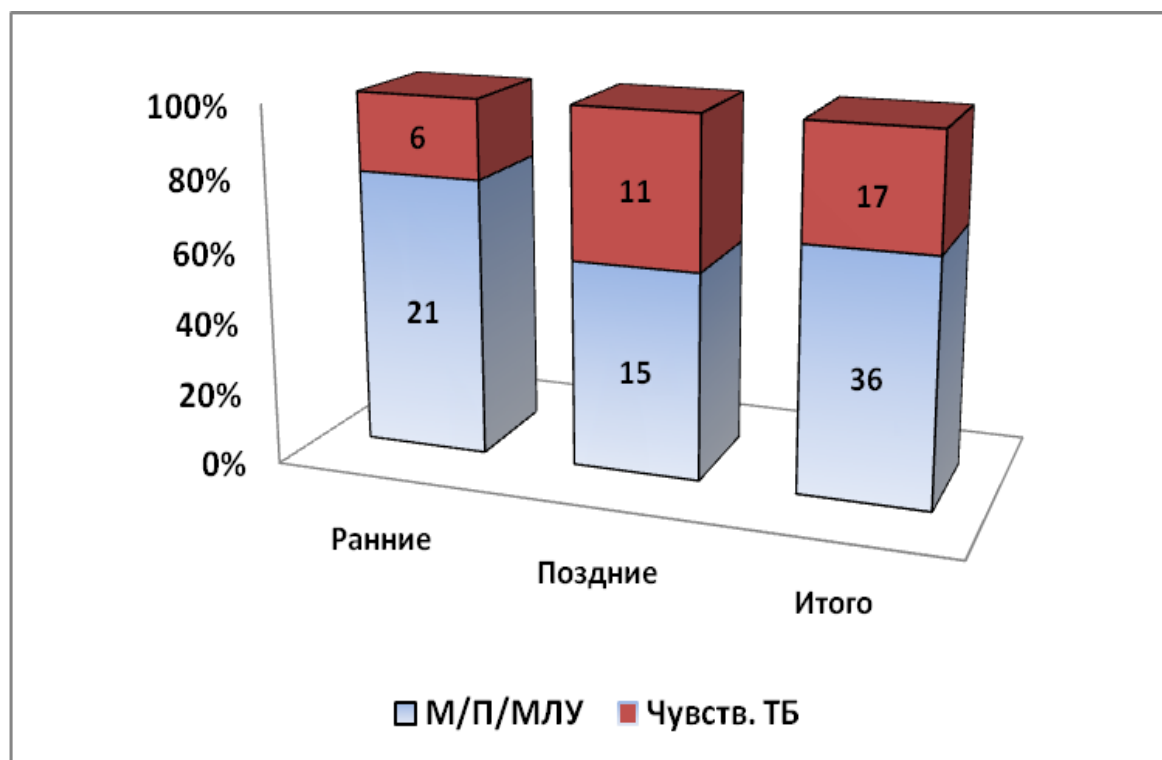
Наш анализ выявил, что у 21 больного рецидивы были ранними и у 15 – поздними (рисунок 3.3).

**Таблица 3.13. - Распределение больных в зависимости от устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам (абс., %)**

Группа больных	М/П/МЛУ ТБ	
	абс	%
Впервые выявленный процесс (n=301)	65	23,8
Рецидивы (n=53)	36	74,7

p	<0,001
---	--------

Примечание: М - моно-; П - поли-; МЛУ - множественная лекарственная устойчивость; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )



**Рисунок 3.3. - Распределение больных с рецидивами ТБ в зависимости от устойчивости МБТ к ПТП (абс, %)**

У 21 больных с рецидивами ТБ (39,6%) присутствовали сопутствующие патологии. Мы сосредоточили внимание исключительно на следующих коморбидных заболеваниях: ВИЧ-инфицированность была диагностирована у всех 3 пациентов (14,2%), ХОБЛ – у 15 больных (71,4%), сахарный диабет – у 3 человек (14,2%).

У 46 (87,8%) больных с рецидивами ТБ выявлены следующие осложнения: лёгочно-сердечная недостаточность - 42,6% случаев, кровохарканье и лёгочное кровотечение - 45,2% случаев.

Стандартный режим лечения больных с сохраненной чувствительностью к ПТП первого ряда, был назначен согласно Национальному руководству. Данная схема применялась у 21 больного. Лечение начиналось с интенсивной фазы,

длительностью в три месяца четыре ПТП: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Затем поддерживающая фаза химиотерапии 5 месяцев, 3 препарата: изониазид, рифампицин и этамбутол. В случаях, когда конверсия микобактерий туберкулёза (ТБ) не наблюдалась после трёхмесячной интенсивной фазы лечения, продолжительность этой фазы увеличивалась ещё на один месяц.

Для больных с МЛУ-ТБ назначали следующий режим химиотерапии: 8 месяцев интенсивной фазы CmPtoCsLfxPasZ, за которыми следовали 16 месяцев приёма ProCsLfxPasZ.

В случаях с полирезистентной формой устойчивости ТБ лечебная схема включала препараты первого ряда, эффективные против данного штамма, в сочетании с двумя группами резервных препаратов: аминогликозидами (как правило, каприомицином или амикацином) и фторхинолонами (левофлоксацином или моксифлоксацином). Этот подход позволяет адаптировать лечение к конкретным характеристикам устойчивости бактерий и повышает вероятность успешного лечения рецидивов туберкулёза у пациентов с различными формами лекарственной устойчивости.

Эффективность лечения у пациентов оценивалась на основе нескольких критериев. Во-первых, учитывались сроки конверсии мазка мокроты, определяемые бактериоскопически и с помощью посева. Во-вторых, оценка включала успешное завершение полного курса химиотерапии.

Для анализа частоты и сроков конверсии мокроты, а также для изучения исходов заболевания использовались разные подходы в зависимости от группы пациентов. В случае больных первоначальным туберкулёзом применялся ретроспективный анализ, что позволяло оценить данные за предыдущий период. Для группы пациентов с рецидивами заболевания использовался проспективный подход, предполагающий наблюдение и анализ данных в реальном времени. Эти методы оценки позволяли получить объективную картину эффективности лечения и динамики заболевания в различных группах пациентов.



В процессе лечения как лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-устойчивых форм туберкулёза (ТБ) использовался метод ежемесячного посева мокроты на плотные питательные среды. Это делалось с момента начала химиотерапии для наблюдения за динамикой заболевания и эффективностью лечения.

Конверсия посева мокроты определялась как месяц, в течение которого впервые были получены отрицательные результаты культуры. Важным условием для подтверждения конверсии являлось получение исключительно отрицательных результатов во всех последующих анализах. Это гарантировало, что микобактерии туберкулёза были успешно подавлены лечением, и заболевание перешло в неактивную фазу.

Частота и сроки конверсии посевов мокроты представлены в таблице 3.14.

**Таблица 3.14. - Частота и сроки конверсии посевов мокроты при лечении больных с рецидивами туберкулёза лёгких (абс., %)**

Группа больных	Частота и сроки конверсии мокроты								Всего	
	1 мес.		2 мес.		3 мес.		4 мес.			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ с сохранённой чувствительностью у больных с первоначальным процессом (n=236) (ретроспективный анализ)	161	68,2	38	16,1	37	15,7	-	-	236	100,0
М/П/МЛУ у больных с первоначальным процессом (n=65) (ретроспективный анализ)	9	13,8	17	26,2	28	43,1	9	13,8	65	100,0
Рецидив ТБ с сохранённой чувствительностью (n=17) (проспективный анализ)	4	23,5	8	47,1	3	17,6	-	-	15	88,2
Рецидив ТБ с М/П/МЛУ (n=36) (проспективный анализ)	3	9,38	4	12,5	7	21,9	8	25,0	25	69,4

Анализ данных из таблицы 3.14 позволяет сделать вывод о высокой эффективности лечения туберкулёза (ТБ) среди пациентов с сохранённой чувствительностью микобактерий ТБ к ПТП. Эта эффективность была оценена спустя 4 месяца лечения в двух различных подгруппах пациентов. В подгруппе больных с первоначальным процессом болезни эффективность лечения составила 100,0%. То же самое касается и подгруппы пациентов с рецидивами ТБ, где эффективность лечения достигла 90,5%.

В процессе лечения туберкулёза (ТБ) наблюдалась тенденция достижения конверсии мокроты по посеву культуры обычно в течение первых трех месяцев терапии. Это указывает на высокую эффективность лечения в начальной фазе. Кроме того, в подгруппе больных с первоначальным процессом туберкулёза в лёгких, включая тех, кто имел разные виды лекарственной устойчивости, эффективность лечения также оказалась весьма высокой. К концу четвёртого месяца лечения, эффективность составила 100%, при этом максимальный эффект наблюдался уже к концу третьего месяца. Анализ эффективности лечения больных туберкулёзом (ТБ) с различными видами лекарственной устойчивости показывает разные результаты в зависимости от характера заболевания и его истории. У больных с рецидивами с сохраненной чувствительностью к ПТП эффективность лечения составила 88,2% случаев, среди МЛУ-ТБ - заметно ниже, составив 69,4% или 25 из 36 пациентов. В то же время, у 11 пациентов из этой группы (30,6%) не был достигнут положительный эффект от лечения по критерию прекращения бактериовыделения методом посева в установленные сроки.

В рамках исследования мы провели анализ исходов заболевания у пациентов с туберкулёзом (ТБ) после завершения полного курса химиотерапии, что включало как больных с чувствительной формой ТБ, так и больных с моно- (М), поли- (П) и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Особое внимание в этом анализе было уделено результатам теста на

лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Результаты лечения больных в исследуемых группах представлены в таблице 3.15.

По данным таблицы 3.15, клинико-рентгенологический и бактериологический благополучный результат лечения после завершения полного курса химиотерапии ПТП среди больных с чувствительным ТБ составил 97,0% и эффективность лечения у больных с устойчивыми формами ТБ получена в 76,4% случаев.

**Таблица 3.15. - Результаты лечения больных с рецидивами туберкулёза (абс., %)**

Результат лечения	Больные с рецидивом ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП (n=17)		Больные с рецидивом ТБ с М/П/МЛУ (n=36)		p
	абс	%	абс	%	
Благоприятный исход	15	97,0	25	76,4	>0,05
Нарушение режима	1	6,5	4	12,2	>0,05*
Неудачное лечение	1	6,5	6	18,3	<0,05*
Летальный исход	-	-	1	3,1	

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

В ходе лечения ТБ было зафиксировано, что летальный исход встречался в 3,1% случаев среди пациентов с устойчивой формой ТБ. Также отмечено, что нарушения в соблюдении режима лечения наблюдались у 6,5% больных с сохраненной чувствительностью к ПТП и у 12,2% больных с МЛУ-ТБ, без эффекта - у 1 больного с сохраненной чувствительностью к ПТП и у 18,3% больных с МЛУ-ТБ. Эти результаты подчёркивают значимость проблемы соблюдения лечебного режима и сложностями, связанными с терапией

устойчивых форм туберкулёза, что требует дополнительного внимания и индивидуализированного подхода к лечению в каждом конкретном случае.

Таким образом, особенностями развития и течения рецидивов ТБ лёгких были следующие:

- по частоте развития – при 10-летнем наблюдении рецидивы ТБ лёгких развились в 17,6% случаях;
- ранние и поздние сроки развития рецидивов ТБ возникают примерно одинаково;
- благоприятное клиническое течение рецидивов ТБ было в 11,3% случаев, замедленное – в 32,1% и прогрессирующее – в 56,6% случаев;
- острое начало рецидива ТБ отмечено в 18,9%, подострое – у 81,1% случаев;
- симптомы: повышение температуры тела наблюдалось у 44,9% больных, чрезмерное снижение веса – у 31,5% пациентов, повышенная слабость – у 26,3% случаев, чрезмерная потливость – в 24,7%, воспалительные изменения в лёгких – в 44,0% случаев, продуктивный кашель - у 2/3 больных, изменения в анализе крови с повышенным СОЭ - у 47,0% пациентов;
- ВИЧ-инфекция установлена у 3 из 21 больных с сопутствующими патологиями (14,3%), ХОБЛ – у 15 из 21 (71,4%) больных, сахарный диабет – у 3 из 21 (14,3%) человек.
- осложнения основного заболевания (87,8%), среди которых чаще диагностировались лёгочно-сердечная недостаточность – в 42,6% случаев, кровохарканье и лёгочное кровотечение (45,2% случаев).
- наличие осложнений при рецидивах было значительно чаще, чем при первоначальном процессе (соответственно в 32,1% и 18,6%,  $p < 0,01$ );
- значительная распространённость процесса в лёгких соответственно в 7,55% и 2,33% случаев ( $p < 0,01$ );
- в 7,55% и 1,99% случаев ( $p < 0,01$ ) выявлены полости распада;
- большие ПТОИ в легких и в 73,6% случаев в первичном очаге;
- МЛУ-ТБ при рецидивах встречается в 67,9% случаев;

- Положительный эффект лечения рецидивов выявлен в 88,2% при чувствительном и в 69,4% - при МЛУ-ТБ.

### **3.5. Динамика изменений регистрации случаев туберкулёза и частоты возникновения рецидивов заболевания в Республике Таджикистан за 2011-2020 годы (по анализу данных Национального ТБ регистра)**

Согласно дизайну диссертационной работы, вторым этапом наших исследований был анализ данных официальной статистики по регистрации случаев ТБ и рецидивов заболевания за 2010-2020 годы (Национальный ТБ регистр).

Анализ официальной статистики за последние 11 лет показывает устойчивую тенденцию к снижению числа зарегистрированных случаев туберкулёза (Таблица 3.16). Согласно данным, представленным в таблице 3.16, количество случаев ТБ уменьшилось с 7641 в 2010 году до 4315 в 2020 году. Более детальный анализ структуры зарегистрированных случаев ТБ выявил, что основной вклад в это снижение вносит уменьшение числа новых случаев ТБ. За рассматриваемый 11-летний период времени динамика выявления рецидивов и повторных случаев туберкулёза (ТБ) была нерегулярной: периоды резкого увеличения числа случаев чередовались с периодами их снижения. Стоит отметить, что общая тенденция снижения числа зарегистрированных случаев ТБ за эти годы соотносится с уменьшением числа случаев ТБ, чувствительных к противотуберкулёзным препаратам (ПТП). Однако динамика изменений числа случаев ТБ с устойчивостью микобактерий ТБ (МБТ) к ПТП также характеризуется непостоянством.

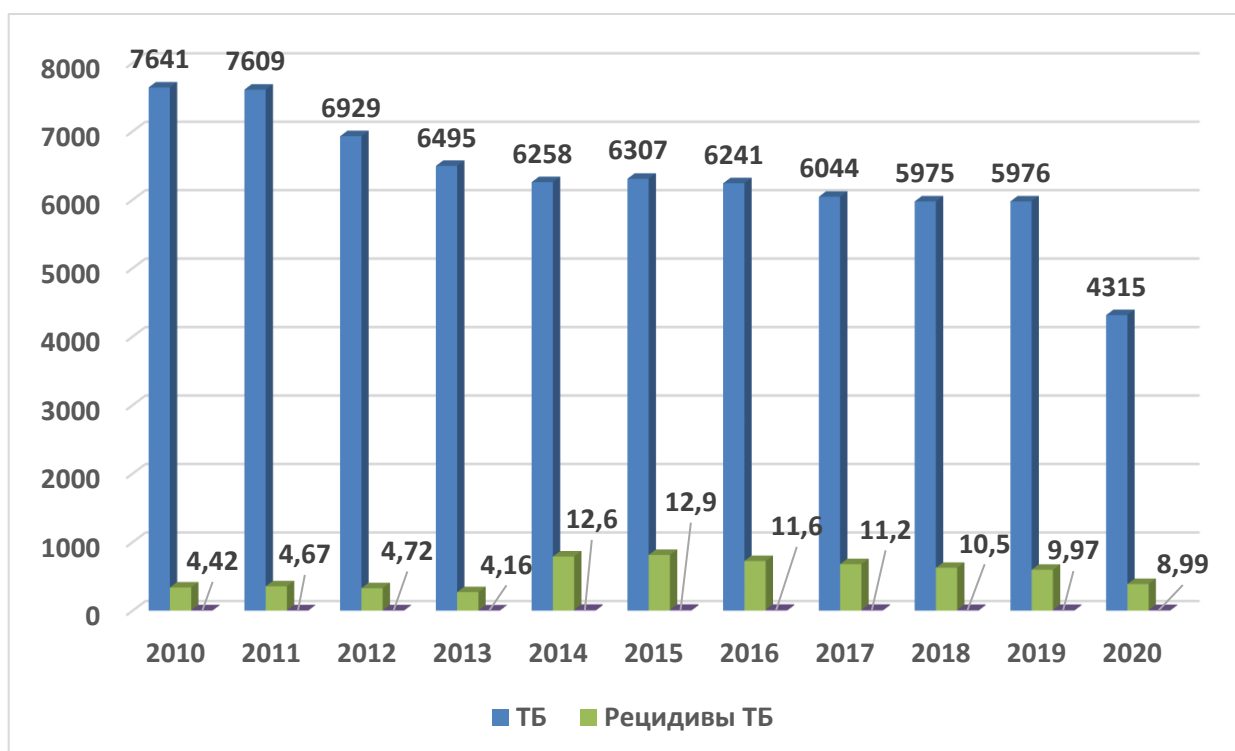
**Таблица 3.16. - Динамика изменений и структура зарегистрированных случаев ТБ за последние 11 лет (по данным официальной статистики)**

Случаи ТБ	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ТБ всего	7641	7609	6929	6495	6258	6307	6241	6044	5975	5976	4315
ТБ новые случаи	6656	6680	6181	5306	5014	5065	5241	5231	5102	5159	3736

Рецидивы ТБ	338	355	327	270	790	813	724	678	614	596	388
Ранее леченные случаи ТБ	647	574	421	919	454	429	276	135	248	221	191
ТБЧ	7308	7005	6156	5584	5356	5605	5493	5121	5085	5098	3758
ТБУ	333	604	773	911	902	702	748	923	890	878	557

Примечание: в таблице даны абсолютные значения зарегистрированных случаев; ТБЧ – ТБ, чувствительный к противотуберкулёзным препаратам; ТБУ – ТБ, устойчивый к противотуберкулёзным препаратам

Результаты анализа динамики изменений в количестве рецидивов туберкулёза (ТБ) за последние 11 лет, проведённого нами, свидетельствуют о том, что рецидивы заболевания регистрируются с разной частотой ежегодно. Процентное соотношение рецидивов к общему числу зарегистрированных случаев ТБ варьирует от 4,16% до 12,9%, при этом средний показатель составляет 8,7% (Рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4. - Динамика изменений случаев рецидивов (в %) по отношению к общему числу зарегистрированных случаев ТБ (в абс.) за 11 лет**

Таким образом, несмотря на некоторое улучшение в целом эпидемиологической ситуации по ТБ, ситуация по заболеваемости ТБ лекарственно устойчивыми формами болезни остаётся напряженной. Также, несмотря на ежегодное некоторое снижение числа рецидивов заболевания, имеется острая необходимость в усилении проведения противорецидивных мероприятий, которые неоднозначно налажены в разных регионах республики.

Далее мы провели анализ половозрастной структуры и распределение по регионам страны случаев рецидивов чувствительных (ТБЧ) и устойчивых форм туберкулёза (ТБУ) за 2018 год. 2018 год был выбран нами не случайно: после него началась пандемия COVID-19 и все данные официальной статистики стали искажены и процесс своевременной регистрации выявленных случаев также нарушился.

Так, всего в 2018 году было зарегистрировано 614 случаев рецидива ТБ, в том числе у мужчин – 349 (58,4%) и у женщин – 265 (41,6%) случаев, большинство случаев выявлены в возрастной группе 19-35 лет (40,9%), затем – в возрасте 51-70 лет (29,6%), далее идёт возрастная группа 36-50 лет (26,1%) и до 18 лет – 21 случай или 3,42%. Рецидивы от ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП выявлены в 290 (47,2%) и от ТБ с лекарственной устойчивостью в 324 (52,8%) случаях. Структура распределения случаев рецидива заболевания по регионам была следующей: самое большее число случаев рецидива выявлено в Хатлонской области: среди ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП выявлены 109 (37,6%) и ТБ с лекарственной устойчивостью – 132 (40,7%) случаев. В Согдийской области – среди ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП выявлены 43 (14,8%) и ТБ с лекарственной устойчивостью – 87 (26,9%) случаев. В ГБАО – соответственно 68 (23,4%) и 15 (4,63%) случаев, в РРП – 29 (10,0%) и 55 (17,0%) случаев и в г. Душанбе – 41 (14,1%) и 35 (10,8%) случаев (таблица 3.17).

Таким образом, анализ данных официальной статистики за 11 последних лет показал стабильное снижение числа зарегистрированных случаев ТБ.



Основным фактором этого снижения является уменьшение количества новых случаев ТБ с сохранённой чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам. Параллельно проведённый анализ динамики числа рецидивов ТБ после успешного лечения показал, что ежегодно рецидивы заболевания составляют от 4,16% до 12,9% от всех зарегистрированных случаев ТБ. Более того, было замечено, что рецидивы чаще всего развиваются у мужчин (58,4%), особенно в возрастной группе от 19 до 35 лет, и чаще встречаются среди жителей Хатлонской области.

Наблюдаемое общее улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу (ТБ) является положительным признаком, однако следует отметить, что проблема заболеваемости лекарственно устойчивыми формами ТБ остаётся серьёзной и требует особого внимания. Устойчивость микобактерий к противотуберкулёзным препаратам представляет собой значительное препятствие для эффективного лечения и контроля над распространением заболевания.

