

**ГОО “Таджикский государственный медицинский университет  
им. Абуали ибни Сино”**

*На правах рукописи*

**УДК 616.24-002.5:577.161.2**

**АБДУРАХИМОВ АЗИЗ АБДУЛХАЙЕВИЧ**

**Эффективность включения препарата Холекальциферола в комплекс  
химиотерапии больных туберкулезом легких с устойчивостью  
микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор Бобоходжаев О. И.

Душанбе - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>7</b>
<b>Общая характеристика исследования.....</b>	<b>11</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>19</b>
1.1. Эволюция внедрения режимов лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью.....	19
1.2. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и лекарственно устойчивым формам туберкулеза в мире и Таджикистане.....	27
1.3. Характеристики отдельных лекарственных препаратов, используемых в лечении лекарственно устойчивым формам туберкулеза .....	38
1.4. Новые взгляды на биологические эффекты и клиническое действие витамина D.....	44
1.5. Клиническое значение баланса витамина D при туберкулёзе.....	49
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>53</b>
<b>Глава 3. Сравнительная эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью разными режима химиотерапии путём включения в комплекс препарата Холекальциферол и без него.....</b>	<b>62</b>
3.1. Сравнительная оценка эффективности лечения по клинико-рентгенологическим критериям.....	62
3.2. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений на противотуберкулёзные препараты.....	71
3.3. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью по конверсии по посеву мокроты, срокам её развития и фагоцитарной активности макрофагов.....	74

3.4. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью по срокам конверсии по посеву мокроты.....	78
3.5. Сравнительная оценка исходов лечения.....	80
<b>Глава 4. Обзор результатов исследований.....</b>	<b>85</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>111</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....</b>	<b>113</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>116</b>
<b>Публикации по теме диссертации.....</b>	<b>146</b>

**Список сокращений и условных обозначений**

<b>АМБП</b>	Активный мониторинг безопасности препаратов
<b>АЛТ</b>	Аланин аминотрасфераза
<b>АРВ</b>	Антиретровирусная терапия
<b>АСТ</b>	Аспартат аминотрансфераза
<b>ВИЧ</b>	Вирус иммунодефицита человека
<b>ВОЗ</b>	Всемирная Организация здравоохранения
<b>ГЦЗНТ</b>	Городской центр защиты населения от туберкулеза
<b>ИМТ</b>	Индекс массы тела
<b>ИРЛ</b>	Индивидуальный режим лечения
<b>ЛУ-ТБ</b>	Лекарственно-устойчивый туберкулез
<b>ЛЧ-ТБ</b>	Лекарственно-чувствительный туберкулез
<b>КРЛ</b>	Краткосрочный режим лечения
<b>МБТ</b>	Микобактерии туберкулеза
<b>мКРЛ</b>	Модифицированная краткая схема лечения РУ-ТБ только пероральными препаратами
<b>МЛУ-ТБ</b>	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
<b>НКЛ</b>	Непосредственно-контролируемое лечение
<b>НЛОЗ</b>	Национальная лаборатория общественного здравоохранения
<b>НРЛ</b>	Национальная Референс Лаборатория
<b>НЦТПиГХ</b>	Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии
<b>НЯ</b>	Нежелательное явление
<b>ПВР</b>	Противотуберкулезные препараты второго ряда
<b>ПМСП</b>	Первичная медико-санитарная помощь
<b>ПТП</b>	Противотуберкулезные препараты

<b>РУ-ТБ</b>	Рифампицин-устойчивый туберкулез
<b>РЦЗНТ</b>	Республиканский центр защиты населения от туберкулеза
<b>СНРЛ</b>	Супранациональная Референс Лаборатория
<b>ТБ</b>	Туберкулез
<b>ТЛЧ</b>	Тест на лекарственную чувствительность
<b>ЦВКК</b>	Центральная врачебная консультативная комиссия
<b>ЦНС</b>	Центральная нервная система
<b>ЦЗНТ</b>	Центр защиты населения от туберкулеза
<b>ШЛУ-ТБ</b>	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
<b>ЭКГ</b>	Электрокардиограмма
<b>ВРаL</b>	Схема лечения, состоящая из бедаквилина, претоманида и линезолида
<b>ЕМА</b>	Европейское Агентство по лекарствам
<b>FDA</b>	Агентство США по пищевым продуктам и лекарствам
<b>GDF</b>	Глобальный Фонд по лекарственным средствам
<b>GeneXpert</b>	АнализXpert® на МБТ/RIF
<b>HbA1c</b>	Гемоглобин A1c
<b>HBV</b>	Вирус гепатита В
<b>HCV</b>	Вирус гепатита С
<b>LPA</b>	Метод линейных зондов