**Таблица 3.17. - Половозрастная характеристика и распределение по регионам страны случаев рецидивов чувствительных (ТБЧ) и устойчивых форм туберкулёза (ТБУ)**

Регион страны	Рецидив ТБ	Гендер				Возрастная группа (лет)												Всего, абс.	
		Муж.		Жен.		5-10		11-15		16-18		19-35		36-50		51-70			
		Аб	%	Аб	%	Аб	%	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Аб	%	Абс.	%	Абс.	%
ГБАО	Рецидив ТБЧ	44	64.7	24	35.2	-	-	1	1.4	-	-	18	26.4	21	30.8	28	41.2	68	23,4
	Рецидив ТБУ	14	93.3**	1	6.6	-	-	-	-	1	6	5	33.3	7	46.6	2	13.3	15	4,63
Хатлонская область	Рецидив ТБЧ	57	52.2	52	47.7	-	-	-	-	4	3.6	39	35.7	30	27.5	36	33	109	37,6
	Рецидив ТБУ	75	56.8	57	43.2	-	-	-	-	3	2.2	58	43.3	32	24.2	39	29.5	132	40,7
Согдийская область	Рецидив ТБЧ	17	39.5	26	60.4	-	-	-	-	1	2.3	21	48.8	12	27.9	9	20.9	43	14,8
	Рецидив ТБУ	55	63	32	36.7	1	1.1	-	-	1	1.1	33	37.9	31	35.6	21	25.2	87	26,9
РРП	Рецидив ТБЧ	16	55.2	13	44.8	-	-	-	-	1	3.4	16	55.1	4	13.7	8	27.5	29	10,0
	Рецидив ТБУ	31	56.3	24	43.3	-	-	-	-	4	7.2	25	45.4	11	20	15	27.2	55	17,0
Душанбе	Рецидив ТБЧ	24	60	17	40	2	5	1	2.5	-	0	18	45	6	15	14	37.5	41	14,1
	Рецидив ТБУ	16	45.7	19	54.2	-	-	-	-	1	2.8	18	51.4	6	17.1	10	28.5	35	10,8
Итого	Рецидив ТБЧ	158	45,3	132	49,8	2	66,7	2	100,0	6	37,5	112	44,6	73	45,6	95	52,2	290	47,2
	Рецидив ТБУ	191	54,7	133	50,2	1	33,3	-	-	10	62,5	139	55,4	87	54,4	87	47,8	324	52,8
<b>Всего</b>		<b>349</b>	<b>100</b>	<b>265</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>251</b>	<b>100,0</b>	<b>160</b>	<b>100</b>	<b>182</b>	<b>100</b>	<b>614</b>	<b>100</b>

Несмотря на ежегодное некоторое снижение числа рецидивов заболевания, имеется острая необходимость в усилении проведения противорецидивных мероприятий, которые налажены в разных регионах республики неоднозначно.

## **ГЛАВА 4. ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

Эпидемиологическая ситуация по ТБ в Таджикистане остается напряженной, в особенности ситуация с МЛУ-ТБ. Хотя Республика Таджикистан добилась огромных успехов в защите населения от ТБ, основные национальные индикаторы по ряду причин всё ещё не достигнуты. Одним из таких препятствий является рецидив ТБ.

Как и другие страны, Таджикистан пострадал от пандемии COVID-19. По оценкам ВОЗ, смертность от ТБ в Республике Таджикистан ежегодно снижалась в среднем на 3,2% в период 2005-2019 гг. Однако к концу 2020 г. оценочный показатель смертности от ТБ в Таджикистане возрос в сравнении с 2019 г. Одновременно с этим, данные официальной статистики по числу летальных исходов от ТБ снизилось в 2020 г. по сравнению с 2019 г. Это снижение в 2020 г., несмотря на оценочные прогнозы увеличения, могло быть связано с эпидемией COVID-19, поскольку случаи смерти от ТБ могли быть зарегистрированы как случаи смерти от COVID-19. Уменьшилось также количество зарегистрированных случаев ТБ. Так, в период 2016-2019 гг., до пандемии COVID-19, заболеваемость ТБ в Таджикистане ежегодно снижалась в среднем на 5,3%. Однако, в 2020 г. из-за нарушения оказания плановых медицинских услуг и изменения обращения населения за медицинской помощью снижение заболеваемости ТБ составило 29% по сравнению с 2019 г. Так, в 2019 г. всего было зарегистрировано 5 979 случаев ТБ (63,8/100 000 населения), тогда как в 2020 г. было зарегистрировано всего 4 316 случаев ТБ (43,6/100 000 населения). Ежемесячная регистрация случаев туберкулёза показывает снижение данного показателя с мая 2020 г. по январь 2021 г., что соответствует периоду возникновения и спада волны пандемии COVID-19 в стране. Выравнивание регистрации новых случаев ТБ после января 2021 года показывает постепенное восстановление эпидемиологической ситуации. За период 2016-2019 гг. частота регистрации новых случаев и рецидивов ТБ у детей (в возрасте 0-14 лет)

составила 13,1-11,1 на 100 000 человек. В 2020 г. заболеваемость ТБ среди детей снизилась с 12,7/100 000 в 2019 г. до 7,8/100 000 населения, что также было связано с эпидемией COVID-19. Проведённый анализ выявил влияние пандемии COVID-19 на мнимое улучшение основных эпидемиологических показателей по ТБ в Республике Таджикистан и повышение риска развития рецидивов в будущие годы. Чтобы сделать окончательные выводы о реальной эпидемиологической ситуации по ТБ в постковидный период, необходимо продолжить отслеживание динамики показателей заболеваемости и смертности от ТБ среди взрослых и детей, как минимум, ещё два года. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что пациенты, ранее переболевшие туберкулёзом лёгких имеют более высокий риск заболевания COVID-19, а сочетанная инфекция лёгочного туберкулёза и COVID-19 может привести к плохому прогнозу из-за ранее существовавших поражений лёгких, вызванных туберкулёзом. При этом, постковидный фиброз лёгких может также усугублять фиброзные последствия туберкулёза лёгких, вызывая более выраженную дыхательную недостаточность. Клинические и рентгенологические данные показали, что у пациентов, выздоровевших от COVID-19, наблюдается высокий уровень фиброза и ограничения функции лёгких. У больных активным туберкулёзом или выздоровевших от него также наблюдаются фиброзно-рубцовые изменения в лёгких и, как следствие, некоторая степень нарушения дыхательной функции. Степень этих изменений зависит от степени отложения коллагена в паренхиме лёгких, накопления фибрина и эластина в лимфе и плазме крови и некоторых других иммунных механизмов. В результате естественной эволюции инфекции SARS-CoV-2 болезнь может протекать бессимптомно, развиваться с лёгкими симптомами или переходить в тяжёлые клинические формы, это зависит от иммунореактивности организма, приводящей либо к выздоровлению, либо к интенсивному воспалению лёгких, что имеет важное прогностическое значение. Хотя разработка и внедрение более эффективных мер снижения заболеваемости и тяжести течения COVID-19 продолжают оставаться приоритетом, все большее внимание уделяется возникающей проблеме раннего выявления и правильной

дифференциации поражений лёгких как основным факторам предупреждения развития рецидивов заболевания.

Цифровая рентгенография органов грудной клетки является эффективным диагностическим подходом обнаружения характера поражений лёгочного туберкулёза и его поздних осложнений. Она способствует верификации наличия каверн, бронхоэктазии, милиарных поражений, лёгочных гранулём, поражения грудных лимфатических узлов и фиброзных изменений.

С целью раннего выявления этих процессов противотуберкулёзная служба Республики Таджикистан с самого начала пандемии COVID-19 начала внедрять рекомендованный ВОЗ инновационный подход «CAD – computer aid detection», применение искусственного интеллекта в помощь практикующим врачам для раннего выявления болезней лёгких. Сегодня во многих Центрах по защите населения от туберкулёза страны функционируют портативные цифровые рентген-установки с установленной в них программой CAD. 15 аппаратов закуплены Агентством США по международному развитию (USAID), один - Партнерством “Остановить туберкулез”, Таджикистан, и ещё 10 аппаратов заложены в гранте Глобального Фонда по борьбе с ТБ, СПИД и малярией. На всех этих аппаратах заложена закупка, инсталляция и обучение программе CAD с поддержкой обслуживания в течение 5 лет. Первые результаты внедрения этой инновации значительно улучшили раннее выявление поражений лёгочной ткани, что даёт возможность не допускать развития процесса до фатального исхода. Более того, противотуберкулёзной службой страны для её интеграции с пульмонологической службой внедрена стратегия PAL (practical approach lung diseases), рекомендованная ВОЗ. Учитывая факт отсутствия пульмонологической инфраструктуры и в целом пульмонологов в сельских регионах страны, опыт интеграции противотуберкулёзной службы, которая во всех регионах страны имеет свою инфраструктуру, кадровый потенциал и отработанную логистическую цепь предоставления специализированных услуг будет способствовать достижению глобальных целей по предотвращению

фатальных исходов при коморбидных посттуберкулёзных и постковидных фиброзах лёгких.

Настоящее исследование ставило перед собой задачу разработать комплекс мер профилактики реактивации туберкулёзной инфекции и организовать их реализацию как со стороны фтизиатрической службы, так и вовлечь в этот процесс специалистов общей лечебной сети.

Как мы указывали выше, реактивация туберкулеза развивается двумя путями, это рецидив и реинфицирование. Разработанные нами мероприятия во-первых направлены на непосредственно противорецидивные мероприятия, во-вторых – на минимизацию риска повторного инфицирования после перенесённого ТБ.

Таким образом, согласно нашим результатам, представленным в предыдущей главе, к предикторам развития рецидивов ТБ можно отнести следующие факторы: отсутствие приверженности к лечению при первичном лечении ТБ лёгких, наличие первичной лекарственной устойчивости к ПТП, ВИЧ-инфицированность, ХОБЛ, сахарный диабет, а также лёгочно-сердечная недостаточность и наличие больших ПТОИ в лёгких.

Для лучшей иллюстрации причин развития рецидивов ТБ лёгких приведём 3 случая клинических наблюдений:

#### **Наблюдение 1.**

Больной Х., 46 лет (амбулаторная карта №15/15), житель г. Душанбе. Лечился амбулаторно в 2016 г. по поводу рецидива инфильтративного ТБ обоих лёгких в фазе распада и обсеменения. МБТ+. Болен с 2011 года инфильтративным ТБ верхней доли правого лёгкого в фазе распада, МБТ+.

Получал лечение по первой категории ДОТС (режим лечения того времени) в течение 6 месяцев под наблюдением семейного врача и семейной медсестры. Пациент был дехканином, работал в хлопковом поле, условия жизни были неблагоприятными.

Состояние удовлетворительное, жалобы на кашель по утрам. При аускультации справа на проекции верхней доли прослушиваются на фоне везикулярного дыхания единичные мелкопузырчатые хрипы. Со стороны ССС и ЖКТ изменений не выявлено. Гемограмма: Hb - 130 г/л, лейкоциты -  $5,3 \times 10^9$ /л, п - 3%, с - 57%, л - 31%, э - 4%, м - 5%, СОЭ - 8 мм/час.

На фоне проводимой терапии прекратилось бактериовыделение на 56 день химиотерапии. В амбулаторной карте наблюдения больного были зафиксированы записи не регулярного приёма ПТП. После получения 112 доз поддерживающей фазы химиотерапии результат лечения констатирован как «вылечен». Однако, на повторной рентгенограмме лёгких от 1.07.2011 справа в проекции S1+2 выраженный фиброз с бронхоэктазами и большие ПТОИ в лёгких. Наблюдался в учреждение ПМСП по месту жительства, однако, в последующие годы профилактические обследования и противорецидивная терапия не проводилась.

Больной повторно заболел в январе 2016 года, после перенесённого гриппа появился кашель со слизистой мокротой, температура сначала была высокой, через 20 дней держалась в пределах  $37,5-37,4^{\circ}\text{C}$ , беспокоили одышка, иногда в мокроте выделялись прожилки крови по утрам. Обратился в Центр по борьбе с ТБ. После обследования поставлен поздний рецидив инфильтративного ТБ левого лёгкого. Больной от стационарного лечения отказался.

Гемограмма: Hb - 115 г/л, лейкоциты -  $11,0 \times 10^9$ /л, п - 6%, с - 59%, л - 21%, э - 6%, м - 8%, СОЭ - 30 мм/час. Анализ мокроты: микроскопически МБТ+, GeneXpert МБТ+ чувствительный к рифампицину. Мокрота также отправлена на посев.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки: с обеих сторон, больше слева, на всем протяжении определяется интенсивное неомогенное затемнение лёгочной ткани с множественными участками просветления разных размеров. Синусы с обеих сторон свободные, органы средостения не смещены (рисунок 4.1).



На основании данных обследования поставлен диагноз: инфильтративный ТБ левого лёгкого в фазе распада и обсеменения. Поздний рецидив. МБТ+. Назначено лечение по 2 категории DOTS (режим лечения того времени).



**Рисунок 4.1. - Рентгенограмма больного X. от 25.01.2016.**

В динамике через 3 месяца положительная тенденция не наблюдается. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки: с обеих сторон, больше слева на всем протяжении определяется интенсивное неомогенное затемнение лёгочной ткани с множественными участками просветления разных размеров. Синусы с обеих сторон свободные, органы средостения не смещены (рисунок 4.2).

Результаты микроскопического исследования мокроты оставались положительными и тест на лекарственную чувствительность не выявил устойчивости к ПТП. Больному была продлена интенсивная фаза на 28 дней, после которой результаты микроскопического исследования мокроты вновь

оставались положительными. По окончании полного курса химиотерапии положительная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика не наблюдалась. Исход лечения констатирован как «неудача лечения».



**Рисунок 4.2. - Рентгенограмма больного Х. от 8.05.2016.**

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует зависимость развития рецидива ТБ это прерывание курса первоначальной химиотерапии, социально-экономический статус семьи, большие ПТОИ в лёгких и отсутствие противорецидивной терапии.

Второй пример иллюстрирует, как уже другие предикторы рецидивов способствовали повторной атаке заболевания.

**Наблюдение 2.** Больная Ч., 62 года (амбулаторная карта №5/15), жительница г. Куляб. Наблюдается и лечится в учреждении ПМСП по месту жительства с 2012 года с диагнозом: сахарный диабет.

Первый эпизод ТБ был выявлен в 2007 году, также инфильтративный ТБ верхней доли правого лёгкого в фазе распада, МТ-. Получала специфическую

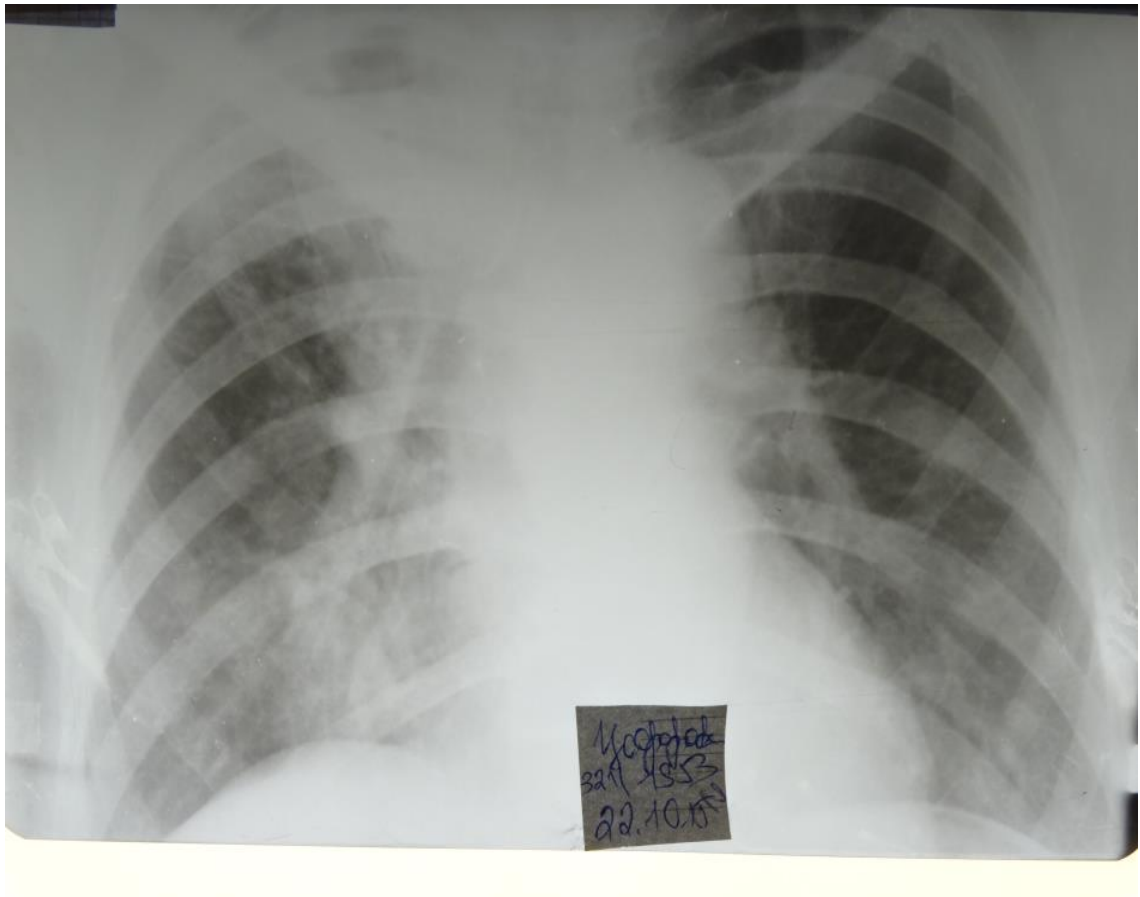
терапию в течение 6 месяцев под наблюдением семейного врача и семейной медсестры. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, жалобы прекратились, прибавила в весе. На рентгенограмме лёгких от 01.09.2004 справа в верхней доли отмечались уплотнившиеся плотные очаги разных размеров с фиброзами к корню лёгкого, корни структурные.

Состояние, согласно записям амбулаторной карты, удовлетворительное, жалоб не предъявляла. В лёгких прослушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ЧСС – 70 ударов в минуту. А/Д – 110/60 мм/рт/ст. Живот мягкий, безболезненный. Гемограмма: Нб - 120 г/л, лейкоциты -  $6,5 \times 10^9$ /л, п - 3%, с - 54%, л - 33%, э - 4%, м - 6%, СОЭ - 6 мм/час.

Больная в течение 2005 года была под наблюдением Городской поликлиники по месту жительства.

Больная повторно заболела в январе 2014 года после переохлаждения, также много лет страдает сахарным диабетом, появился кашель со слизистой мокротой, температура сначала была высокой, затем – субфебрильная в пределах  $37,3-37,4^{\circ}\text{C}$ . Беспокоила одышка при физической нагрузке. Обратилась к семейному врачу и после рентгенологического исследования была направлена в Центр по борьбе с ТБ.

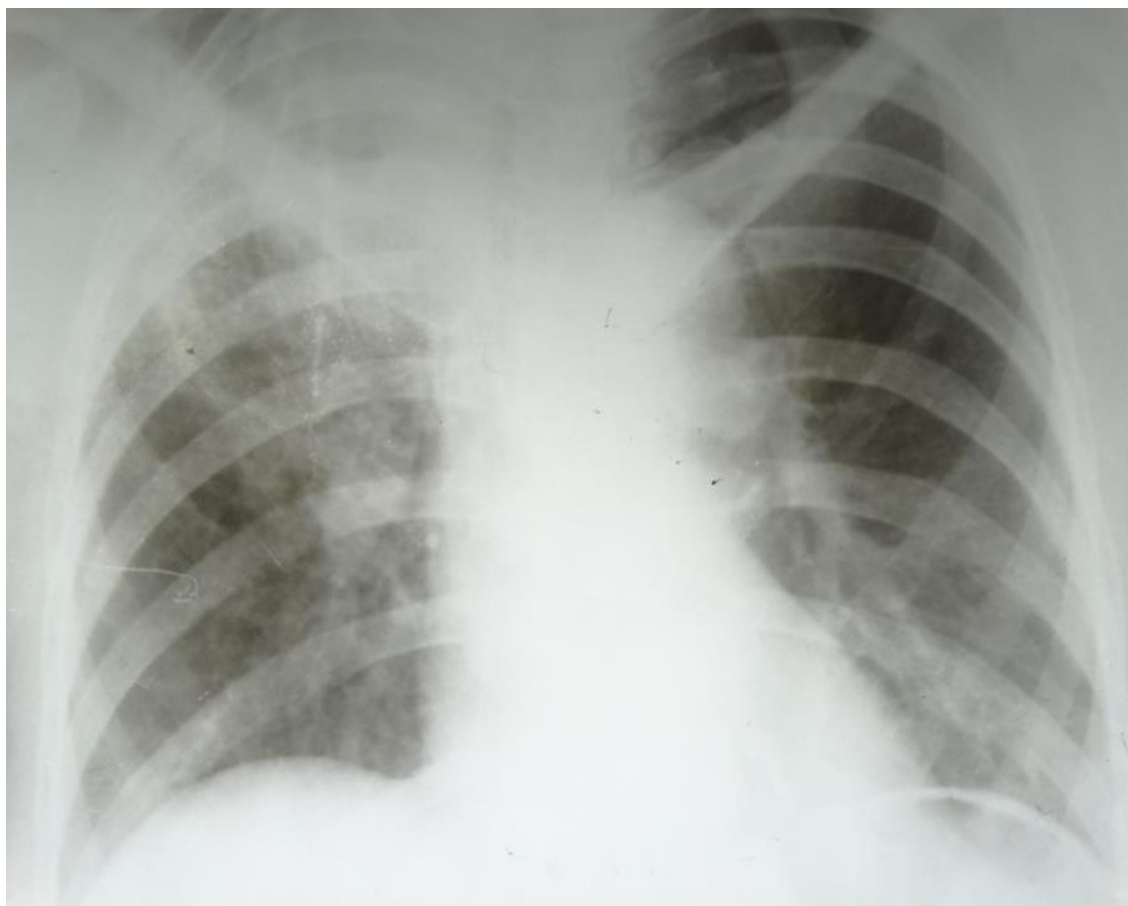
На рентгенограмме легких от 28.11.2014 (рисунок 4.3) справа определяются очаги диссеминации слева в нижней доле. Корни лёгких не структурные, особенно правый корень расширен и подтянут кверху, синусы свободные, тень средостения расширена, и дуга аорты сглажена.



**Рисунок 4.3. - Рентгенограмма больной Ч. от 28.12.2013.**

На основании данных исследования выставлен инфильтративный ТБ правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ+. Поздний рецидив. Назначено лечение по 2 категории.

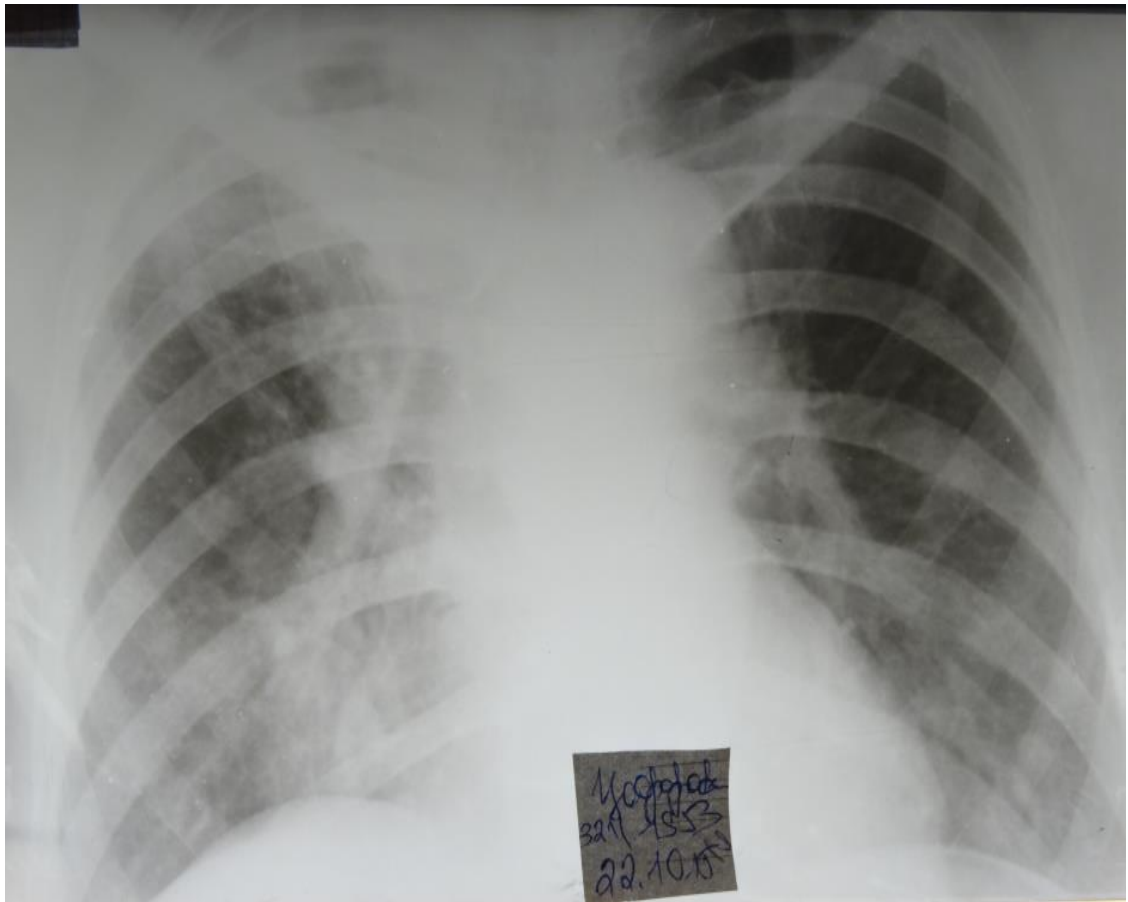
Больная получала интенсивную фазу лечения в стационаре и поддерживающую в амбулаторных условиях под наблюдением семейного врача. Через 3 месяца бактериовыделение прекратилось, что подтверждено как микроскопически, так и методом посева. В анализе крови СОЭ сохранялась в пределах 26 мм/час. На рентгенограмме органов грудной клетки в динамике от 08.04.2015 справа затемнение уменьшилось в размерах и очаги диссеминации слева рассосались (рисунок 4.4).



**Рисунок 4.4. - Рентгенограмма больной от 08.04.2015 (через 3 месяца после начала лечения)**

В дальнейшем больная получила поддерживающую фазу химиотерапии в амбулаторных условиях. Результаты микроскопии мазка мокроты в динамике остались отрицательными. На контрольной рентгенограмме от 22.10.2015 справа в S1-S2 сформировался цирроз и наблюдались некоторые не рассосавшиеся очаги в средней доле. В связи с чем поддерживающая фаза продлена ещё на 1 месяц (рисунок 4.5).

Таким образом, у больной на фоне сахарного диабета и отсутствия противорецидивного лечения отмечается замедленная положительная динамика процесса с формированием цирроза верхних сегментов правого лёгкого. Выставлен исход лечения: «вылечен».

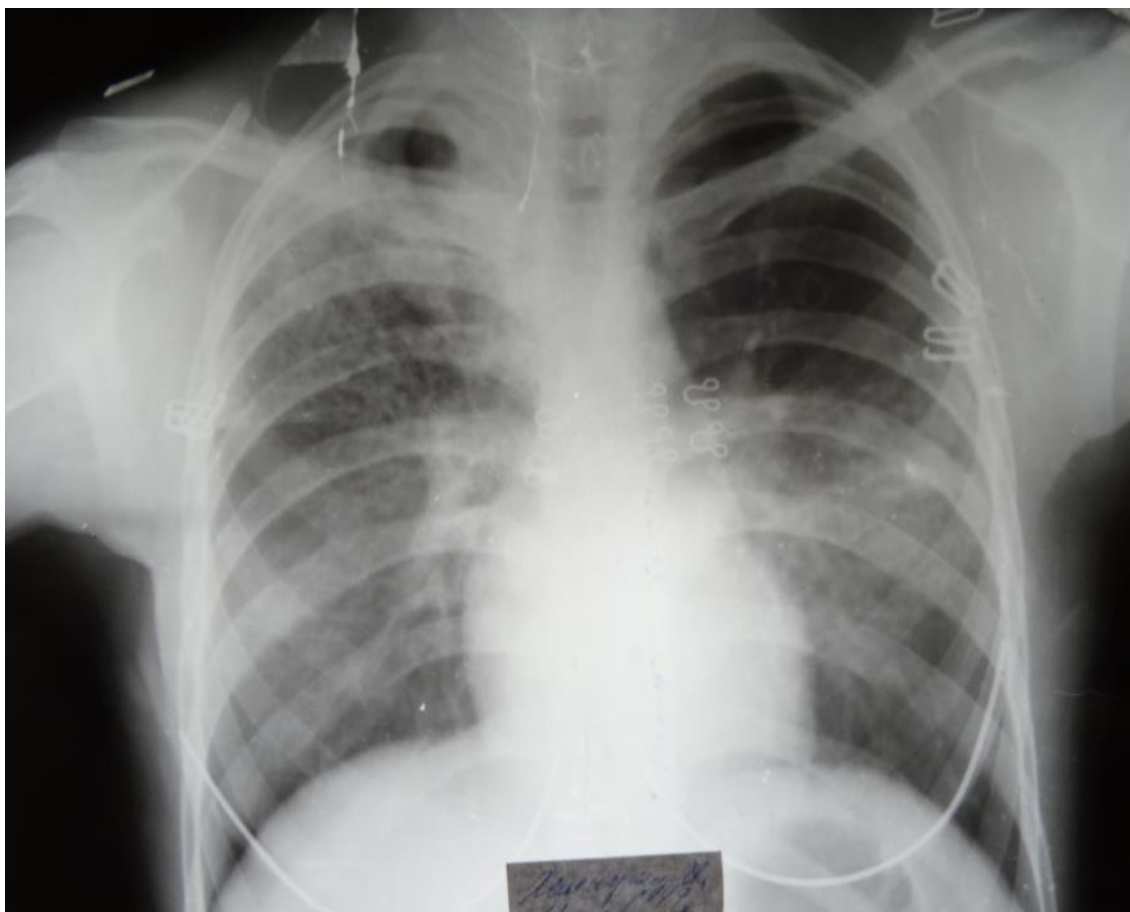


**Рисунок 4.5. - Рентгенограмма больной Ч. от 22. 10. 2015.**

### **Наблюдение 3.**

Больная Х., 28 лет (амбулаторная карта №11/13), жительница г. Душанбе.

Впервые ТБ выявлен в январе 2005 года при обследовании семьи как контактной. На рентгенограмме органов грудной клетки от 03.01.2005 справа в проекции S1-S2 определяется фокус тени с нечёткими контурами и дорожкой идущей к корню лёгкого. Правый корень лёгкого расширен за счёт инфильтрации. В остальных участках лёгочных полей очаговые изменения не наблюдаются. Синусы свободные, органы средостения не смещены (рисунок 4.6). Результаты микроскопического исследования мокроты: МБТ+.

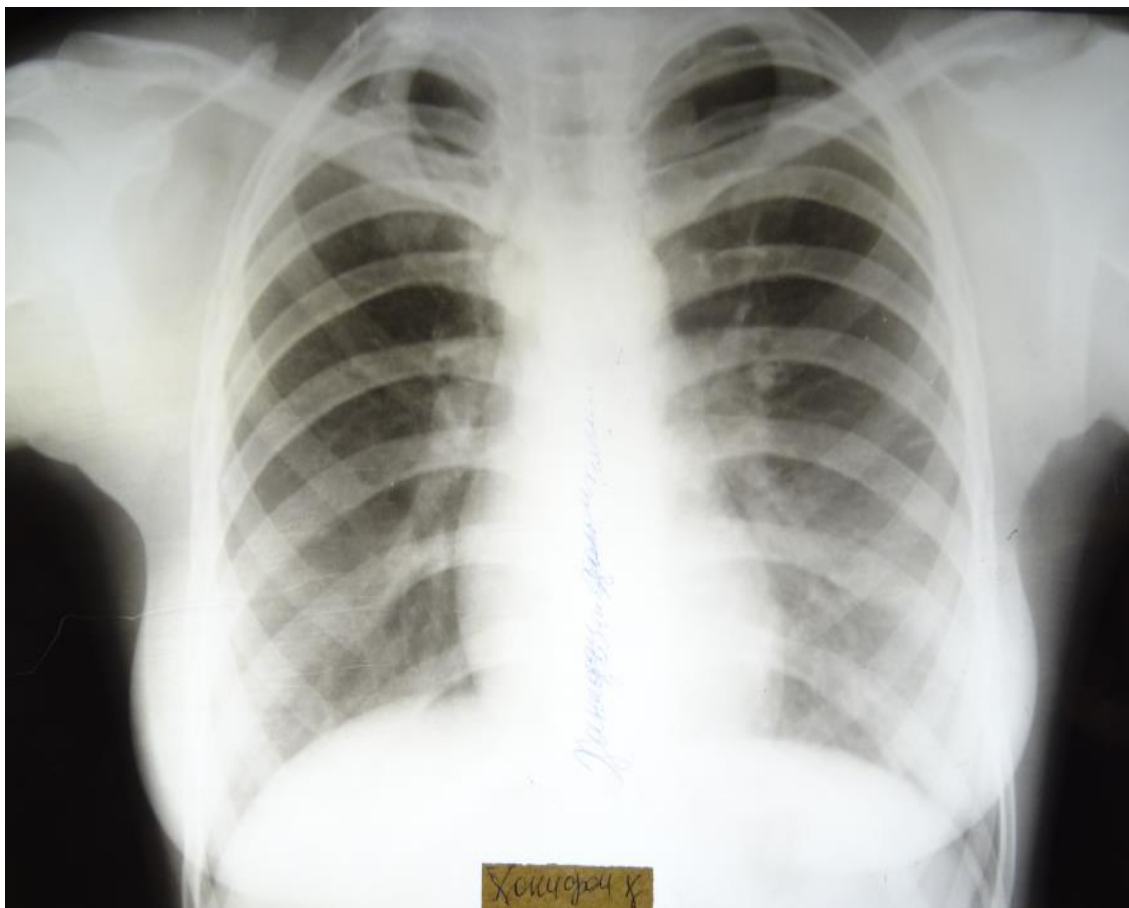


**Рисунок 4.6. - Рентгенограмма больной X. от 03.01.2005.**

Получала специфическую терапию по первой категории в течение 2-х месяцев в Республиканской клинической ТБ больнице пос. Мачитон. В течение 2005 года находилась под наблюдением в Городском центре борьбы с ТБ, противорецидивное лечение не получала. При рентгенологическом исследовании от 22.07.2005 (рисунок 4.7): в лёгких справа в S1-2 определяется фиброз, в корнях уплотняющиеся лимфатические узлы.

В конце 2005 года была передана для дальнейшего наблюдения в городской Центр здоровья по месту жительства. ТБ вновь обратилась к

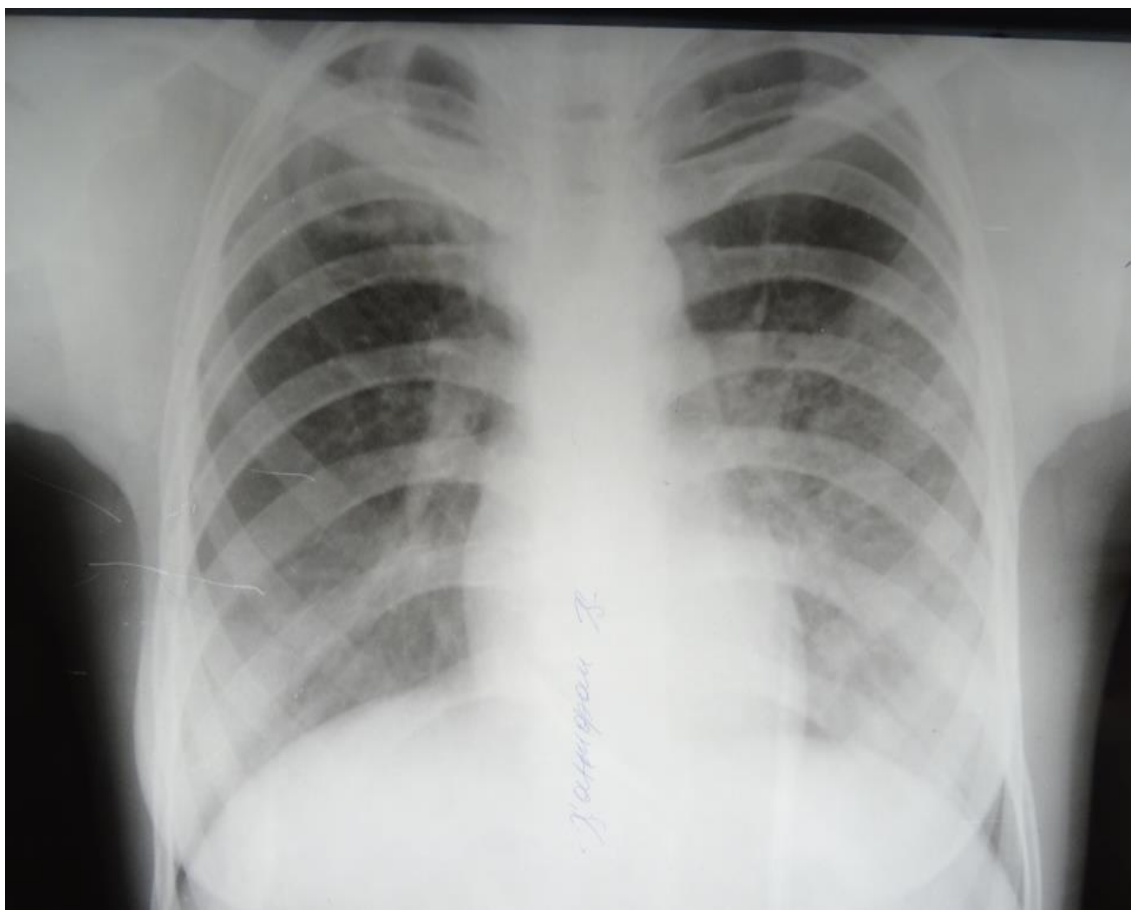
фтизиатру.



**Рисунок 4.7. - Рентгенограмма больной X. от 22.07.2005.**

В общем анализе крови: Hb - 120 г/л., лейкоциты -  $9,2 \times 10^9$ /л, п - 6%, с - 60%, л - 23%, э - 4%, м - 7%, СОЭ - 27 мм/час. При микроскопии мокроты по Циль-Нильсену обнаружен МБТ+ и генетическим методом GeneXpert/Rif выявлен МТБ чувствительный к рифампицину. Затем также посевом и результатом ТЛЧ получена чувствительность МБТ к основным ПТП. На ЭКГ синусовая тахикардия. ЧСС - 94 уд/в мин. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в верхней доле правого лёгкого определяется округлое просветление лёгочной ткани и очаги диссеминации в левом лёгком, местами сливного характера (рисунок 4.8).



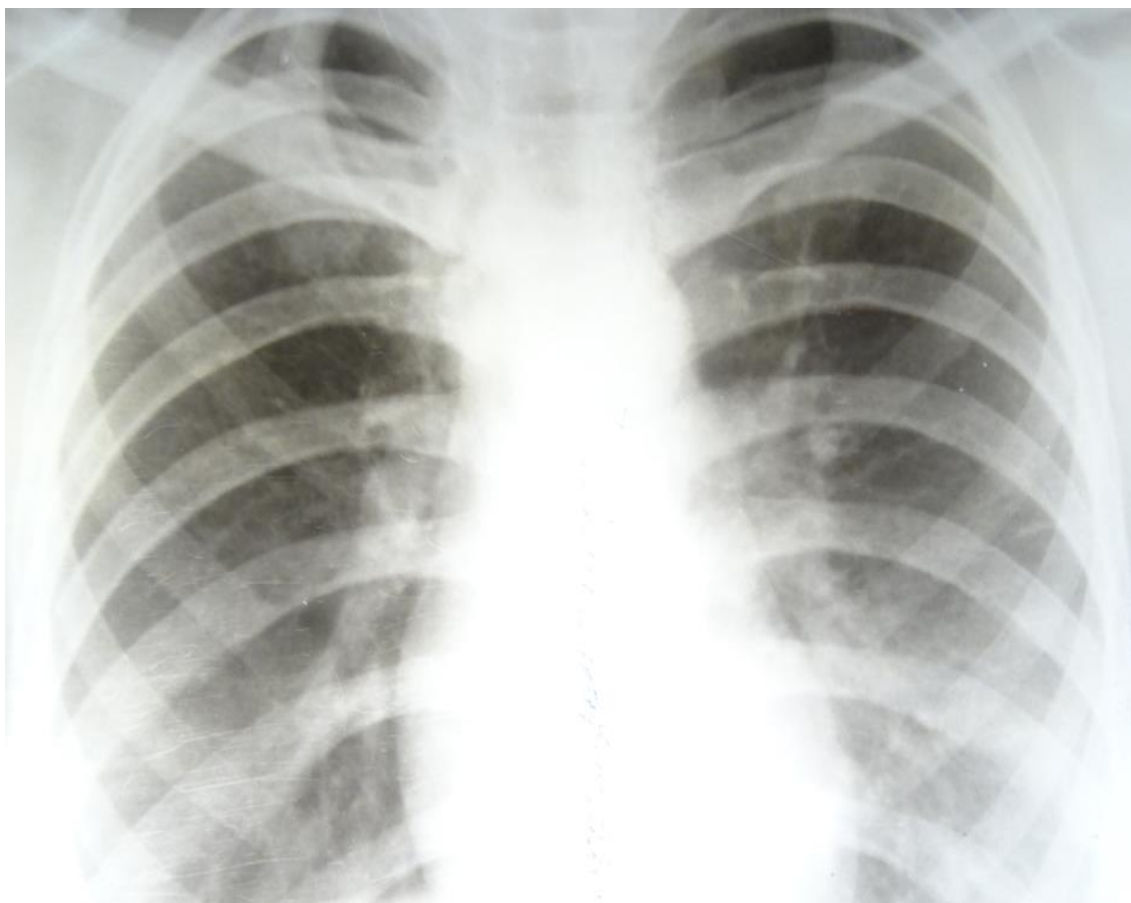


**Рисунок 4.8. - Рентгенограмма больной X. от 9.04.2015.**

Установлен диагноз: ранний рецидив кавернозного туберкулёза верхней доли правого лёгкого.

Лечение назначено по 2 категории в первые 3 месяца в стационаре, затем в амбулаторных условиях.

Клинические проявления исчезли, в конце третьего месяца лечения бактериовыделение прекратилось. В дальнейшем больная получала лечение в поддерживающей фазе. Результаты микроскопии мазка мокроты оставались отрицательными. На фоне проводимой терапии по окончании лечения деструкция почти закрылась образованием фиброза и тяжей, очаги обсеменения слева рассосались (рисунок 4.9).



**Рисунок 4.9. - Рентгенограмма больной Х. от 02.11.2015.**

После окончания курса химиотерапии, на основе клинических, лабораторных, рентгенологических данных, исходом лечения определено – «вылечен».

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует, что у больной причиной раннего рецидива было отсутствие противорецидивной терапии.

Анализ проведённых исследований свидетельствует о том, что частота развития рецидивов ТБ лёгких не зависит от регионов и тяжести бремени ТБ, они чаще развиваются при недостаточном наблюдении после окончания лечения и неадекватном проведении профилактических мероприятий у больных, состоящих на диспансерном учёте.

Чтобы отличить предпринятые нами дополнительные меры по профилактике развития рецидивов ТБ лёгких, приводим действующий порядок диспансерного наблюдения за больными, перенесшими ТБ лёгких:

Первая группа – I (активный ТБ). В эту группу относят больных с активными формами ТБ любой локализации, с бактериовыделением и без бактериовыделения, дети с осложнениями БЦЖ и больные, получившие полный курс химиотерапии, но имеющие клинико-рентгенологические признаки активности процесса (каверны, множественные очаги, туберкуломы крупных размеров, туморозный бронхоаденит). Наблюдают больных I группы в течение одного года после завершения полного курса лечения с заключением «вылечен» или «лечение завершено». После чего, при стабильной положительной динамике, больных переводят во II группу.

Вторая группа (II) – неактивный ТБ. В эту группу относят лиц, переведённых из I группы, излеченных от ТБ и завершивших лечение после одного года наблюдения. Наблюдаются лица из этой группы не менее 1 года. Продление сроков наблюдения определяется индивидуально. Если динамика стабильная, больной снимается с учёта. При реактивации ТБ процесса – переводится в I группу.

Третья группа (III) мониторинга и наблюдения – лица, которые находились в контакте с больными туберкулёзом. В эту группу входят дети и подростки, контактировавшие с больными в активной форме туберкулёза, взрослые, контактирующие с больными активным туберкулёзом и выделяющими микобактерии туберкулёза, а также люди из очагов активного туберкулёза, установленного посмертно. Наблюдение за этой группой лиц осуществляется на протяжении всего периода контакта с больным и в течение года после проведения эффективной химиопрофилактики. Если у кого-то из контактирующих активизируется процесс туберкулёза, он или она переводятся в первую группу, где находятся непосредственно больные туберкулёзом, для обеспечения своевременного выявления и начала лечения.

Длительность диспансерного наблюдения составляет в среднем три года.

Следует указать, что данная классификация групп диспансерного наблюдения не предусматривает длительного наблюдения за лицами, у которых после перенесённого ТБ лёгких остаются посттуберкулёзные изменения в лёгких.

На основании вышеизложенных результатов, полученных нами за 10-летний период наблюдения за 301 больным с разными клиническими формами ТБ, вышеприведённых иллюстраций примеров развития рецидива ТБ, нами предложено внести изменения в действующий порядок диспансерного наблюдения за больными, перенесшими ТБ лёгких. На основании выполненного исследования, Министерством здравоохранения и социальной защиты населения РТ пересмотрен порядок организации диспансерного наблюдения за лицами переболевшими ТБ, и, в Национальное руководство по управлению защитой населения от ТБ в Республике Таджикистан были внесены следующие дополнения и изменения:

1. Введены дополнительные подгруппы в группах учёта диспансерного наблюдения ТБ больных.

2. Внедрена новая – III группа учёта наблюдения для лиц, перенесших ТБ с высоким риском рецидива заболевания. Данная группа подразделена на 2 подгруппы:

А) наблюдение за лицами, перенесшими ТБ лёгких, с малыми ПТОИ без сопутствующих заболеваний;

Б) наблюдение за лицами, перенесшими ТБ, с большими ПТОИ и сопутствующими заболеваниями.

Недостаточный контроль группы риска по развитию рецидивов ТБ лёгких при наличие не менее трёх факторов: неадекватный контроль в процессе диспансерного наблюдения, наличие ПТОИ в лёгких и сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение основного заболевания, способствует развитию рецидива заболевания.

3. В III группе диспансерного наблюдения, в зависимости от размера, характера, распространённости ПТОИ или хирургического лечения, выделены 2 подгруппы как «малые» и «большие» ПТОИ лёгких.

4. Установлена длительность диспансерного наблюдения за лицами с малыми ПТОИ – два года после стабильной положительной динамики по III группе учёта.

5. Установлена длительность диспансерного наблюдения за лицами с большими ПТОИ в лёгких – пять лет после стабильной положительной динамики по III группе учёта; дальнейшее наблюдение устанавливается ВКК индивидуально и в случае необходимости проводится пожизненно.

6. Определена частота профилактического обследования на предмет исключения активного ТБ лёгких, для лиц состоящих на диспансерном учёте по I-й группе – 2 раза в год и для лиц состоящих на учёте по II и III группам – 1 раз в год.

7. Введено в практику проведение осенне-весеннего противорецидивного лечения, после окончания полного курса химиотерапии.

8. Установлен режим противорецидивного лечения длительностью в два года, в течение которого больному назначают 4 курса профилактической химиотерапии двумя ПТП изониазида с рифампицином весной и осенью в течение 2-х мес. во время нахождения в I группе учёта.

Настоящий порядок организации диспансерного наблюдения за лицами, перенесшими ТБ, утверждён Распоряжением Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ № 461 от 28.06.2019. Нами разработаны и внедрены также отчётные формы для сбора данных о случаях рецидивов в регионах страны, которые приведены в приложениях: Отчётная форма по регистрации рецидивов и их причин (Приложение к форме ТБ 07), в которых регистрировались половозрастные данные случаев рецидивов (форма 1), данные случаев рецидивов в зависимости от клинических форм первичного заболевания (форма 2), данные случаев рецидивов по срокам развития (форма 3), данные

случаев рецидивов в зависимости от остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких (форма 4), данные случаев рецидивов в зависимости от соблюдения режимов химиотерапии (данные из ТБ 01) (форма 5), данные случаев рецидивов в зависимости от сопутствующих заболеваний (форма 6), число больных, прошедших профилактическое обследование (форма 7). Форма по исходам лечения рецидива (форма 8) (Приложение №1).

Изучение причин развития рецидивов позволяет своевременно выделить группу больных, нуждающихся в проведении противорецидивной терапии и продлении сроков диспансерного наблюдения.

Утверждённая схема диспансерного наблюдения и алгоритм мониторинга, а также применяемые профилактические меры оказывают важное воздействие на уменьшение вероятности повторного развития туберкулёза лёгких. Эти действия не только сокращают количество потенциальных источников заражения туберкулёзом, но также способствуют раннему выявлению рецидивов заболевания, повышая тем самым эффективность терапии и уменьшая общую распространённость туберкулёза.

Исходя из полученных результатов, рекомендуется осуществлять наблюдение за лицами, находящимися в группе риска по туберкулёзу, в медицинских учреждениях общей сети, строго в соответствии с новым распоряжением МЗиСЗН РТ.

Люди, которые были сняты с учёта в специализированных Центрах по борьбе с туберкулёзом, должны продолжать оставаться под регулярным медицинским наблюдением. Это касается пациентов независимо от уровня и степени остаточных изменений в лёгких и наличия сопутствующих заболеваний. Регулярные медицинские осмотры и обследования необходимы для своевременного начала лечебных и профилактических мер, а также реабилитационных программ. Целью такого подхода является предотвращение реактивации заболевания, поддержание долгосрочной трудоспособности и улучшение качества жизни данной категории пациентов.

Несмотря на данные официальной статистики, свидетельствующие о

некоторой стабильной тенденции к улучшению эпидемиологической ситуации по ТБ в Республике Таджикистан, отражающейся в снижении уровня заболеваемости и смертности от ТБ в последние годы, эффективность борьбы с этим недугом всё ещё остаётся недостаточной. Так, если показатели заболеваемости и смертности от ТБ в 2019 г. составляли соответственно 56,5 и 2,2 на 100 тыс. населения, то в последующие годы отмечено значительное уменьшение указанных показателей: в 2020 г. соответственно – 40,5 и 1,4, в 2021 г. – 40,3 и 1,3, в 2022 г. - 39,7 и 1,0 случаев на 100 тыс. населения [65]. Последние оценочные данные ВОЗ за 2021 год по заболеваемости среди всех случаев ТБ в Таджикистане составили 88 на 100 тыс. населения, смертность составила 12 на 100 тыс. населения, за исключением случаев ко-инфекции туберкулёза/вируса иммунодефицита человека (ТБ/ВИЧ). Указанные данные ВОЗ по заболеваемости и смертности от ТБ превышают таковые за 2020 год, которые составляли соответственно – 84 и 9,6, и за 2019 год соответственно – 83 и 7,9 на 100 тыс. населения. Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что между данными официальной статистики и оценочными данными ВОЗ отмечается обратно пропорциональная связь: первые дают ежегодное снижение, а вторые – ежегодное повышение двух основных эпидемиологических показателей. Среди зарегистрированных новых случаев ТБ соотношение женщин и мужчин составляет 1 к 1,2. Туберкулёз (ТБ) преимущественно поражает молодое и экономически активное население. Особую озабоченность вызывает тот факт, что почти две трети (63%) всех новых случаев ТБ приходятся на возрастную группу от 15 до 44 лет. Таким образом, данные официальной статистики значительно отличаются от таковых оценочных данных ВОЗ, что свидетельствует о недовыявленных случаях ТБ в среднем более чем на 30%. На основе проведённого анализа можно сделать вывод, что одним из факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулёза, является некорректное заключение по исходам первичного лечения больных. Такая ошибка может привести к неправильной интерпретации результатов лечения и, как следствие, к включению пациента в неподходящую группу диспансерного наблюдения.

Этот факт особенно важен для предотвращения как гипо-, так и гипердиагностики, что касается как первичных случаев заболевания, так и развития рецидивов. Неправильная диагностика может привести к неадекватному лечению, упущению необходимости в более интенсивной терапии или, наоборот, к излишнему медицинскому вмешательству. Следовательно, точное и правильное определение исходов первичного лечения и соответствующая классификация пациентов для последующего наблюдения имеют критическое значение для эффективного контроля и предотвращения рецидивов туберкулёза.



## ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным официальной статистики по ТБ, более 30% оценочных новых случаев заболевания не выявляются [40, 210]. Наряду с другими причинами недостаточного выявления случаев ТБ важно изучить частоту и причины развития реактивации туберкулёзного процесса, которые также должны регистрироваться как новые случаи ТБ [211]. Как мы указывали выше, реактивация туберкулёзного процесса может быть вызвана либо реинфицированием, либо рецидивом заболевания [23, 25]. Проведённый нами обзор литературы показал, по частоте возникновения рецидив ТБ колеблется в широких пределах от 0,6 до 40% [4, 9, 13, 105, 115].

Во время верификации ТБ как первичный процесс или при проведении дифференциальной диагностики этого процесса с реактивацией ТБ процесса важно знать статус инфицированности организма микобактерией ТБ [93, 123, 135]. В эпидемиологическом плане важным фактом является раннее выявление ТБ лёгких независимо от того первичный ли это процесс или же реактивация туберкулёзного процесса [98, 145, 174, 183, 185, 191, 193, 198, 199]. В Республике Таджикистан «де-юре» это прописано в функциональных обязанностях семейных специалистов, хотя «де-факто» не всегда выполняется.

Официальные статистические данные из Республики Таджикистан свидетельствуют о снижении ключевых эпидемиологических индикаторов по туберкулёзу. Однако пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на эпидемиологическую картину туберкулёза [27, 74]. В ходе дискуссий среди специалистов и лиц, принимающих решения, высказывались опасения о том, что в период пандемии ухудшилась доступность профилактических и лечебно-диагностических услуг для населения, что могло повлиять на общую ситуацию с заболеваемостью. Кроме того, факт включения в комплекс лечения больных коронавирусной инфекцией фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин и

др.) в случае ко-инфекции ТБ с COVID-19 или же при гипердиагностике COVID при ТБ, приводит к временному утиханию клинических проявлений ТБ, что несомненно приводит к последующей реактивации туберкулёзного процесса.

Данное научное исследование проведено в рамках выполнения научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, выполняемой в период 2017-2021 гг. по теме «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан» и связано с реализацией "Национальной программы по защите населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы" (утв. постановлением Правительства РТ 27.02.2021 года под номером 49) [63].

Целью настоящего исследования было изучение частоты, сроков возникновения, причин и особенностей течения рецидивов туберкулёзного процесса в Республике Таджикистан и проведение поиска путей совершенствования организации оказания противорецидивной помощи больным, перенесшим ТБ.

Объектом нашего исследования стали 521 человек, перенесшие различные формы ТБ лёгких, из числа взрослого контингента больных, с эффективным исходом лечения («вылечен» или «лечение завершено»), которые в 2011 г. после окончания успешного лечения были переданы для диспансерного наблюдения, жители различных регионов страны. Эти пациенты наблюдались нами с 2011 г. по 2020 г. Из 521 больного, 93 (17,8%) выехали за пределы страны и 127 (24,4%) по разным другим причинам были исключены из исследования или по разным причинам были потеряны для дальнейшего наблюдения. На 1.01.2021 под нашим наблюдением остались 301 (57,8%) больных, перенесших ТБ лёгких и эти больные стали объектом нашего исследования. Кроме того, объектом нашего исследования были данные Национального ТБ регистра за последние 10 лет,

доступ к которому мы получили от ГУ «Республиканский центр по защите населения от ТБ».

В Республике Таджикистан исследования по изучению частоты и причин развития рецидивов ТБ лёгких ранее проводились хаотично [23, 25]. В стране многие годы не проводится противорецидивное лечение и не отслеживаются причины реактиваций лёгочного процесса после перенесённого специфического процесса. В связи с чем изучение частоты, закономерностей причин развития рецидивов ТБ лёгких, особенностей их течения и поиск путей совершенствования профилактики их развития для Республики Таджикистан актуально и своевременно.

Результаты изучения этих факторов, выявление причин и поиск возможностей их устранения, их возникновения позволили нам рекомендовать как нужно организовать противорецидивные мероприятия и предупредить развитие рецидивов ТБ, уменьшить случаи, и тем самым, улучшить эпидемиологическую ситуацию по ТБ в стране. В связи с чем, научные исследования по изучению указанных вопросов являются актуальными.

Согласно принятому в стране алгоритму диагностики, всем больным проводился бактериоскопический метод исследования мокроты с окраской по Циль-Нильсену, генотипический экспресс метод GeneXpert, а также тесты на лекарственную чувствительность методами H<sub>Y</sub>IN-test, посевом на жидкие питательные смеси MGIT-960 и твёрдые среды методом Левенштейна-Йенсена.

Алгоритм лабораторной диагностики реактивации туберкулёзного процесса, как и обычная диагностика ТБ, основан на применении современных быстрых молекулярных методов. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики ТБ доказана многими исследованиями и рекомендована ВОЗ в качестве первостепенного метода диагностики ТБ [56, 82, 112, 113]. Для верификации штаммов *Mycobacterium*

tuberculosis наиболее распространён метод выделения ДНК микобактерии ТБ для анализа с помощью диагностических наборов ХАЙН Genotype [33]. Методы секвенирования штаммов микобактерий ТБ являются менее доступными и дорогостоящими [110, 127, 133, 205]. В Республике Таджикистан для выделения ДНК микобактерии ТБ для анализа используются диагностические наборы ХАЙН Genotype. При идентификации рецидивов ТБ и реинфекции микобактерией ТБ на базе Национальной референс-лаборатории был налажен метод дифференцировки штаммов микобактерии ТБ, основанный на том, что образец мокроты у пациента отправляется на посев, как только будет отмечен рост культуры, идентифицируют штамм микобактерии ТБ. Для этого все положительные проросшие культуры мокроты архивируются. Если у пациента возникает реинфекция или рецидив, то из положительной культуры его мокроты методом ХАЙН-СМ определяются уровни ДНК. Есть Стандартные операционные процедуры (СОП) по проведению этой методики [7, 56, 113]. Таким образом, проводится дифференциация двух состояний.

В нашем исследовании, мы изучили все факторы, способствующие развитию рецидива ТБ, исключая при этом состояние реинфекции, изучение которого будет проведено в наших дальнейших научных исследованиях.

В ходе первичного лечения туберкулёза большинство пациентов, а именно 263 (87,4%), жаловались на наличие кашля, который является одним из наиболее распространённых симптомов данного заболевания. Наличие мокроты было отмечено у 193 (64,2%) пациентов. Жалобы на одышку имелись у 143 (47,5%) пациентов. У 236 (78,4%) пациентов отмечались катаральные признаки, то есть выслушивались разнокалиберные сухие и влажные хрипы, что также указывает на воспалительные процессы в дыхательной системе.

По мнению многих авторов, клинические проявления, течение и исходы лечения рецидива ТБ лёгких менее благоприятны по сравнению с таковыми при первичном процессе [118, 163, 166, 172, 195, 218].

В ходе рентгенологического исследования у 180 (59,8%) пациентов было установлено одностороннее поражение лёгких, у 121 (40,2%) больного наблюдалось двухстороннее поражение лёгких. У 47 (15,6%) пациентов площадь поражения лёгкого туберкулёзом ограничивалась в пределах одной доли. Однако у значительного числа пациентов – в 207 (68,8%) случаях, наблюдались поражения двух долей лёгкого. У остальных 47 (15,6%) пациентов отмечалось распространение туберкулёзного процесса на 3-5 долях лёгкого.

Имеются источники, указывающие на то, что рецидивы ТБ лёгких протекают намного тяжелее первичного процесса [71]. Наиболее частыми осложнениями при рецидивах ТБ лёгких являются дыхательная недостаточность, лёгочное кровотечение и кровохарканье [181, 214].

Другие исследователи также отмечают трудности в лечении больных с рецидивами ТБ лёгких [189, 194].

Характер ПТОИ у больных с рецидивами больше проявляется плевропневмосклеротическим и цирротическим изменениями [159, 173].

При рецидивах ТБ лёгких в большинстве случаев имеют место различные осложнения, наиболее частыми из них являются дыхательная недостаточность, лёгочное кровотечение и кровохарканье [42, 87].

По данным Аликиевой Э.А. с соавт. (2017) в России, Бериковой Э.А. с соавт. (2017) в Казахстане, Токтоговой А.А. (2019), Жумаева Г. (2016) в Узбекистане, Бобоходжаева О.И. с соавт. (2021) в Таджикистане, Lange С. (2019) и многих других авторов, высокое бремя первичного лекарственно устойчивого ТБ, несомненно, влияет на реактивацию ТБ процесса [11, 16, 22, 35, 38, 83, 157, 187].

У 52 больных первичный эпизод ТБ имел коморбидность с ВИЧ-инфекцией – в 3 случаях, сахарным диабетом – в 4 случаях, у 36 пациентов – ХОБЛ, у 6 пациентов – патологии мочевыделительной системы, у 3 пациентов – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Вопросы коморбидности также изучали Зоркальцева Е.Ю. (2020), Жумаева, Г. (2016), Zumla A. (2021), Petersen E. (2022), Sahu S., (2021) [38, 42, 184, 190, 201, 219].

Все больные с впервые выявленными случаями ТБ и сохранённой чувствительностью к ПТП первого ряда получили лечение по стандартной схеме химиотерапии в течение 6 месяцев (2HRZE/4HR, при этом цифра перед буквами указывает на продолжительность фазы в месяцах). Если результаты теста Genexpert MTB/Rif выявляли устойчивость микобактерий туберкулёза к рифампицину, это указывало на возможность наличия множественно-лекарственно-устойчивого туберкулёза (МЛУ-ТБ). В таких случаях, не дожидаясь подтверждения диагноза МЛУ-ТБ с помощью других методов тестирования на лекарственную устойчивость, пациентам сразу же начинали лечение препаратами второй линии (8CmPtoCsLfxPasZ/16ProCsLfxPasZ). Это решение принималось на консилиуме специалистов. Такой подход позволял оперативно начать эффективное лечение у пациентов с высокой вероятностью наличия МЛУ-ТБ, минимизируя риск развития более тяжёлых форм заболевания и улучшая шансы на успешное исцеление. Применение препаратов второй линии при подозрении на МЛУ-ТБ является ключевым элементом в стратегии контроля и лечения туберкулёза, устойчивого к традиционным антибиотикам. При наличии монорезистентности к изониазиду или рифампицину больным I категории назначали в поддерживающей фазе дополнительно этамбутол. При наличии полирезистентности больные получали терапию по режиму МЛУ-ТБ.

Для определения результата лечения использовалась классификация исходов химиотерапии, рекомендованная ВОЗ [87].

Далее в течение от года до трёх лет (в зависимости от наличия остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких) больные наблюдались в ТБ центре по месту жительства, после чего были переданы для дальнейшего диспансерного наблюдения в учреждения ПМСП по месту жительства. Противорецидивное лечение не проводилось.

Принимая во внимание указанные в Главе 1 научные факты, что реактивация туберкулёзного процесса может быть реализована двумя патогенетическими механизмами: рецидивом ТБ и реинфицированием, перед нами была цель отделить одно состояние от другого. Состояние реинфицирования нами было идентифицировано несколькими путями: во-первых, анамнестически должен быть подтверждён повторный контакт с больным активной формой ТБ; во-вторых, рентгенологически – туберкулёзный очаг в лёгких должен быть локализован в другом сегменте, нежели первичный очаг; и в-третьих, на базе Национальной референс-лаборатории должен быть подтверждён иной штамм микобактерии ТБ, нежели первичный штамм. В совокупности этих данных, мы выделили группу больных с рецидивом ТБ, что и послужило материалом для нашего научного исследования.

У пациентов, которые завершили лечение, было отмечено наличие остаточных изменений в органах дыхательной системы. В некоторых случаях эти изменения проявлялись следующим образом: у 142 пациентов было обнаружено наличие плотных кальцинированных очагов с фиброзными тяжами, у 121 пациента отмечалось наличие фиброзно-рубцовых изменений, и у 8 пациентов образовались плевральные отложения. Однако у 30 пациентов после завершения курса терапии ПТОИ в лёгких обнаружено не было.

К категории небольших ПТОИ в лёгких были отнесены следующие особенности: наличие отдельных (не более 5) интенсивных и чётко очерченных очагов диаметром меньше 1 см; ограниченные фиброзные изменения в пределах

одного сегмента; запаянные синусы, междолевые и плевральные сращения и (с кальцификацией плевры или без неё).

В категорию значительных ПТОИ в лёгких были включены: множественные (более 5) интенсивные и чётко очерченные очаги диаметром менее 1 см; как единичные, так и множественные интенсивные и чётко очерченные очаги размером 1 см и более; обширный фиброз, затрагивающий более одного сегмента; цирротические изменения более 1 см.

Подобные подходы к классификации ПТОИ в лёгких также используются и другими исследователями [42, 196].

Наши больные - 162 случая (53,8%) были с малыми ПТОИ и 109 человек (36,2%) - с большими ПТОИ, и у 30 пациентов (9,97%) ПТОИ не выявлены.

Согласно новым рекомендациям ВОЗ, пересмотрены критерии определения результатов лечения туберкулёза. Так, пациенты, ранее прошедшие полный курс лечения туберкулёза и объявленные вылеченными или завершившими лечение, но затем диагностированные с новым эпизодом активного туберкулёза, классифицируются как больные с рецидивом [211].

Пациенты, у которых диагностирован рецидив заболевания, проходили лечение по установленной стандартной схеме химиотерапии. В интенсивной фазе лечения использовалась следующая схема: 3HRZE+5HRE. В случаях, когда наблюдалась лекарственная устойчивость, применялся альтернативный режим: 8CmPtoCsLfxPasZ/16ProCsLfxPasZ. На консилиумах режимы лечения для некоторых больных индивидуально корректировались в зависимости от устойчивости к препаратам и возникновения побочных реакций на лечение.

Также нами был проведён анализ данных официальной статистики по регистрации случаев ТБ за 2010-2020 годы (Национальный ТБ регистр OpenMRS), который выявил несоответствие этих данных с данными, полученными в нашем исследовании.



На первом этапе нашего исследования мы изучили массивность бактериовыделения при различных клинических формах ТБ, что является важным эпидемиологическим фактором при трансмиссии туберкулёзной инфекции [6]. Анализ особенностей течения ТБ лёгких у наблюдаемых нами 301 больного выявил следующее: синдром интоксикации с бактериовыделением был отмечен у 192 (63,8%) больных. В группе исследуемых пациентов большинство составляли лица с инфильтративным туберкулёзом лёгких – 209 пациентов (69,4%), за ними следовали пациенты с диссеминированным туберкулёзом – 87 человек (28,9%), и с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких – 5 человек (1,76%).

Известно, что пациенты с туберкулёзом лёгких представляют значительную эпидемиологическую угрозу, что связано с интенсивностью бактериального выделения [114, 131, 188].

Полученные нами результаты исследований значительно дополнили имеющиеся в литературе данные. Так, из 301 больного ТБ - 232 (77,1%) расценены как новые случаи, включая 26 (11,2%) больных у которых была диагностирована Моно/Поли/МЛУ-ТБ. В нашем исследовании были выявлены 69 повторных случаев туберкулёза, что составляет 22,9% от общего числа. Среди этих пациентов у 39 человек (56,5%) была обнаружена устойчивость к одному или нескольким противотуберкулёзным препаратам. В результате, общее количество пациентов с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам достигло 65 человек, или 21,6% всех случаев.

Далее проводился анализ исходов заболевания, при этом все изучаемые пациенты проходили лечение по стандартной схеме химиотерапии. Известно, что эффективный результат лечения – «успех лечения» – интерпретируется совокупностью исходов «вылечен» и «лечение завершено». Критерий «вылечен» мы устанавливали больным лёгочным ТБ с бактериологически подтверждённым

диагнозом ТБ на момент начала лечения, которые получили полный курс лечения и после конверсии мазка мокроты по окончании интенсивной фазы имели отрицательные результаты мазка в конце лечения, а также улучшение клинического состояния с остаточными изменениями или без них. В нашем исследовании критерий "лечение завершено" применялся к пациентам с лёгочным туберкулёзом, у которых диагноз был клинически подтверждён в начале лечения, но не подтверждён бактериологически, или тем, кто не получил два отрицательных результата мазка мокроты по окончании лечения при положительной динамике заболевания.

Из общего числа 186 больных (61,8%) были расценены "вылеченными", 115 пациентов (38,2%) – «завершившие лечение». Заключение «вылечен» преобладало при всех клинических формах ТБ лёгких. В данном случае уместно напомнить, что из 192 больных, зарегистрированных с бактериовыделением или МБТ+ в начале лечения, в 186 случаях (96,9%) закончили лечение с исходом «вылечен» соответствует стандартам ВОЗ.

Указанные выше данные подтверждают данные других исследователей [98, 106, 120, 128].

Далее мы изучили частоту развития ПТОИ в лёгких в виде фибризованного или сморщенного очага в легочной ткани.

Следует отметить, что при инфильтративной форме ТБ лёгких чаще отмечались малые посттуберкулёзные остаточные изменения (65,1% случаев). При диссеминированной форме, наоборот, чаще отмечались большие посттуберкулёзные остаточные изменения (59,8% случаев). Лечение 5 больных с фиброзно-кавернозной формой ТБ завершилось наличием у всех больших посттуберкулёзных остаточных изменений.

Как мы указывали выше, рецидив ТБ состояния повторной атаки заболевания у больных, перенесших ТБ, получивших полный курс лечения от

ТБ, по завершении которого были объявлены вылеченными или завершившими лечения, а затем диагностированы с повторным эпизодом активного ТБ.

В ходе 10-летнего наблюдения за пациентами, которых мы исследовали, рецидивы туберкулёза лёгких не наблюдались у 248 из 301 пациента, что составляет 82,4% всех случаев. Среди оставшихся 53 пациентов (17,6%), у которых произошли рецидивы, примерно равное количество случаев было отнесено к ранним и поздним рецидивам (8,97% и 8,64% соответственно). Именно эти случаи рецидивов стали основой для нашего научного анализа.

Полученные нами данные по частоте развития ранних и поздних рецидивов ТБ примерно совпадают с данными других авторов [67, 77, 107, 115].

В нашей когорте больных с рецидивом ТБ лёгких преобладали мужчины в возрасте 19-44 лет. Анализ клинических форм ТБ выявил, что рецидивы чаще всего возникали у тех, кто ранее страдал деструктивными фиброзно-кавернозными формами ТБ лёгких. Среди тех, кто перенёс инфильтративный туберкулёз, рецидивы составили в среднем 21,5% (45 из 209 больных).

Сравнительный анализ рентгенологических снимков при первичном эпизоде болезни показал, что рецидив ТБ при больших ПТОИ у 39 из 53 больных (73,6% случаев) развился в локализации первичного очага.

Мы также выявили взаимосвязь развития рецидивов ТБ с наличием коморбидных болезней. Так, рецидив ТБ в ранние сроки возник у всех 3-х пациентов с ВИЧ-инфекцией (100,0%), у 3-х из 4-х больных сахарным диабетом (75,0%), из 36 пациентов с ХОБЛ - в 15 (41,7%). При этом, у 8 (53,3%) рецидивы были ранние и у 7 (46,7%) – поздние. У 21 пациента (58,3%) с ХОБЛ рецидивы не наблюдались.

Довольно схожие данные описаны и в других исследованиях [98, 131].

Более того, более 75,8% рецидивов ТБ происходили у тех, кто не соблюдал рекомендованные режимы первичной химиотерапии, что совпадает с данными

литературы [38, 42, 47, 51, 76, 94, 97]. При этом, выяснилось, что социальный статус всех больных с рецидивами соответствует уровню бедности, что также должно быть принято во внимание.

Корреляционный анализ взаимосвязи между причинными факторами в развитии рецидивов ТБ изучался среди предикторов заболевания, таких как клиническая форма ТБ лёгких, наличие ПТОИ в лёгких, наличие МЛУ-ТБ, придерживание правил контролируемой химиотерапии и наличие коморбидных болезней. Взаимосвязь между клиническими формами ТБ и наличием ПТОИ, выявил, что рецидивы ТБ лёгких чаще развивались при фиброзно-кавернозном ТБ и больших ПТОИ в лёгких. Эти случаи рецидивов возникали в ранние сроки ( $r=0,97$ ); в более поздние сроки рецидивы чаще развивались при инфильтративном ТБ лёгких и наличии малых ПТОИ в лёгких ( $r=0,6$ ). При диссеминированной клинической форме ТБ и наличии больших ПТОИ в лёгких и при раннем развитии рецидивов взаимосвязь была ниже.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между развитием рецидива и наличием больших ПТОИ в лёгких и несоблюдением правил контролируемого лечения ( $r=0,9$ ). В то же время, взаимосвязь между развитием ранних и поздних рецидивов не выявлена, индекс корреляции  $r=0,2$ . Взаимосвязь между наличием ПТОИ в лёгких и наличием коморбидных болезней показал, что ранние рецидивы ТБ лёгких чаще развивались у больных с большими ПТОИ в лёгких и больных, у которых было отмечено одно из трех сопутствующих заболеваний: ВИЧ-инфицированность ( $r=1,0$ ), сахарный диабет ( $r=0,4$ ) или ХОБЛ ( $r=1,0$ ).

В доступной нам литературе мы не нашли подобных данных по комплексному корреляционному анализу взаимосвязи между причинными факторами в развитии рецидивов ТБ – и вышеуказанными предикторами ТБ.

Зависимость частоты развития рецидивов с неадекватным лечением очень важна. Учитывая, что терапия под непосредственным наблюдением (DOT) была

полностью внедрена в РТ много лет назад, оценка результатов лечения может оказаться не правильной. В настоящее время исследование мокроты для отслеживания периода развития конверсии принято считать одним из основных методов оценки результатов лечения ТБ. Однако большинство пациентов не могут предоставить образцы мокроты в конце лечения. Таким образом, исход лечения в основном оценивается по результатам рентгенографии органов грудной клетки. Между тем, доказано, что положительное заключение об эффективности лечения по данным рентгенографии органов грудной клетки может не иметь взаимосвязи с элиминацией микобактерий [159, 173, 207].

Таким образом, развитие рецидивов туберкулёза лёгких тесно связано с несколькими ключевыми факторами, включая значительные остаточные после туберкулёзного поражения изменения в лёгких, наличие фиброзно-кавернозного туберкулёза, нарушения в соблюдении режимов первичной химиотерапии, а также присутствие сопутствующих заболеваний, особенно таких как ВИЧ и сахарный диабет. Эти факторы в комплексе значительно повышают вероятность повторного появления заболевания, подчёркивая важность целостного подхода к лечению и профилактике.

Особенности течения рецидивов ТБ лёгких в процессе лечения были изучены у 53 больных. Больным была назначена химиотерапия в стандартных режимах под контролем врача фтизиатра. До начала химиотерапии всем больным были проведены: клинико-лабораторные, рентгено-томографическое исследование, ЭКГ, ФВД, УЗИ, ФБС по показаниям.

Из 53 больных благоприятное течение отмечено лишь у 6 (11,3%), замедленное – у 17 (32,1%) и прогрессирующее – у 30 (56,6%) пациентов.

У большинства пациентов, страдающих от рецидивов туберкулёза, наблюдались выраженные клинические признаки. Активное проявление болезни

было отмечено у 18,9% больных (10 человек) и более медленное начало заболевания – у 81,1% (43 человека).

Клиническое течение рецидивов ТБ характеризовалось более тяжелыми и выраженными проявлениями по сравнению с первичным диагнозом, который был поставлен 251 из 301 пациента (или 83,4%). Так, несмотря на то, что тяжёлый синдром интоксикации выявлен примерно в одинаковой пропорции, соответственно в 52,8% и 49,8% случаев ( $P>0,05$ ), то наличие осложнений при рецидивах было значительно чаще, чем при первоначальном процессе (соответственно в 32,1% и 18,6%,  $P<0,01$ ), значительная распространённость процесса соответственно в 7,55% и 2,33% случаев ( $P<0,01$ ), наличие сформированных полостей распада – в 7,55% и 1,99% случаев ( $P<0,01$ ).

Результаты, которые мы получили, касающиеся серьёзности клинических и рентгенологических признаков заболевания по сравнению с первичным диагнозом, находятся в соответствии с наблюдениями, описанными в исследованиях других специалистов в этой области [106, 120].

Как мы указывали выше, сравнительный анализ рентгенологических снимков при первичной заболеваемости ТБ и при рецидиве заболевания выявил, что активация ТБ процесса при больших остаточных посттуберкулёзных изменениях у 39 из 53 больных (73,6% случаев) произошла в том же самом месте поражения.

У большинства больных с рецидивами ТБ (67,9%) была выявлена множественная лекарственная устойчивость к ПТП. В первичном эпизоде болезни устойчивость к лекарствам наблюдалась в 21,6% случаев, что статистически значимо ( $p<0,001$ ).

Всем больным с рецидивами ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП первого ряда (17 больных) были назначены ПТП, согласно утверждённым в Национальном руководстве режимам лечения. В случаях отсутствия конверсии

после 3-х месяцев интенсивной фазы лечения, данная фаза продлилась ещё на 1 месяц. Данный режим был ориентирован на пациентов с чувствительным ТБ к ПТП основного ряда. Больным с МЛУ ТБ лечение проводилось по следующей принятой в стране схеме лечения (8СmPtoCsLfxPasZ/16ProCsLfxPasZ). В случаях с полирезистентной формой устойчивости в лечение включались чувствительные препараты первого ряда в сочетании с 2-мя резервными группами – аминогликозидов и фторхинолонов (как правило, каприомицина или амикацина и левофлоксацина, или моксифлоксацина).

Указанные режимы лечения являются рекомендованными ВОЗ и поэтому применяются во многих других исследованиях, описанных другими авторами [67, 77, 107, 115].

Результаты лечения данных больных оценивались по срокам конверсии мазка мокроты бактериоскопически и методом посева, а также по получении полного курса химиотерапии. Анализ частоты и сроков конверсии мокроты, а также исходов заболевания в группе больных с первоначальным ТБ проводился ретроспективно, в группе больных с рецидивами заболевания – проспективно.

Для лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм ТБ посева мокроты на плотные питательные среды осуществлялись ежемесячно от начала химиотерапии. Критерием конверсии культуры мокроты являлся месяц, когда впервые были получены отрицательные результаты культуры мокроты, при условии, что все последующие анализы также показывали отрицательный результат.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эффективность лечения больных ТБ с сохранённой чувствительностью микобактерий ТБ к ПТП в подгруппе больных с первоначальным процессом болезни и в подгруппе больных с рецидивами ТБ была оценена к 4 мес. лечения соответственно 100,0% и 90,5%, то есть эффективность была высокой. При этом, конверсия мокроты по посеву культуры, в основном, была достигнута в первые три месяца лечения.

Эффективность лечения больных ТБ с разными видами лекарственной устойчивости в подгруппе больных с первоначальным процессом в лёгких была также равна 100% к концу 4-го месяца, с максимальным эффектом (43,1%) к концу 3-го месяца. В то же время, эффективность лечения больных с рецидивами чувствительных форм ТБ составила 88,2%, а ТБ с разными видами лекарственной устойчивости в подгруппе больных с рецидивами ТБ лёгких была отмечена в 69,4% случаев или у 25 из 36 больных. У оставшихся 11 больных с рецидивами ТБ положительный эффект от лечения по критерию прекращения бактериовыделения методом посева в эти сроки не был достигнут.

Мы также проанализировали исходы рецидивов заболевания. Так, благоприятный исход химиотерапии у больных с чувствительным ТБ составил 88,2% и эффективность лечения у больных с устойчивыми формами ТБ получена в 69,4% случаев. Летальный исход в процессе лечения был констатирован у 1 больного с устойчивой формой ТБ. Нарушение режима лечения во время химиотерапии было отмечено у 1 больного с чувствительным ТБ и 3 (9,38%) больных с устойчивыми формами ТБ. Неудача лечения к концу курса химиотерапии установлена у 1 больного с чувствительным ТБ и 16 (18,8%) больных с устойчивыми формами ТБ.

Таким образом, особенностями развития и течения рецидивов ТБ лёгких были следующие: по частоте развития – при 10-летнем наблюдении рецидивы ТБ лёгких развились в 17,6% случаях; по срокам возникновения – ранние и поздние рецидивы заболевания возникли примерно в одинаковом числе случаев; по клиническому течению – благоприятное течение рецидивов отмечено лишь в 11,3%, замедленное – 32,1% и прогрессирующее – 56,6% случаев; сопутствующие патологии (всего 21 чел.) – ВИЧ-инфицированность диагностирована у 3 (14,2%) больных, ХОБЛ – у 15 (71,4%) больных, сахарный диабет – у 3 (14,2%) человек; осложнения основного заболевания (87,8%), среди которых чаще диагностировались лёгочно-сердечная недостаточность – в 42,6% случаев, кровохарканье и лёгочное кровотечение (45,2% случаев); наличие осложнений при рецидивах было значительно чаще, чем при первоначальном



процессе (соответственно в 32,1% и 18,6%,  $P < 0,01$ ); значительная распространённость процесса в лёгких соответственно в 7,55% и 2,33% случаев ( $P < 0,01$ ); наличие сформированных полостей распада – в 7,55% и 1,99% случаев ( $P < 0,01$ ); наличие больших ПТОИ в лёгких; при рецидиве заболевания активация ТБ процесса при больших ПТОИ в 73,6% случаев произошла в том же самом месте поражения; устойчивость МБТ к ПТП соответственно 67,9% и 21,6% случаев ( $p < 0,001$ ); эффективность лечения рецидива чувствительных форм ТБ составила 88,2%, а при МЛУ-ТБ - в 69,4%.

Имеются публикации со схожими результатами взаимосвязи развития рецидивов ТБ [131, 188].

Согласно дизайну диссертационной работы, вторым этапом наших исследований был анализ данных официальной статистики по регистрации случаев ТБ и рецидивов заболевания за 2010-2020 годы (Национальный ТБ регистр). Анализ данных официальной статистики за 11 последних лет показал стабильное снижение числа зарегистрированных случаев ТБ. Так, данный показатель снизился с 7641 случаев в 2010 году до 4315 – в 2020 г., если провести более глубокий анализ структуры зарегистрированных случаев ТБ, то видно, что это снижение обусловлено, в основном, за счёт снижения числа новых случаев ТБ. Динамика выявления рецидивов и повторных случаев заболевания за этот период времени имела хаотичный характер, то есть то резко повышалась, то имела тенденцию к снижению. Следует отметить, что динамика снижения числа зарегистрированных случаев ТБ за 11-летний период имела схожую тенденцию с числом случаев ТБ чувствительных к ПТП, тогда как динамика изменений числа случаев ТБ с устойчивостью микобактерий ТБ (МБТ) к ПТП также имел хаотичный характер.

Несмотря на данные официальной статистики, свидетельствующие о некоторой стабильной тенденции к улучшению эпидемиологической ситуации по ТБ в Республике Таджикистан, бремя ТБ остается напряженным. Показатели заболеваемости и смертности от ТБ в 2019 г. составляли соответственно 56,5 и 2,2 на 100 тыс. населения, а в последующие годы отмечено значительное

уменьшение указанных показателей: в 2020 г. соответственно – 40,5 и 1,4, в 2021 г. – 40,3 и 1,3, в 2022 г. – 39,7 и 1,0 случаев на 100 тыс. населения [65]. Последние оценочные данные ВОЗ за 2021 год по заболеваемости среди всех случаев ТБ в Таджикистане составили 88 на 100 тыс. населения, смертность составила 12 на 100 тыс. населения за исключением случаев ко-инфекции туберкулёза/вируса иммунодефицита человека (ТБ/ВИЧ) [210]. Указанные данные ВОЗ по заболеваемости и смертности от ТБ превышают таковые за 2020 год, которые составляли соответственно – 84 и 9,6, и за 2019 год соответственно – 83 и 7,9 на 100 тыс. населения. Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что между данными официальной статистики и оценочными данными ВОЗ отмечается обратно пропорциональная связь: первые дают ежегодное снижение, а вторые – ежегодное повышение двух основных эпидемиологических показателей. Среди зарегистрированных новых случаев ТБ соотношение женщин и мужчин составляет 1 к 1,2. Туберкулёзом преимущественно болеют молодые люди в самом активном рабочем возрасте. Около двух третей (63%) всех новых случаев заболевания приходится на возрастную категорию от 19 до 44 лет [65]. Таким образом, данные официальной статистики значительно отличаются от таковых оценочных данных ВОЗ, что свидетельствует о недовыявлении случаев ТБ в среднем более чем на 30%.

Нами проведён анализ динамики изменений числа рецидивов после успешно вылеченного ТБ за последние 11 лет. Данный анализ показал, что рецидивы заболевания ежегодно регистрируются от 4,16% и до 12,9% от общего числа зарегистрированных случаев, в среднем – в 8,70%.

Таким образом, несмотря на некоторое улучшение в целом эпидемиологической обстановки по ТБ, ситуация по заболеваемости ТБ лекарственно устойчивыми формами болезни остаётся напряженной. Также, несмотря на ежегодное некоторое снижение числа рецидивов заболевания, имеется острая необходимость в усилении проведения противорецидивных мероприятий, которые неоднозначно налажены в разных регионах республики.

Далее мы провели анализ половозрастной структуры и распределение по регионам страны случаев рецидивов чувствительных (ТБЧ) и устойчивых форм туберкулёза (ТБУ) за 2018 год. 2018 год был выбран нами не случайно: после него началась пандемия COVID-19 и все данные официальной статистики стали искажены и процесс своевременной регистрации выявленных случаев также нарушился. Так, всего в 2018 году по всей стране было зарегистрировано 614 случаев рецидива ТБ, в том числе у мужчин – 349 (58,4%) и у женщин – 265 (41,6%) случаев, большинство случаев выявлены в возрастной группе 19-35 лет (40,9%), затем – в возрасте 51-70 лет (29,6%), далее идёт возрастная группа 36-50 лет (26,1%) и до 18 лет – 21 случай или 3,42%. Рецидивы от ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП выявлены в 290 (47,2%) и от ТБ с лекарственной устойчивостью в 324 (52,8%) случаях. Структура распределения случаев рецидива заболевания по регионам была следующей: самое большое число случаев рецидива выявлено в Хатлонской области: среди ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП выявлено 109 (37,6%) и ТБ с лекарственной устойчивостью – 132 (40,7%) случая. В Согдийской области – среди ТБ с сохранённой чувствительностью к ПТП выявлено 43 (14,8%) и ТБ с лекарственной устойчивостью – 87 (26,9%) случаев. В ГБАО - соответственно 68 (23,4%) и 15 (4,63%) случаев, в РРП – 29 (10,0%) и 55 (17,0%) случаев и в г. Душанбе – 41 (14,1%) и 35 (10,8%) случаев. (Таблица 3.16.).

Данные результаты описаны впервые, так как ранее подобных исследований не было проведено.

Далее мы провели изучение динамики показателя заболеваемости ТБ (на 100 тысяч населения) и процента развития рецидивов этого заболевания в разрезе некоторых регионов страны. Так, в 2018 году общая заболеваемость туберкулёзом в стране достигла 40,5 случаев на каждые 100 тысяч жителей. В Согдийской области был зафиксирован относительно низкий уровень

заболеваемости – 27,1 на 100 тыс. жителей, а в столице Душанбе – 42,8 на 100 тыс. жителей. В районах республиканского подчинения показатель составил 43,0 на 100 тыс. жителей. Однако в Хатлонской области заболеваемость оставалась высокой – 46,9 на 100 тыс. жителей, а в Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО) этот показатель был ещё выше – 61,4 на 100 тыс. жителей. Согласно официальной статистике, в том же году доля пациентов с рецидивами туберкулёза составила 5,3% от общего числа зарегистрированных случаев.

Таким образом, анализ данных официальной статистики за 11 последних лет показал стабильное снижение числа зарегистрированных случаев ТБ, что обусловлено, в основном, за счёт снижения числа новых случаев ТБ с сохранённой чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам. Анализ динамики изменений числа рецидивов после успешно вылеченного ТБ за последние 11 лет показал, что рецидивы заболевания ежегодно регистрируются от 4,16% и до 12,9% от общего числа зарегистрированных случаев ТБ, которые чаще развивались у мужчин (58,4%) в возрастной группе 19-44 лет, чаще у жителей Хатлонской области. Несмотря на некоторое улучшение в целом эпидемиологической обстановки по ТБ, ситуация по заболеваемости ТБ лекарственно устойчивыми формами болезни остаётся напряженной. Несмотря на ежегодное некоторое снижение числа рецидивов заболевания, имеется острая необходимость в усилении проведения противорецидивных мероприятий, которые неоднозначно налажены в разных регионах республики.

В связи с этим, мы поставили перед собой очередную задачу разработать комплекс мер профилактики реактивации туберкулёзной инфекции и организовать их реализацию как со стороны фтизиатрической службы, так и вовлечь в этот процесс специалистов общей лечебной сети. Мы разработали профилактические мероприятия по двум направлениям – противорецидивные и для снижения риска реинфицирования ТБ.

По нашим данным, к предикторам развития рецидивов ТБ относятся – не соблюдение правил контролируемой терапии, наличие МЛУ-ТБ, наличие коморбидных болезней - ВИЧ-инфицированность, ХОБЛ, сахарный диабет, а также лёгочно-сердечная недостаточность и наличие больших ПТОИ в лёгких.

Данные результаты по предикторам развития рецидивов ТБ описаны нами впервые, так как ранее подобных исследований не было проведено.

Согласно полученным результатам, частота повторных случаев туберкулёза лёгких не коррелирует с географическими регионами или степенью распространённости туберкулёза в них. Наиболее часто рецидивы возникают в случаях, когда после завершения курса лечения наблюдение за пациентами было недостаточным и профилактические меры не проводились в полном объёме, особенно у тех, кто находится на диспансерном учёте.

На основании вышеизложенных полученных нами результатов 10-летнего наблюдения за 301 больным с разными клиническими формами ТБ, нами предложено внести изменения в действующий порядок диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими ТБ лёгких. На основании выполненного исследования МЗиСЗН РТ, пересмотрен порядок организации диспансерного наблюдения за лицами, переболевшими ТБ, и в Национальное руководство по управлению защитой населения от ТБ в Республике Таджикистан были внесены следующие дополнения и изменения:

1. Введены дополнительные подгруппы в группах учёта диспансерного наблюдения ТБ больных.
2. Внедрена новая – III группа учёта наблюдения для лиц, перенесших ТБ, с высоким риском рецидива заболевания. Данная группа подразделена на 2 подгруппы:
  - А) с малыми ПТОИ и отсутствием коморбидности;

Б) с большими ПТОИ и наличием коморбидных болезней, не соблюдение правил контролируемой терапии.

3. В III группу диспансерного наблюдения, выделены две подгруппы: с "малыми" и "большими" ПТОИ в лёгких.
4. Продолжительность диспансерного наблюдения за лицами с малыми ПТОИ должна быть – два года и для лиц с большими ПТОИ – пять лет после стабильной положительной динамики по III группе учёта; дальнейшее наблюдение устанавливается ВКК индивидуально и в случае необходимости проводится пожизненно.
5. Определена частота профилактического обследования на предмет исключения активного ТБ лёгких, для лиц состоящих на диспансерном учёте по I-й группе – 2 раза в год и для лиц, состоящих на учёте по II и III группами – 1 раз в год.
6. Введено в практику проведение осенне-весеннего противорецидивного лечения после окончания полного курса химиотерапии.
7. Установлен режим противорецидивного лечения длительностью в два года, в течение которого больной принимает 4 курса лечения: двухмесячный курс изониазида с рифампицином весной и осенью во время нахождения в I группе учёта.

Настоящий порядок организации диспансерного наблюдения за лицами, перенесшими ТБ, утверждён Распоряжением МЗиСЗН РТ № 461 от 28.06.2021. Нами разработаны и внедрены также следующие отчётные формы для сбора данных о случаях рецидивов в регионах страны, которые приведены в приложениях: Отчётная форма по регистрации рецидивов и их причин (Приложение к форме ТБ 07), в которых регистрировались половозрастные данные случаев рецидивов (форма 1), данные случаев рецидивов в зависимости от клинических форм первичного заболевания (форма 2), данные случаев

рецидивов по срокам развития (форма 3), данные случаев рецидивов в зависимости от остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких (форма 4), данные случаев рецидивов в зависимости от соблюдения режимов химиотерапии (данные из ТБ 01) (форма 5), данные случаев рецидивов в зависимости от сопутствующих заболеваний (форма 6), число больных, прошедших профилактическое обследование (форма 7). Форма по исходам лечения рецидива (форма 8).

Изучение причин развития рецидивов позволяет своевременно выделить группу больных, нуждающихся в проведении противорецидивной терапии и продлении сроков диспансерного наблюдения. Усовершенствованный порядок диспансерного наблюдения, включая алгоритм контроля и профилактических мер, способствует уменьшению рецидивов туберкулёза лёгких. Это не только снижает риск распространения туберкулёзной инфекции, но и обеспечивает более раннее выявление рецидивов, что, в свою очередь, повышает эффективность лечения.

На основе этих данных мы рекомендуем проводить наблюдение за лицами, находящимися в группе риска, в медицинских учреждениях, строго следуя распоряжениям МЗиСЗН РТ. Люди, которые были выписаны из Центров по борьбе с туберкулёзом, должны продолжать находиться под внимательным медицинским наблюдением, независимо от степени и характера остаточных изменений в лёгких после туберкулёза или наличия других сопутствующих заболеваний. Это включает регулярные медицинские осмотры для своевременного начала необходимых лечебно-профилактических и реабилитационных мер, предотвращения повторного возникновения болезни, а также поддержания долгосрочной трудоспособности и качества жизни у этой категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Рецидивы ТБ при проспективном 10-летнем наблюдении за 301 больным, перенесшими ТБ лёгких, развивались в 17,6% случаев, ранние и поздние рецидивы заболевания возникали примерно в одинаковом числе случаев, чаще – у мужчин в возрастной группе 19-35 лет, чаще – у жителей Хатлонской области; по данным официальной статистики за последние 10 лет ежегодно регистрируются 4,16%-12,9% случаев от общего числа зарегистрированных случаев ТБ [5-А, 6-А, 7-А, 17-А, 18-А].
2. Исследование факторов, влияющих на развитие рецидивов ТБЛ, выявило ряд ключевых предикторов у пациентов группы риска. Наличие обширных остаточных ОПТБИ показало сильную прямую корреляцию с вероятностью рецидива. Особенно высокий риск наблюдается у пациентов, ранее перенесших фиброзно-кавернозную форму ТБЛ. Нарушения режима первичной химиотерапии также играют существенную роль в развитии рецидивов, особенно у пациентов с лекарственной устойчивостью к ПТП. Сопутствующие заболевания значительно повышают риск рецидива ТБЛ. Наиболее опасными в этом отношении являются ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и ХОБЛ. Среди осложнений основной патологии наиболее часто диагностируемым является легочно-сердечная недостаточность. При рецидиве заболевания активация ТБ процесса при больших ОПТБИ в 73,6% случаев произошла в том же самом месте поражения [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 8-А, 13-А, 14-А, 15-А, 16-А].
3. Особенности клинического течения рецидивов ТБ лёгких являются следующие: благоприятное течение рецидивов отмечено лишь в 11,3%, замедленное – 32,1% и прогрессирующее – 56,6% случаев; значительная распространённость процесса в лёгких и сформированные полости распада при рецидивах ТБ лёгких развиваются значительно чаще, чем при первоначальном процессе. Эффективность лечения больных с рецидивами ТБ лёгких с сохранённой чувствительностью к ПТП составляет 88,2%, а при лекарственно устойчивых формах – в 69,4% [2-А, 4-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 17-А, 18-А].
4. Порядок организации диспансерного наблюдения за лицами, переболевшими



ТБ, должен включать наблюдение лиц, перенесших ТБ лёгких, с малыми ОПТБИ и отсутствием сопутствующих заболеваний, а также наблюдение лиц, перенесших ТБ, с большими ОПТБИ и наличием сопутствующих заболеваний или лиц, которые по другим причинам входят в группы риска по развитию рецидива туберкулёзного процесса; установлена длительность диспансерного наблюдения за лицами с малыми ОПТБИ – два года после стабильной положительной динамики, и за лицами с большими ОПТБИ – пять лет после стабильной положительной динамики по III группе учёта [1-А, 2-А, 3-А, 4-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Для профилактики развития рецидивов ТБ лёгких важно максимально раньше выявить первичный эпизод заболевания, до возникновения распространённых и осложнённых форм ТБ. Для этого врачи фтизиатры должны работать в тесном сотрудничестве со специалистами семейной медицины и пульмонологами. При этом, регламентировано активное выявление случаев ТБ, которое подразумевает ежедневный подворный обход семейного врача по закреплённому за ним участку.
2. Важно контролировать ход лечения первичного эпизода ТБ лёгких до полного его окончания, либо временные перерывы и нарушения режима химиотерапии, в особенности у лиц с низкой приверженностью к лечению, также могут способствовать развитию в дальнейшем рецидива ТБ лёгких.
3. В случаях развития малых и больших остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких после окончания лечения необходимо строго придерживаться нового порядка диспансерного наблюдения за больными, перенесшими ТБ лёгких.
4. При наличии первичной лекарственной устойчивости к ПТП необходимо выявить спектр чувствительных ПТП и использовать их, строго соблюдая режимы лечения, рекомендованные ВОЗ и указанные в Руководстве по управлению за лекарственно устойчивыми формами ТБ в Республике Таджикистан (2020).
5. При наличии сопутствующих заболеваний, таких как ВИЧ-инфицированность, сахарный диабет, ХОБЛ или осложнений основного заболевания, таких как лёгочно-сердечная недостаточность, рекомендуется отказаться от амбулаторного лечения и госпитализировать больного в туберкулёзный стационар.

6. Необходимо строго соблюдать правила нового порядка организации диспансерного наблюдения за лицами, переболевшими ТБ, утверждённые в Руководстве по управлению за ТБ (2021), согласно которому внесены следующие дополнения и изменения: внедрена новая – III группа учёта наблюдения для лиц, перенесших ТБ, с высоким риском рецидива заболевания; данная группа подразделена на 2 подгруппы: а) наблюдение лиц, перенесших ТБ лёгких, с малыми посттуберкулёзными остаточными изменениями и отсутствием сопутствующих заболеваний; б) наблюдение лиц, перенесших ТБ, с большими посттуберкулёзными остаточными изменениями и наличием сопутствующих заболеваний или лиц, которые по другим причинам входят в группы риска по развитию рецидива туберкулёзного процесса; установлена длительность диспансерного наблюдения за лицами с малыми остаточными изменениями в лёгких – два года после стабильной положительной динамики и за лицами с большими остаточными изменениями в лёгких – пять лет после стабильной положительной динамики по III группе учёта; дальнейшее наблюдение устанавливается ВКК индивидуально и в случае необходимости проводится пожизненно; определена частота профилактического обследования на предмет исключения активного ТБ лёгких, для лиц, состоящих на диспансерном учёте по I-й группе – 2 раза в год и для лиц, состоящих на учёте по II и III группам – 1 раз в год; введено в практику проведение осенне-весеннего противорецидивного лечения, после окончания полного курса химиотерапии длительностью в два года, в течение которого больной принимает 4 курса лечения: двухмесячный курс изониазида с рифампицином весной и осенью во время нахождения в I группе учёта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахимов, А. А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам [Текст] / А. А. Абдурахимов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2022. - №1(352). - С.11-17.
2. Абдурахимов, А. А. Ситуация по туберкулёзу в Республике Таджикистан в до-в-пост-ковидные периоды [Текст] / А. А. Абдурахимов, Ф. О. Бобоходжаев // Тезисы Международного симпозиума «Проблемы инфекционной патологии». – Душанбе, 27 мая 2022 года. - 2022. - С. 82-83.
3. Абильбаева, А. А. Оценка эффективности экспериментальной тест-платформы на основе антигенспецифической IL-2-продуцирующей способности лимфоцитов в диагностике туберкулёза [Текст] / А. А. Абильбаева, А. С. Тарабаева, Э. Ж. Битанова // Наука о жизни и здоровье. - 2019. – № 4. – С. 29-35.
4. Аксютин, Л. П. Эпидемическое значение микобактерий туберкулёза, циркулирующих на территории Омской области [Текст] / Л. П. Аксютин, О. А. Пасечник // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - №6. - С.12-14.
5. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов [Текст] // Экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы, подготовленной для ЕРБ ВОЗ. Копенгаген, 2017. - 29 с.
6. Алексеева, Г. И. Картриджная ПЦР Genexpert-технология в бактериологической диагностике туберкулёза [Текст] / Г. И. Алексеева, Е. И. Иванова, М. В. Черных, Н. Г. Павлов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 6. - С. 14-15.
7. Алексеева, Т. В. Туберкулёз в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007-2016 гг.) [Текст] / Т. В. Алексеева, О. В. Ревякина, О. П.

- Филиппова, В. А. Краснов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. – №8(95). – С.12-17.
8. Алексеенко, С. Н. Ранние рецидивы туберкулёза лёгких – эпидемиологические и экономические проблемы [Текст] / С. Н. Алексеенко, Н. Н. Дробот // Современные проблемы науки и образования. - 2019. – № 2.
  9. Алиев, С. П. Эффективность выявления случаев туберкулёза среди населения г. Душанбе Республики Таджикистан [Текст] / С. П. Алиев, О. И. Бобоходжаев // Вестник Авиценны. - 2018. – №4(21). - С. 56-61.
  10. Аликеева, Э. А. Резистентные формы туберкулёза у ВИЧ-инфицированных в Казахстане [Текст] / Э. А. Аликеева, Ж. К. Исмаилов, Э. А. Берикова // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - № 8 (21). – С. 64-69.
  11. Амбулаторная помощь и контагиозность туберкулёза [Текст] - ВОЗ. Копенгаген. 2018. - 5 с.
  12. Бейнарович, А. Е. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулёзом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А. Е. Бейнарович, А. В. Нестеренко // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 6. - С. 28.
  13. Берикова, Э. А. Проблема туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Казахстане [Текст] / Э. А. Берикова, Б. Т. Токсанбаева // Фтизиопульмонология (научно-практич. журнал ННЦФ МЗ Республики Казахстан). - 2017. - № 2 (30). – С. 8-14.
  14. Беспярых, Ю. А. Геномная и протеомная характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* кластера Beijing B0/W148. - Автореф. дисс. к. биол. н. / Ю. А. Беспярых. - Москва. - 2016. - 28 с.
  15. Бобоходжаев, О. И. Гепатотоксические реакции при химиотерапии больных туберкулёзом [Текст] / О. И. Бобоходжаев, М. М. Нуралиев // Известия АН РТ. - 2015. - № 4(192). – С. 63-69.
  16. Бобоходжаев, О. И. Закономерности эпидемического процесса по туберкулёзу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в

- Республике Таджикистан [Текст] / О. И. Бобоходжаев, П. У. Махмудова, Р. У. Махмудова // Симург. - 2019. - № 2. - С. 110-115.
17. Бобоходжаев, О. И. Иммунокорректирующая эффективность глутоксида в лечении диссеминированного туберкулёза лёгких [Текст] / О. И. Бобоходжаев, О. Е. Русских // Материалы научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (70-я годовщина) «Современная медицина: традиции и инновации», с международным участием. - 25 ноября 2022 г. - 2022. - Т.2. - С.37-38.
  18. Бобоходжаев, О. И. К вопросу о реактивации туберкулёзного процесса [Текст] / О. И. Бобоходжаев [и др.] // Вестник Авиценны. - 2018. – № 2-3(20). - С. 320-324.
  19. Бобоходжаев, О. И. Причины развития туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан [Текст] / О. И. Бобоходжаев [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. - 2015. - № 3. – С. 41-47.
  20. Бобоходжаев, О. И. Современные меры противотуберкулёзного инфекционного контроля (обзор литературы) [Текст] / О. И. Бобоходжаев, З. Т. Авгонов, С. С. Сагторов // Вестник Авиценны. - 2019. - № 2. – С. 298-304.
  21. Бобоходжаев, О. И. Факторы риска развития туберкулёза в Республике Таджикистан [Текст] / О. И. Бобоходжаев, И. С. Махмудзода, А. Г. Гаиров // Вестник Академии мед. наук Таджикистана. - 2016. - № 2. – С. 30-35.
  22. Бобоходжаев, О.И. К вопросу о причинах развития рецидивов туберкулёза лёгких [Текст] / О. И. Бобоходжаев, Р. Р. Джумаев, У. Ю. Сироджидинова // Вестник Авиценны. - 2015. - № 4 (65). - С. 119-125.
  23. Бобоходжаев, О.И. Причины резкого снижения выявляемости больных туберкулезом в период пандемии COVID-19: снижение доступности к лечебно-диагностическим услугам или снижение уровня заболеваемости [Текст] / О. И. Бобоходжаев, А. С. Раджабзода, У. Ю. Сироджидинова. В материалах научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция

- в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения», Душанбе. - 19 декабря 2020 года. - 2020. – С. 34-35.
24. Бобоходжаев, О.И. Рецидивы туберкулёза лёгких в Таджикистане (частота и предикторы развития) [Текст] / О. И. Бобоходжаев, У. Ю. Сироджидинова, Р. Р. Джумаев // Фтизиопульмонология. – Астана. - 2017. - № 1(29). - С. 34-38.
  25. Бородулина, Э. В. Медико-социальная характеристика впервые выявленных пациентов с туберкулёзом [Текст] / Э. В. Бородулина [и др.] // Медицинский альянс. - 2018. – № 3. – С. 41–46.
  26. Бурмистрова, И. А. Рецидив туберкулёза лёгких у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом [Текст] / И. А. Бурмистрова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. - № 101(3). – С. 37-43.
  27. Ваниев, Э. В. Трудности ведения больного туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией [Текст] / Э. В. Ваниев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 7(94). – С.56-60.
  28. Васильева, И. А. Глобальные отчёты Всемирной организации здравоохранения по туберкулёзу: формирование и интерпретация [Текст] / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - № 5(95). – С.7-16.
  29. Васильева, И. А. Заболеваемость, смертность и распространённость как показатели бремени туберкулёза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространённость туберкулёза [Текст] / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. – № 6(95). – С. 9-21.
  30. Выделение ДНК для анализа с помощью диагностических наборов ХАЙН Genotype: Стандартная Операционная Процедура [Текст] – НРЛ. - 2021. - 6 с.
  31. Галкин, В. Б. Оценка динамики численности заболевших туберкулёзом в странах с наибольшим бременем туберкулёза [Текст] / В. Б. Галкин, Г. С.

- Баласанянц, Е. М. Белиловский // Сб. тезисов III Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург. - 2014. – С.152.
32. Гельберг, И. С. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов – важная проблема современной фтизиатрии [Текст] / И. С. Гельберг [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 11. – С.10-15.
33. Гусейналиев, Н. В. Совершенствование выявления туберкулёза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости [Текст] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2020. – № 98(10). - С. 41-46.
34. Жестовских, С. Н. Факторы риска развития рецидивов туберкулёза [Текст] / С. Н. Жестовских, О. В. Великая, В. Д. Леликова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2018. - № 1(18). - С. 167-172.
35. Жумаев, Г. Распространённость, характеристика и исходы лечения всех больных впервые с выявленным туберкулёзом и сахарным диабетом в 2011-2013 гг. в Бухаре, Узбекистан [Текст] / Г. Жумаев, М. Тиллашайхов, Б. Муаззамов // Public Health Panorama. - 2016. – № 1(2). – С. 48-56.
36. Закирова, К. А. Эпидемиологическая ситуация по внелёгочному туберкулёзу в Республике Таджикистан в 2000-2016 годах [Текст] / К. А. Закирова, М. М. Мерганов, П. У. Махмудова, Р. У. Махмудова // Journal of Siberian Medical Sciences. - Новосибирск. - 2018. - № 3. - С. 68-74.
37. Зоркальцева, Е. Ю. Клинические проявления рецидивов туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е. Ю. Зоркальцева, Ю. О. Егорова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2020. - № 98(6) - С. 32-35.
38. Зубова, Н. А. Туберкулёз лёгких у пациентов, выявленный во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации [Текст] / Н. А. Зубова, Э. Б. Цыбикова, В. В. Пунга, Т. П. Сабгайда // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – № 11(94). - С. 22-28.
39. Иванова, Д. А. Отменить или подождать? показания к отмене противотуберкулёзных препаратов при нежелательных реакциях [Текст] / Д.



- А. Иванова, С. Е. Борисов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. - № 2(96). – С. 47-54.
40. Ильина, Т. Я. Особенности бактериовыделения и чувствительности микобактерий туберкулёза к химиопрепаратам у больных с рецидивами туберкулёза лёгких [Текст] / Т. Я. Ильина, А. А. Жингареев, О. А. Сидоренко // Проблемы туберкулёза и болезни лёгких. - 2008. - № 5. - С. 20-23.
41. Исмаилов, Ж. К. Анализ причин и сроков развития рецидивов туберкулёза в Республике Казахстан [Текст] / Ж. К. Исмаилов, Э. А. Берикова, М. А. Жапаркулова, Б. В. Ким // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - № 1. - С. 31-34.
42. Исмаилов, Ж. К. Реализация противотуберкулёзных мероприятий в Республике Казахстан [Текст] / Ж. К. Исмаилов, Э. А. Берикова, П. М. Джазыбекова, Е. В. Арбузова // Фтизиопульмонология. - 2017. - № 1 (29). - С. 4-7.
43. Каминский, Г. Д. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулёз [Текст] / Г. Д. Каминский, Д. А. Кудлай, А. Е. Панова, Л. Е. Паролина и др. Практическое руководство под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
44. Касаева, Т. Ч. Совершенствование организации борьбы с туберкулёзом в Российской Федерации в рамках Государственной программы развития здравоохранения и Глобальная стратегия ВОЗ [Текст] / Т. Ч. Касаева, Л. А. Габбасова, И. А. Васильева, А. А. Москалёв // Туберкулёз в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. - 312 с.
45. Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулёза и его лекарственно-устойчивых форм [Текст] // приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 30.05.2017. - 2017. - № 1. - С. 601.
46. Корж, Е. В. Эффективность лечения и рецидивы туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших

- антиретровирусную терапию [Текст] / Е. В. Корж, Н. А. Подчос, Л. В. Стрига // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2020. - № 98(10). - С. 11-18.
47. Корниенко, С. Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения туберкулёза и лекарственно-устойчивого туберкулёза [Текст] / С. Корниенко, И. Иконина // ВОЗ. - 2016. – С. 16.
48. Краснов, В. А. Основные показатели противотуберкулёзной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе [Текст] / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, И. В. Павленок, Р. А. Митрофанов // Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ. - 2019. – С. 96.
49. Краснов, В. А. Туберкулёз: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом [Текст] / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, П. Н. Филимонов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 10(94). – С. 5-11.
50. Краснов, М. А. Мутации генов и лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве [Текст] / М. А. Краснов, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2019. – № 12(97). – С. 34-42.
51. Лаушкина, Ж. А. Диагностическая значимость теста GeneXpertMT-RIF во фтизиатрической практике [Текст] / Ж. А. Лаушкина, В. А. Краснов, А. Г. Чередниченко // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 10(94). – С. 37-39.
52. Лисовский, С. Н. Факторы риска отказа от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулёза пациентов, выявленных в учреждениях пенитенциарной системы Российской Федерации [Текст] / С. Н. Лисовский, Е. Н. Туркина, С. А. Стерликов, Ю. В. Михайлова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2020. - № 98(9). - С. 44-49.
53. Мамедбеков, Э. Н. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Азербайджанской Республике за 2011-2015 гг. [Текст] / Э. Н. Мамедбеков, З. Ш. Кадымова, И. М. Ахундова, Х. С. Бадалова, И. К. Мамедова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 11(94). – С. 17-20.

54. Махмудова, П. У. Инновационные методы лечения множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза [Текст] / П. У. Махмудова, Р. У. Махмудова, К. А. Закирова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2016. - № 4. - С. 90-93.
55. Махмудова, П. У. Развитие, диагностика и лечение туберкулёза с лекарственно-устойчивыми формами в Республике Таджикистан [Текст] / П. У. Махмудова // Симург. - 2021. - № 11(3). - С. 76-82.
56. Махмудова, П. У. Эффективность лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан [Текст] / П. У. Махмудова, К. А. Закирова // Вестник Авиценны. - 2018. – № 2-3. - С. 235-239.
57. Машинное обучение в прогнозировании рецидивов у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / А. С. Аллилуев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. - № 99(11). - С.27-34.
58. Мирзоева, Ф. О. Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в разных регионах мира [Текст] / Ф. О. Мирзоева, О. И. Бобоходжаев // Вестник Института последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2016. - № 4. – С. 91-96.
59. Национальная программа защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы [Текст] / Утв. Постановлением Правительства РТ от 27 февраля 2021 года, № 49.
60. Нечаева, О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулёзной службы России в период COVID-19 [Текст] / О. Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2020. - № 98(12). - С. 7-19.
61. Отчётные данные ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе [Текст]. – 2022. - 122 с.
62. Павлова, М. В. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулёза органов дыхания с

- множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 12. – С. 61-71.
63. Плиева, С. Л. Прогнозирование рецидивов туберкулёза органов дыхания в современных условиях [Текст] / С. Л. Плиева // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - № 4. - 137 с.
64. Поддубная, Л. В. Эпидемиологические факторы и иммунный процесс в формировании групп риска по заболеванию туберкулёзом [Текст] / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, И.М. Степченко // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. – № 5. – С.153-154.
65. Профилактика инфекций и инфекционный контроль при оказании медицинской помощи пациентам с подозрением на новую коронавирусную инфекцию (nCoV) [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения: временные методические рекомендации. - 2020. Сайт доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance>.
66. Пунга, В. В. Контроль ситуации по туберкулёзу на территориях Российской Федерации, курируемых ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулёза», за 2014-2015 гг. [Текст] / В. В. Пунга [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 9(94). – С. 11-17.
67. Пунга, В. В. Особенности течения туберкулёза у жителей сельской местности [Текст] / В. В. Пунга, Э. Г. Путова, М. А. Якимова, Т. В. Измайлова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 5. – С. 116-117.
68. Равильоне, М. Л. Ликвидация туберкулёза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации [Текст] / М. Л. Равильоне, А. А. Коробицын // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 11(94). – С. 7-15.
69. Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения [Текст] / Под ред. Н. А. Виноградова. - М.: Медицина, 1974. – С. 128-137.
70. Сангинов, А. Б. Схожесть мероприятий по предотвращению распространения COVID-19 и туберкулёза [Текст] / А. Б. Сангинов, Ф. О.

Бобоходжаев – В материалах научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в РТ: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». Душанбе, 19 декабря 2020. – С. 180-182.

71. Сапожникова, Н. В. Выявление латентной туберкулёзной инфекции среди групп риска по развитию туберкулёза [Текст] / Н. В. Сапожникова, Е. В. Истомина, А. А. Старшинова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. – № 7. – С. 123.
72. Сенина, А. М. Особенности рецидивов туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / А. М. Сенина, И. Д. Медвинский // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. - № 96(10). - С. 41-47.
73. Сиродждинова, У. Ю. Распространённость и причины развития рецидива туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан [Текст] / У. Ю. Сиродждинова, О. И. Бобоходжаев, Р. Р. Джумаев // В материалах юбилейной конференции ЦНИИ туберкулёза РФ «Фундаментальные исследования – основа новых медицинских технологий и ключ к победе над туберкулёзом в XXI веке», посвящённой 95-летию Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. - Москва, 2016. - С. 131-132
74. Скрягина, Е. М. Эффективные пути решения проблемы туберкулёза с множественной лекарственной устойчивости в Республике Беларусь [Текст] / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, А. П. Астровко // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2014. - № 3. - С. 18-24.
75. Слогоцкая, Л. В. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулёзной инфекции. Возможность массового скрининга [Текст] / Л. В. Слогоцкая, Е. М. Богородская // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 5(94). – С. 5-17.
76. Стерликов, С. А. Влияние активного выявления случаев туберкулёза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулёзом лёгких [Текст] / С. А. Стерликов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. - № 99(7). - С. 33-40.

77. Стерликов, С. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулёзом с предполагаемой лекарственной устойчивостью [Текст] / С. А. Стерликов, А. Г. Самойлова, В. В. Тестов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. – № 11(96). – С. 28-33.
78. Тарашкевич, Н. В. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики туберкулёза [Текст] / Н. В. Тарашкевич, Е. С. Камёнок // Материалы III международной научной конференции (г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.). — СПб.: Заневская площадь, 2014. - С. 68-70.
79. Ташимова, С. А. Распространение туберкулёза среди населения в Южно-Казахстанской Области [Текст] / С. А. Ташимова, Л. Т. Касаева, К. А. Капанова // Фтизиопульмонология. - 2017. - № 1(29). - С. 45-47.
80. Токтогонова, А. А. Причины отрывов от лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике [Текст] / А. А. Токтогонова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. – № 12(94). – С. 38-42.
81. Токтогонова, А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулёзные препараты второго ряда у больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А. А. Токтогонова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - № 10(95). – С. 63-68.
82. Тюлькова, Т. Е. Влияние формы лекарственных препаратов на приверженность лечению пациентов с туберкулёзом органов дыхания [Текст] / Т. Е. Тюлькова, Н. Д. Пирогова, Р. М. Бекова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. – № 12(95). – С. 39-43.
83. Факторы риска рецидива туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / А. С. Аллилуев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. - № 98(11). – С. 21-26.

84. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулёза [Текст] / А. А. Абилябаева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2022. – №10(100). - С.30-36.
85. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания [Текст] / И. А. Васильева [и др.]. - Москва, 2016. – 52 с.
86. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / И. А. Васильева [и др.]. - Москва, 2015. – 68 с.
87. Филинюк, О. В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / О. В. Филинюк, И. Г. Фелькер, Г. В. Янова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.
88. Цыбикова, Э. Б. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI века (2004-2013 гг.) [Текст] / Э. Б. Цыбикова // Социальные аспекты здоровья населения. - 2015. – № 3(93). – С. 14.
89. Шилова, М. В. Совершенствование диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулёзных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий [Текст] / М. В. Шилова // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2014. - № 7. – С. 8-15.
90. Юсуфи, С. Дж. Распространённость туберкулёза среди работников медицинских учреждений Республики Таджикистан [Текст] / С. Дж. Юсуфи, З. Т. Авгонов, С. С. Сатторов, А. С. Раджабов, Л. Ш. Укуматшоева, Н. С. Одинаев // Здравоохранение Таджикистана. - 2020. - № 4. - С. 71-75.
91. Active and passive case-finding in tuberculosis-affected households in Peru: a 10-year prospective cohort study [Text] / M. J. Saunders [et al.] // Lancet Infect. Dis. - 2019. – № 5(19). – pp. 519-528.

92. Active Case-Finding for Tuberculosis by Mobile Teams in Myanmar: Yield and Treatment Outcomes [Text] / O. Myint [et al.] // *Infectious Diseases of Poverty*. - 2017. – № 1(6). – pp. 77.
93. Active versus passive case finding for tuberculosis in marginalised and vulnerable populations in India: comparison of treatment outcomes [Text] / H. D. Shewade [et al.] // *J. Global Infectious Dis.* - 2019. – № 1(12). – pp. 28-33
94. Adams, S. Incidence of occupational latent tuberculosis infection in South African healthcare workers [Text] / S. Adams, R. Ehrlich, R. Baatjies et al. // *Eur Respir J.* - 2015. - № 45(5). - pp. 1364–1373. doi:10.1183/09031936.00138414.
95. Al-Rifai, R. H. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. H. Al-Rifai, F. Pearson, J. A. Critchley, L. J. Abu-Raddad // *PLoS One*. - 2017. - № 12(11): e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967.
96. Amoakwa, K. Risk factors for active tuberculosis infection after the treatment of latent tuberculosis in HIV-infected adults [Text] / K. Amoakwa, N. Martinson, L. Moulton // *The Int J. Tuberculosis and Lung Disease*. - 2013. – № 12(17). – pp. 991-993. – Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. – 2013. – Paris, France.
97. Are treatment outcomes of patients with tuberculosis detected by active case finding different from those detected by passive case finding? [Text] / M. Singh [et al.] // *J. Global Infect. Dis.* - 2020. – № 1(12). – pp. 28-33.
98. Ashenafi, S. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3 [Text] / S. Ashenafi, G. Aderaye, A. Bekele, M. Zewdie, G. Aseffa et al. // *Clin. Immunol.* - 2014. – Vol. 151. – pp. 84-99. doi: 10.1016/j.clim.2014.01.010.
99. Ayelign, B. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis [Text] / B. Ayelign, M. Negash, M. Genetu, T. Wondmagegn, T. Shibabaw // *J Immunol Res.* - 2019. - pp. 1–8.
100. Bagdasarian, N. A. “stone in the pond” approach to contact tracing: responding to a large-scale, nosocomial tuberculosis exposure in a moderate TB-burden



- setting [Text] / N. Bagdasarian, H.C. Chan, S. Ang, M.S. Isa, S.M. Chan, D.A. Fisher // *Infect Control Hosp Epidemiol.* - 2017. - № 38. - pp. 1509-1511.
101. Balcha, T. T. Outcome of tuberculosis treatment in HIV-positive adults diagnosed through active versus passive case-finding [Text] / T. T. Balcha, S. Skogmar, E. Sturegard, P. Bjorkman, N. Winqvist // *Global Health Action.* - 2015. – № 8. DOI: 10.3402/gha.v8.27048.
102. Barrera, E. F-A-S-T: a refocused, intensified, administrative tuberculosis transmission control strategy [Text] / E. Barrera, V. Livchits, E. Nardell // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2015. - № 19. - pp. 381–384.
103. Bobokhojaev, O. I. Implementation of a care programme for patients with multidrug resistant tuberculosis in Tajikistan [Text] / O. I. Bobokhojaev, Z. Safarova, M. Abdulloeva // *Global Approach for Biological Research on Infectious Epidemics in Low income Countries.* - 2012/ issue 113/6-4/6.
104. Bobokhojaev, O. Organization of patient support groups for TB patients, Tajikistan. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis [Text] / O. Bobokhojaev, M. Khyalilova // *World Health Organization.* - 2013. - № 5- P.56-57.
105. Boccia, D. Towards cash transfer interventions for tuberculosis prevention, care and control: key operational challenges and research priorities [Text] / D. Boccia, D. Pedrazzoli, T. Wingfield // *BMC Infectious Diseases.* - 2016. - Vol. 16. - P. 307.
106. Bryant, J. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study [Text] / J. M. Bryant, S. R. Harris, J. Parkhill, R. Dawson, A. H. Diacon, P. van Helden // *Lancet Respiratory Medicine.* - 2013. - № 1(10). - pp. 786–792.
107. Cardona, P. Recurrence of tuberculosis among newly diagnosed sputum positive pulmonary tuberculosis patients treated under the Revised National Tuberculosis Control Programme, India: A multi-centric prospective study [Text] / P.-J. Cardona, B. Velayutham, V. K. Chadha, N. Singla, P. Narang, G. Gangadhar Rao // *PLoS One.* - 2018. - № 13(7): e0200150.

108. Chadha, V. K. A descriptive study of tuberculosis case finding in private health care facilities in a South Indian district [Text] / V.K. Chadha, P. Praceeja, J. Gupta // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2014. – № 12(18). – pp. 1455-1458.
109. Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis retreatment cases in three regional hospitals, Uganda [Text] / A. Nakanwagi-Mukwaya [et al.] // Public Health Action. - 2013. - № 3 (2). : pp. 149–155.
110. Chee, C. TB treatment outcomes in Singapore, 2002-2011 [Text] / C. Chee, L.K.Y. Lim, K.Y. Han, K.M. Kyi Win, S.H. Gan, J. Cutter, P.L. Ooi // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013. - Vol. 17. - № 12. P. - Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. - 2013. – Paris, France.
111. Chen, Q. Recurrence Is a Noticeable Cause of Rifampicin-Resistant Mycobacterium tuberculosis in the Elderly Population in Jiangxi, China [Text] / Q. Chen // Frontiers in Public Health. - 2019. - № 7. – pp. 182. doi: 10.3389/fpubh.2019.00182.
112. Chest radiography for active tuberculosis case finding in the homeless: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. Paquette [et al.] // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. - 2014. – № 10(18). – pp. 1231-1236.
113. Cho, K. S. Tuberculosis control in the Republic of Korea // Epidemiology and Health. - 2018. - № 40: e2018036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335497/>.
114. Classifying recurrent Mycobacterium tuberculosis cases in Georgia using MIRU-VNTR typing [Text] / N. Maghradze [et al.] // PLoS One. - 2019. - № 14 (10): e0223610.
115. Coll, F. Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences [Text] / F. Coll, R. McNerney, M. D. Preston, J. A. Guerra-Assuncao, A. Warry, et al. // Genome Medicine. - 2015. - № 1(7). - pp. 51. doi: 10.1186/s13073-015-0164-70. eCollection 2015.

116. Comparison of Sample Preparation Methods Used for the Next-Generation Sequencing of Mycobacterium tuberculosis [Text] / A. D. Tyler [et al.] // PLoS One. - 2016. - № 2(11). - pp. e0148676.
117. Creswell, J. H. Early and Increased Tuberculosis Case Detection: Implementation, Measurement, and Evaluation [Text] / J.H. Creswell // PhD thesis. - Faculty AMC-UvA. - New York. - 2015. - P. 213.
118. Creswell, J. H. Introducing new tuberculosis diagnostics: the impact of Xpert MTB/RIF testing on tuberculosis notifications in Nepal [Text] / J.H. Creswell, B. Rai, R. Wali, et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2015. - May: 19(5). – pp. 545–551.
119. Creswell, J. H. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries [Text] / J.H. Creswell, A.J. Codlin, E. Andre, et al. // BMC Infectious Diseases. - 2014. - Jan 2; 14:2.
120. Crisan-Dabija, R. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes [Text] / R. Crisan-Dabija, C. Grigorescu, C.A. Pavel, B. Artene, I.V. Popa, A. Cernomaz, A. Burlacu // Canadian Respiratory Journal. – 2020. - Sep 5; 2020:1401053.
121. Cudahy, P. G. T. Risk factors for recurrent tuberculosis after successful treatment in a high burden setting: a cohort study [Text] / P.G.T. Cudahy, D. Wilson, T. Cohen // BMC Infectious Diseases. - 2020. - № 20. – pp. 789.
122. Dangisso, M. H. Accessibility to tuberculosis control services and tuberculosis programme performance in Southern Ethiopia [Text] / M.H. Dangisso, D.G. Datiko, B. Lindtjorn // Journal of Global Health Action. - 2015. – № 8. – pp. 58-64.
123. Dara, M. TB in Central Asia [Text] / M. Dara // Journal of WHO Regional Office for Europe. - Panorama: Public Health. - 2016. – Vol. 2(1). – pp. 10-14.
124. Dave, P. High relapse among successfully treated new smear positive TB patients under National TB programme: retrospective cohort study from Gujarat, India [Text] / P. Dave, A. Shah, B. Sand, K. Rade // International Journal of

- Tuberculosis and Lung Disease. - 2014. - Vol. 18. - № 11. - Abstract of 45-th World Conference on Lung Health. Barcelona, Spain.
125. Davison, G. Nutritional and physical activity interventions to improve immunity [Text] / G. Davison, C. Kehaya, A.W. Jones // American Journal of Lifestyle Medicine. - 2016. - № 10(3). - pp. 152–169.
  126. Dedefo, M. G. Treatment Outcomes of Tuberculosis Retreatment Case and Its Determinants in West Ethiopia [Text] / M. G. Dedefo // Open Respiratory Medicine Journal. - 2019. - № 13. - pp. 58–64.
  127. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision. – WHO/HTM/TB/2013.2. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1).
  128. Della Bella, C. M. LIOFeron TB/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis [Text] / C. M. Della Bella [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. - 2020. – Vol. 91. – pp. 177-181.
  129. Della Bella, C. M. tuberculosis specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis [Text] / C. Della Bella [et al.] // PLoS One. - 2018. – Vol. 13, Iss. 6. – pp. e0197825.
  130. Dharmadhikari, A. S. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / A. S. Dharmadhikari [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. - 2014. - № 18(9). - pp. 1019-25.
  131. Do high rates of empirical treatment undermine the potential effect of new diagnostic tests for tuberculosis in high-burden settings? [Text] / G. Theron [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2014. - N14(6). – P.527-32.
  132. Ehsani, S. Europe WHOROf. The role of novel molecular techniques for tuberculosis diagnostics in the European Region [Text] / S. Ehsani, M. van den Boom, C. Gilpin, M. Dara // Journal of Public Health. - 2016. – pp. 322.
  133. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage [Text] / M. Merker [et al.] // Nature Genetics. - 2015. - № 3(47). - pp. 242-249.

134. Factors associated with diagnostic delay in recurrent TB [Text] / Z. Xie [et al.] // BMC Public Health. - 2020. - №20 (1), 1207.
135. Feltcher, M. E. Label-free Quantitative Proteomics Reveals a Role for the Mycobacterium tuberculosis SecA2 Pathway in Exporting Solute Binding Proteins and Mce Transporters to the Cell Wall [Text] / M. E. Feltcher, H. P. Gunawardena, K. E. Zulauf, S. Malik, J. E. Griffin et al. // Molecular & Cellular Proteomics. - 2015. - Vol. 14. - № 6. - pp. 1501-1516.
136. Feng, Y. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology [Text] / Y. Feng, Y. Zhang, C. Ying, D. Wang, C. Du // Genomics, Proteomics & Bioinformatics. - 2015. - Vol. 13. - № 1. - pp. 4-16.
137. Fiebig, L. Unsuccessful and unknown treatment outcomes in tuberculosis patients identified at prison entry screening, Germany, 2002-2008 [Text] / L. Fiebig, B. Hauer, B. Brodhun // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013. - Vol. 17. - № 12. – pp. 991-203. - Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. 2013. – Paris, France.
138. Folkvardsen, D. B. Recurrent tuberculosis in patients infected with the predominant Mycobacterium tuberculosis outbreak strain in Denmark. New insights gained through whole genome sequencing [Text] / D. B. Folkvardsen [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. - 2020. - № 80, 104169.
139. Folkvardsen, D. B. Risk factors for recurrent tuberculosis after successful treatment in a high burden setting: a cohort study [Text] / D. B. Folkvardsen [et al.] // BMC Infectious Diseases. - 2020. - № 20 (1). - pp. 789.
140. Furtado, I. Getting back on the road towards tuberculosis elimination: lessons learnt from the COVID-19 pandemic [Text] / I. Furtado, A. Aguiar, R. Duarte // Journal of Brazilian Pulmonology. - 2021. - Apr 30; 47(2): e20210123.
141. Gadoev, J. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated TB patients in Uzbekistan: a five year countrywide study [Text] / J. Gadoev, D. Asadov, M. Tillashayhov // Plos ONE. - 2015. – № 10(6). – e0128907

142. Gagneux, S. Association of tuberculosis and diabetes mellitus in urban Tanzania [Text] / S. Gagneux, N. Blanco, L.T. Minja // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013. – № 12(17). – pp. 991-203.
143. Gazi, M. A. General and advanced diagnostic tools to detect Mycobacterium tuberculosis and their drug susceptibility: a review [Text] / M. A. Gazi, M. R. Islam, M. G. Kibria, Z. Mahmud // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. - 2015. - Vol. 34. - № 5. - pp. 851-861. doi: 10.1007/s10096-014-2306-95. Epub 2015 Jan 96.
144. Gegia, M. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Gegia, N. Winters, A. Benedetti, D. van Soolingen, D. Menzies // Lancet Infectious Diseases. - 2017. - № 17 (2). - pp. 223–234.
145. Getahun, H. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries [Text] / H. Getahun, A. Matteelli, I. Abubakar et al. // European Respiratory Journal. - 2015. - № 6(46). - pp. 1563-1576.
146. Ghiasi, M. M. Decision tree-based methodology to select a proper approach for wart treatment [Text] / M. M. Ghiasi, S. Zendehboudi // Computational Biology and Medicine. - 2019. – Vol. 4. – pp. 400-409.
147. Ghodbane, R. Rapid Diagnosis of Tuberculosis by Real-Time High-Resolution Imaging of Mycobacterium tuberculosis Colonies [Text] / R. Ghodbane, S. Asmar, M. Betzner, M. Linet, J. Pierquin // Journal of Clinical Microbiology. - 2015. - № 8(53). - pp. 2693-2696.
148. Gilles van Cutsem. Infection Control for Drug-Resistant Tuberculosis: Early Diagnosis and Treatment Is the Key [Text] / Gilles van Cutsem, Petros Isaakidis, Jason Farley, Ed Nardell, Grigory Volchenkov, Helen Cox // Clinical Infectious Diseases. - 2016. - Vol. 62, Issue suppl\_3, - pp. S238–S243..
149. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva: World Health Organization, 2015.

150. Heyckendorf J. Multidrug-Resistant Tuberculosis [Text] / J. Heyckendorf, C. Lange, J. Martensen // Chapter 19. In: Emerging Infectious Diseases. - 2014. - pp. 239-253.
151. Houben, R. M. G. J. Feasibility of achieving the 2025 WHO global tuberculosis targets in South Africa, China, and India: a combined analysis of 11 mathematical models [Text] / R. M. G. J. Houben, N. A. Menzies, T. Sumner, G. H. Huynh, N. Arinaminpathy, J. D. Goldhaber-Fiebert // Lancet Global Health. - 2016. - № 4 (11), e806–e815.
152. Hozbor, D. F. Recurrent tuberculosis and associated factors [Text] / D. F. Hozbor [et al.] // PLoS One. - 2017. - № 12 (5). - e0176473.
153. Individual and service delivery barriers affect anti-tuberculosis treatment adherence in Punjab, India [Text] / S. Nayak [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013. - № 12(17). – pp. 991-03. - Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. – 2013. – Paris, France.
154. Interrante, J. D. Exogenous Reinfection as a Cause of Late Recurrent Tuberculosis in the United States [Text] / J. D. Interrante, M. B. Haddad, L. Kim, N. R. Gandhi // Annals of the American Thoracic Society. - 2015. - № 12(11). - pp. 1619–1626.
155. John, S. Tuberculosis among nomads in Adamawa, Nigeria: outcomes from two years of active case finding [Text] / S. John, M. Gidado, T. Dahiru // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2015. – № 4(19). – pp. 463-468.
156. Johnson, M. M. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections [Text] / M. M. Johnson, J. A. Odell // Journal of Thoracic Disease. - 2014. – N6.– pp. 210-213.
157. Joncevska, M. Surveillance of drug resistance in Central Asia [Text] / M. Joncevska, H. Hoffmann, T. Abildaev, O. Bobokhojaev // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Abstract of 45-th World Conference on Lung Health. Barcelona, Spain. - 2014. – № 11(18). – pp. 56–57.
158. Khaing, P. S. Treatment outcome of tuberculosis patients detected using accelerated vs. passive case finding in Myanmar [Text] / P. S. Khaing [et al.] //

- International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2018. – № 10(22). – pp. 1145-1151.
159. Khushvakhtov, Sh. Scale-up and impact of digital and molecular diagnostic technologies on TB diagnosis and timely linkage to care in Tajikistan [Text] / Sh. Khushvakhtov [et al.] // Journal of Infection in Developing Countries. – 2021. - 58S-65S.
160. Kim, L. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion [Text] / L. Kim [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2016. - № 20(1). - pp. 49–56.
161. Kohler, S. Ambulatory tuberculosis treatment in post-Semashko health care systems needs supportive financing mechanisms [Text] / S. Kohler, D.A. Asadov, A. Brunder // Intern. J. Tub. Lung Dis. - 2014. –N12(18). – pp. 1390-1395.
162. Kokebu, D. Treatment outcomes from a collaborative multidrug-resistant tuberculosis treatment program in Ethiopia [Text] / D. Kokebu [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013. - № 12(17). – pp. 991-03. - Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. – 2013. – Paris, France.
163. Korobitsin, A. TB case detection in Tajikistan: analysis of existing obstacles [Text] / A. Korobitsin [et al.] // Central Asian Journal of Global Health. - 2013. – № 2. - pp. 1-5.
164. Kouchaki, S. Application of machine learning techniques to tuberculosis drug resistance analysis [Text] / S. Kouchaki, Y. Yang, T. M. Walker, S. A. Walker // Bioinformatics. - 2019. – № 13(35). – pp. 2276-2282.
165. Kubiak, R. W. Interaction of nutritional status and diabetes on active and latent tuberculosis: a cross-sectional analysis [Text] / R. W. Kubiak [et al.] // BMC Infectious Diseases. - 2019. - № 19 (627). - pp. 1–9.
166. Lakhani, P. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks [Text] / P. Lakhani, B. Sundaram // Radiology. - 2017. – № 2(284). – pp. 574-582.



167. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Text] // WHO/CDS/TB/2018. - p. 64.
168. Lee, J. H. Changes in chest X-ray findings in 1- and 2-month group after treatment initiation for suspected pulmonary tuberculosis [Text] / J. H. Lee, O.-H. Kim, Y. J. Kim, T. S. Shim, K.-W. Jo // Korean Journal of Internal Medicine. - 2020. - № 35(5). - pp. 1145–1153.
169. Lekharu, D. Treatment-seeking behaviour of TB patients in India: findings from a cross sectional study from six high burden states of India [Text] / D. Lekharu, K. Prasad, S. Chadra, S. Dham // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013.- № 12(17). – pp. 991-03. - Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. 2013. – Paris, France.
170. Lin, Y. Tuberculosis infection control measures in diabetes clinics in China: a rapid assessment of 10 hospitals [Text] / Y. Lin, A. Harries // Tropical Medicine and International Health. - 2015. - № 20 (9). - pp. 1196–1200.
171. Long term outcome of multidrug-resistant TB patients in Fukujuji Hospital in Japan [Text] / T. Yoshiyama [et al.] // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. - 2014. –№. 9(108). – pp. 589-590.
172. MacPherson, P. Pre-treatment loss to follow-up in tuberculosis patients in low- and lower-middle-income countries and high-burden countries: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. MacPherson, M. Houben, J.R. Glynn // Bull World Health Organ. - 2014. – N92. – pp.126-138.
173. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis [Text] / C. Lange [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2019. – № 6(23). – pp. 645-662.
174. McIvor A. Relapse, re-infection and mixed infections in tuberculosis disease [Text] / A. McIvor, H. Koornhof, B. D. Kana // Pathogens and Disease. - 2017. - № 75(3).
175. Mirsaeidi, M. Patients at high risk of tuberculosis recurrence [Text] / M. Mirsaeidi, R. T. Sadikot // International Journal of Mycobacteriology. - 2018. – № 7. – pp. 1-6.

176. Missed opportunities to diagnose tuberculosis are common among hospitalized patients and patients seen in emergency departments [Text] / A. C. Miller [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. - 2015. - № 2: ofv171.
177. Mixed Mycobacterium tuberculosis–Strain Infections Are Associated With Poor Treatment Outcomes Among Patients With Newly Diagnosed Tuberculosis, Independent of Pretreatment Heteroresistance [Text] / S.S. Shin [et al.] // *J Infect Dis*. – 2018.
178. Naik, B. Is screening for diabetes among tuberculosis patients feasible at the field level? [Text] / B. Naik, A.M.V. Kumar, S. Satyanarayana // *Public Health Action*. - 2013. – V3, Suppl.1. – pp.34-37.
179. Nayak, S. Individual and service delivery barriers affect anti-tuberculosis treatment adherence in Punjab, India [Text] / S. Nayak, M. Viz, A. Kaur // *Int J. Tuberc. Lung Dis*. 2013. - V.17, N12. – P. 991-03.
180. Nsofor, C. A. Transmission is a Noticeable Cause of Resistance Among Treated Tuberculosis Patients in Shanghai, China [Text] / C. A. Nsofor, Q. Jiang, J. Wu // *Sci. Rep*. - 2017. - № 7 (1). - pp. 7691.
181. Nyathi, B. Tuberculosis treatment delays and associated factors within the Zimbabwe National Tuberculosis programme [Text] / B. Nyathi, K. Takarinda, M. Ngwenya // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. - 2014. - V.18. - № 11. - Abstract of 45-th World Conference on Lung Health. Barcelona, Spain.
182. Out of step TB policies in 24 countries [Text] // A survey of diagnostic and treatment practices. – *Stop TB Partnership & Médecins Sans Frontières*. - 2015. – 60 p.
183. Prathiksha, G. Active case-finding for tuberculosis in India [Text] / G. Prathiksha, B. D. Daniel, M. Natrajan // *Natl. Med. J. India*. - 2019. – № 2(32). – pp. 90-94.
184. Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis [Text] / K. Romanowski [et al.] // *Thorax*. – 2019/ -№74. – pp. 291–297.

185. Prediction of progression in idiopathic pulmonary fibrosis using CT scans at baseline: a quantum particle swarm optimization – random forest approach [Text] / Shi Yu [et al.] // *Artif. Intellig. Med.* - 2019. – № 7(100). – pp. 101719.
186. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting [Text] / N. Van't Boveneind-Vrubleuskaya [et al.] // *PLoS ONE*. - 2016. – №11(11).
187. Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis [Text] / S. E. Murthy [et al.] // *BMC Medicine*. - 2018. - № 16 (1). – pp. 73.
188. Raeber, M. E. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease [Text] / M. E. Raeber, Y. Zurbuchen, D. Impellizzieri, O. Boyman // *Immun. Rev.* - 2018. – № 283. – pp. 176-193.
189. Raviglione, M. Tuberculosis. In: *Harrisons Principles of Internal Medicine*, D.I. Longo et al (Eds.) [Text] / M. Raviglione. – USA: Hills Companies Inc. - 2015. – pp.1102-1122.
190. Reid, M. J. A. Building a tuberculosis-free world while responding to the COVID-19 pandemic [Text] / Reid MJA, Silva S, Arinaminpathy N, Goosby E. // *Lancet*. – 2020. - Oct 24. -№396(10259):1312-1313.
191. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1-2 years post treatment in urban Uganda [Text] / H. Luzze [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. - 2013. - № 17 (3). - pp. 361–367.
192. Safwat, T.M. Gender differences in pulmonary tuberculosis in Abbassia Chest Hospital [Text] / T. M. Safwat, E. B. Abdel Fattah, A. G. Soliman // *Egypt J. Bronchol.* - 2019. – № 13. – pp. 408-415.
193. Sahu, S. Recovering from the Impact of the Covid-19 Pandemic and Accelerating to Achieving the United Nations General Assembly Tuberculosis Targets [Text] / S. Sahu, L. Ditiu, K.S. Sachdeva, A. Zumla // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Dec.113. - Suppl 1:S100-S103.
194. Sekandi, J.N. Yield of undetected tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection from active case finding in urban Uganda [Text] / J.N. Sekandi, J. List, H. Luzze // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2014. – N1(18). – pp. 13-19.

195. Shao, Y. Relapse or Re-Infection, the Situation of Recurrent Tuberculosis in Eastern China [Text] / Y. Shao [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2021. - №11: 638990.
196. Shen, X. Recurrent tuberculosis after successful treatment in an urban in China [Text] / X. Shen [et al.] // *Int J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. -№ 12(17). – pp. 991-03. - Abstract of 44-th Union World Conference on Lung Health. – 2013. – Paris, France.
197. Silva, V. Estimated rates of recurrence, cure, and treatment abandonment in patients with pulmonary tuberculosis treated with a four-drug fixed-dose combination regimen at a tertiary health care facility in the city of Rio de Janeiro, Brazil [Text] / V. Silva, F. Mello, S. Figueiredo // *J. Brasileiro Pneumol.* - 2017. - №43 (2). - pp. 113–120.
198. Sun, Y. Impact of multidrug resistance on tuberculosis recurrence and long-term outcome in China [Text] / Y. Sun, D. Harley, H. Vally, A. Sleight // *PLoS One.* - 2017. -№12(1): e0168865.
199. Surveillance of tuberculosis (TB) cases attributable to relapse or reinfection in London, 2002-2015 [Text] / T. Wingfield [et al.] // *PLoS One.* - 2019. -№14 (2), e0211972.
200. The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 ([https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1) Accessed as of: 25.03.2021).
201. The incidence of recurrence of tuberculosis and its related factors in smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Iran: A retrospective cohort study [Text] / M. Moosazadeh [et al.] // *Lung India.* - 2015. - № 32 (6). - pp. 557–560.
202. The temporal dynamics of relapse and reinfection tuberculosis after successful treatment: a retrospective cohort study [Text] / F. M. Marx [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* - 2014. - № 58 (12). - pp. 1676–1683.
203. Transmission and institutional infection control of tuberculosis [Text] // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* - 2018. - № 6: a018192

204. Treatment quality and outcome for multidrug-resistant tuberculosis patients in four regions of China: a cohort study [Text] / X. B. Zheng [et al.] // *Infect. Dis. Poverty*. - 2020. - №9 (1). – pp. 97.
205. Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis [Text] / S. H. Lee [et al.] // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. - 2016. - № 9. - pp. 201-206.
206. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? [Text] / J. P. Millet [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - № 8(6): e64898.
207. Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organization. London: National Institute for Health and Care Excellence [Text] / Guidance. - 2016.
208. United Nations General Assembly. Political declaration on the fight against tuberculosis. Available at: [http://www.un.org/en/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/73/3](http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3).
209. Van Ingen, J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections [Text] / J. Van Ingen // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. - 2013. –N1(34). – pp.103-109.
210. Verkuijl, S. Protecting Our Front-liners: Occupational Tuberculosis Prevention Through Infection Control Strategies [Text] / S. Verkuijl, K. Middelkoop // *Clinical Infectious Diseases*. - 2016. -Vol. 62, Issue suppl\_3, - pp. 231–237.
211. WHO Global tuberculosis report 2022 (Geneva: World Health Organization).
212. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update.
213. WHO Information Note. COVID-19: considerations for tuberculosis (TB) care. - Geneva. 2021. -15 p.
214. World TB Day 2022: Revamping and Reshaping Global TB Control Programs by Advancing Lessons learnt from the COVID-19 pandemic [Text] / E. Petersen [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2022. - Nov;124 Suppl 1:S1-S3.
215. World Tuberculosis Day 2021 Theme – ‘The Clock is Ticking’ – and the world is running out of time to deliver the United Nations General Assembly commitments to End TB due to the COVID-19 pandemic [Text] / A. Zumla [et al.] // *Intern. J. Infect. Dis*. - 2021.

216. Yassin, M. A. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in southern Ethiopia [Text] / M.A. Yassin, D.G. Datiko, O. Tulloch // PLoS One. - 2013. – N8. – pp.5.
217. Zong, Z. Relapse Versus Reinfection of Recurrent Tuberculosis Patients in a National Tuberculosis Specialized Hospital in Beijing, China [Text] / Z. Zong [et al.] // Front. Microbiol. - 2018. - №9, 1858.

### **Публикации по теме диссертации**

#### **Статьи в рецензируемых журналах**

1-А. Укуматшоева, Л. Ш. Сложный диагностический случай туберкулёза [Текст] / У.Ю. Сироджиддинова, Л.Ш. Укуматшоева, К.И. Пиров, Б.П. Шарипов // Вестник Авиценны. - 2014. - №2. - С. 135-138.

2-А. Укуматшоева, Л. Ш. Сохтори сили кӯдакон дар назари мукоисавӣ барои беҳтар намудани ваъзияти эпидемиологӣ [Текст] / У.Ю. Сироджиддинова, А.Б. Сангинов, Л.Ш. Укуматшоева // Авджи Зухал. – 2016. - №2. - С. 60-62.

3-А. Укуматшоева, Л. Ш. Эффективность выявления случаев туберкулёза среди населения г. Душанбе РТ [Текст] / О.И. Бобоходжаев, С.П. Алиев, И.С. Махмудзода, Ф.О. Мирзоева, Л.Ш. Укуматшоева, С.Р. Мирзоева // Вестник Авиценны. - 2018. - №4(20). - С. 427-428.

4-А. Укуматшоева, Л. Ш. Распространённость туберкулёза среди работников медицинских учреждений Республики Таджикистан [Текст] / С.Дж. Юсуфи, З.Т. Авгонов, С.С. Сатторов, А.С. Раджабзода, Л.Ш. Укуматшоева, Н.С. Одинаев // Здоровоохранение Таджикистана. – 2020. -№4. - С.71-75.

5-А. Укуматшоева, Л. Ш. Отдалённые результаты 10-летнего наблюдения за вылеченными случаями туберкулёза лёгких [Текст] // Симург. - 2022. - №13(1). - С. 120-125.

6-А. Укуматшоева, Л. Ш. Динамика изменений числа рецидивов по отношению к общему числу зарегистрированных случаев туберкулёза за 2011-2020 годы [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Б.Г. Муминзода, Л.Ш. Укуматшоева,

П.У. Махмудова // Здравоохранение Таджикистана. – 2023. - №1(356). - С. 13-18.

7-А. Укуматшоева, Л.Ш. Рецидивы туберкулёза [Текст] /Л.Ш.Укуматшоева //Здравоохранение Таджикистана. – 2024. - №1(360). –С.95-101.

#### **Статьи в журналах и тезисы материалов конференций**

8-А. Укуматшоева Л. Ш. Рецидивы туберкулёза лёгких / Л.Ш. Укуматшоева, У.Ю. Сироджиддинова, А.Б. Сангинов, О.И. Бобоходжаев // В материалах 64-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. -Душанбе. - 2016. – С. 138-139.

9-А. Укуматшоева Л. Ш. (научн.рук.) Табобати сили пардаҳои мағзи сархангоми сари вақт дарёфт кардани беморӣ / У.И. Розиков, У.Т. Амонов // Материалы XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием посвящённой годам развития села, туризма и народных ремёсел. -Душанбе. - 2018. - С. 83.

10-А. Укуматшоева Л. Ш. Анализ структуры клинических форм туберкулёза у больных детей госпитализированных в детскую туберкулёзную больницу г. Душанбе [Текст] / Х.Х. Киёмидинов, Л.Ш. Укуматшоева, С.Р. Юсупова // Журнал «Каломи табиб». -Душанбе. - 2018. - С. 19-20.

11-А. Укуматшоева Л.Ш. Динамика структуры клинических форм туберкулёза у детей, госпитализированных в детскую туберкулёзную больницу г. Душанбе / У.Ю. Сироджиддинова, Л.Ш. Укуматшоева // Материалы 66-й годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино. -Душанбе. - 2018. - С. 553.

12-А. Укуматшоева Л. Ш. Анализ выявления случаев туберкулёза в Республике Таджикистан / У.Ю. Сироджиддинова, О.И. Бобоходжаев, Л.Ш. Укуматшоева, Ф.О. Мирзоева // Материалы 66-й годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино. -Душанбе. - 2018. - С. 427-428.

13-А. Укуматшоева Л. Ш. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики больных с плевритом неясной этиологии / А.Б. Сангинов, О.Х. Салихов, Н.Н. Нурулхаков, Л.Ш. Укуматшоева // Материалы 67-й годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой 80-летию ТГМУ имени Абуали ибни Сино. - Душанбе. - 2019. - С. 186-189.

14-А. Укуматшоева Л. Ш. Влияние медико-социальных факторов риска развития туберкулёза на доступность к медицинским услугам среди молодёжи в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, И.С. Махмудзода, Л.Ш. Укуматшоева // Материалы 68-й годичной научно-практической конференции с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой годам развития села, туризма и народных ремёсел. -Душанбе. - 2020. - С. 48-49.

15-А. Укуматшоева Л. Ш. Особенности течения туберкулёза лёгких среди сельских и городских жителей Республики Таджикистан // Материалы 69-й годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремёсел. -Душанбе. - 2021. - Т.1. - С. 211-212.

16-А. Укуматшоева Л. Ш. Реактивация туберкулёзного процесса / О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджиддинова, Л.Ш. Укуматшоева // Материалы научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (70-я годичная) «Современная медицина: традиции и инновации», с международным участием. -2022. - Т.2. - С.257-258.

17-А. Укуматшоева Л. Ш. Отдалённые результаты наблюдения за рецидивами туберкулёза в Республике Таджикистан / Л.Ш. Укуматшоева, Б.П. Пирмахмадзода // В мат. 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулёза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулёза



в наших руках». - Душанбе, 3-4 мая 2023 г. / ISBN 978-99985-38-40-5. - 2023. - С. 77-80.

18-А. Укуматшоева, Л. Ш. Закономерности возникновения рецидивов туберкулёза лёгких в Республике Таджикистан за последние 11 лет [Текст] / Бобоходжаев О.И., Укуматшоева Л.Ш., Сироджидинова У.Ю., Курбоналиева Т.М. // В мат. Ежегодной III научно-практической конф. с международным участием «Актуальные проблемы клинической и социальной медицинской науки, пути её развития в Республике Таджикистан». - Душанбе, 22-23 сентября 2023 г. - Приложение к научно-практическому журналу «Вестник медико-социального института Таджикистана». – 2023. - №3. - С.34-35.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Отчётные формы по регистрации рецидивов и их причин

#### (Приложение к форме ТБ 07)

#### Форма №1 Половозрастные данные случаев рецидивов

Наименование района	Возрастные группы (по годам)														Общая сумма			
	0-14		15-24		25-34		35-44		45-54		55-64		> 65					
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	Всего	

#### Форма №2 Данные случаев рецидивов в зависимости от клинических форм первичного заболевания

Наименование района	Формы туберкулёза лёгких				
	Инфильтративный	Диссеминированный	Фиброзно-кавернозный	МЛУ / ШЛУ ТБ	Другие (указать)

#### Форма №3 Данные случаев рецидивов по срокам развития

Наименование района	Сроки развития рецидивов*	
	Ранние*	Поздние*

**Форма №4 Данные случаев рецидивов в зависимости от остаточных посттуберкулёзных изменений в лёгких**

Наименование района	Остаточные посттуберкулёзные изменения в лёгких*		
	Малые*	Большие*	Без остат. изменений

**Форма №5 Данные случаев рецидивов в зависимости от соблюдения режимов химиотерапии (данные из ТБ 01)**

Наименование района	Соблюдение режимов химиотерапии	
	Строго соблюдали	Отмечены краткосрочные перерывы

**Форма №6 Данные случаев рецидивов в зависимости от сопутствующих заболеваний**

Наименование района	Сопутствующие заболевания			
	ВИЧ-инф.	Сахарный диабет	ХНЗЛ	Нет с/з

**Форма №7 Число больных, прошедших профилактическое обследование,**  
 \_\_\_\_\_ и число больных, получивших  
 противорецидивное профилактическое лечение, \_\_\_\_\_. Исход  
 от лечения рецидива \_\_\_\_\_.

## Обратная сторона формы

\* В соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан от 25.02.2015 №173 больными с рецидивом заболевания считают больных, которые ранее получали лечение от туберкулёза, по завершении которого были объявлены излеченными или завершившими лечение, а теперь диагностированы с повторным эпизодом туберкулёза.

\* Выделяют рецидивы по срокам их развития: ранний – возникший в период диспансерного наблюдения (до 5 лет) и поздний – когда больной снят с диспансерного наблюдения (5 и более лет).

\* В зависимости от размера, характера, распространённости и потенциальной угрозы возникновения рецидивов выделяют малые и большие остаточные изменения после туберкулёза органов дыхания.

\* К малым остаточным изменениям в лёгких относятся единичные (до 5), интенсивные, чётко очерченные очаги, размером менее 1 см; ограниченный фиброз в пределах 1 сегмента; запаянные синусы, междолевые шварты, плевральные сращения и наслоения шириной до 1 см (с кальцинацией плевры или без неё) одно- или двусторонние;

\* К большим остаточным изменениям в лёгких относят: множественные (более 5), интенсивные, чётко очерченные очаги размером менее 1 см; единичные и множественные, интенсивные, чётко очерченные очаги размером 1 см и более и фокусы размером 1 см и более; распространённый фиброз (более 1 сегмента); цирротические изменения любой распространённости; массивные плевральные наслоения шириной более 1 см (с кальцинацией плевры и без неё).