### Аббревиатура противотуберкулёзных препаратов

Препарат	Аббревиатура
<b>Пероральные препараты первого ряда</b>	
Изониазид (Isoniazid)	H
Рифампицин (Rifampicin)	R
Этамбутол (Ethambutol)	E
Пиразинамид (Pyrazinamide)	Z
<b>Инъекционные препараты</b>	
Канамицин (Kanamycin)	Km
Амикацин (Amikacin)	Am
Капреомицин (Capreomycin)	Cm
Стрептомицин (Streptomycin)	S
<b>Фторхинолоны (FQ)</b>	
Левофлоксацин (Levofloxacin)	Lfx
Моксифлоксацин (Moxifloxacin)	Mfx
Офлоксацин (Ofloxacin)	Ofx
<b>Другие препараты второго ряда с бактериостатической активностью</b>	
Этионамид (Ethionamide)	Eto
Протионамид (Prothionamide)	Pto
Циклосерин (Cycloserine)	Cs
Теризидон (Terizidon)	Trd
Парааминосалициловая кислота (PAS)	PAS
<b>Антибактериальные препараты, применяемые в лечении ЛУ-ТБ</b>	
Клофазимин (Clofazimine)	Cfz
Линезолид (Linezolid)	Lzd
Амоксициллин /Клавулановая кислота (Amoxicillin + clavulanic acid)	Amx/Clv
Тиоацетазон (Tiacetazone)	Thz
Кларитромицин (Clarithromycin)	Clr
Имипенем (Imipenem)	Ipm
Виомицин (Viomycine)	Vm
Деламанид (Delamanide)	Dlm
Бедаквилин (Bedaquiline)	Bdq
Претоманид (Pretomanid)	Pa

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Республика Таджикистан относится к числу 30 стран мира с высоким бременем по лекарственно-устойчивому туберкулёзу [13]. Эффективность химиотерапии больных с чувствительными формами туберкулеза в Республике Таджикистан в течение последних трех лет превышает 90%, что соответствует критериям достижения целей ВОЗ. Однако, эффективность лечения устойчивых форм туберкулеза, несмотря на внедрение новых режимов лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов, остается недостаточным [22].

Витамин D – это стероидный гормон, который синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения, а также может поступать с пищей [69, 105, 218]. Витамин D включает в себя несколько витамеров [108]. Среди них две биологические формы витамина D наиболее активны – это активные вещества эргокальциферола (витамин D<sub>2</sub>) и холекальциферола (витамин D<sub>3</sub>) [143, 152]. Под воздействием ультрафиолетовых лучей на кожу человека происходит трансформация 7-дегидрохолестерола в провитамин D<sub>3</sub>. Синтез витамина D зависит от пигментации кожи и возраста [172, 174]. После этого, провитамин, поступая в кровяное русло, связывается со специфическим белком переносчиком, который синтезируется в печени. Состояния, сопровождающиеся нарушением обмена веществ в организме, приводят к снижению уровня витамина D крови [86, 88, 97, 101, 104, 149, 189, 193]. Чтобы стать биологически активной формой, витамин D должен сначала подвергнуться гидролизу в печени, превращаясь в кальцидиол (25-гидроксивитамин D). Кальцидиол – это основная циркулирующая форма, но биологически не активная [148, 197]. Активная форма продуцируется в проксимальных канальцах почек, превращая 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидровитамин D (кальцитриол). Процесс регулируется паратиреоидным гормоном [56, 146].

В клинической практике применяют различные препараты витамина D, однако действующим (активным) веществом является Холекальциферол [97, 131, 206].

Исследования последних лет доказали много положительных аспектов влияния витамина D на здоровье людей, дефицит которого является потенциально значимым фактором развития таких серьезных заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, инфекционные заболевания, дисфункции почек, не алкогольные гепатиты, ряд аутоиммунных заболеваний, у беременных – риск гестационного сахарного диабета, преэклампсии, низкого веса у новорожденных, органов репродуктивной системы, витамин D-зависимый и витамин D-резистентный рахит, хронические бронхолегочные заболевания и др. [35, 60, 81, 90, 102, 103, 125, 128, 136, 153, 163, 165, 167].

В настоящее время установлено, что более тяжелое и продолжительное течение туберкулеза и глубокий дефицит витамина D, наблюдаемые у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, сопровождаются более высокими уровнями интерферона-гамма, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-17 и -8 по сравнению с больными инфильтративным туберкулезом [139-141]. В доступной нам литературе мы нашли не так много публикаций, посвященных взаимосвязи туберкулеза и содержания витамина D [29, 130, 177]. Нет также работ, посвященных влиянию коррекции дефицита витамина D на течение и исходы лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза.

Республика Таджикистан расположена на юго-востоке Средней Азии и является страной с высокой инсоляцией ультрафиолета. Однако, несмотря на это среди детского и взрослого населения Таджикистана выявлен дефицит витамина D [33, 72]. Вышеизложенное, обосновывает актуальность более глубокого изучения влияния включения витамина D в комплекс химиотерапии больных с ЛУ-ТБ.



**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** В настоящее время, в Республике Таджикистан все выявленные больные с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза (ЛУ-ТБ), по решению Центрального врачебно-консультативного консилиума (ЦВКК) при ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и согласно критериям ВОЗ, для отбора на три отличающихся по составу ПТП и длительности режима лечения: лечение больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП (МЛУ-ТБ) - индивидуальным режимом лечения (подбор ПТП по спектру чувствительности), лечение МЛУ-ТБ пациентов - краткосрочным режимом лечения и лечение больных с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП (ШЛУ-ТБ) - индивидуальным режимом лечения. Однако, эффективность лечения больных с ЛУ-ТБ разными режимами химиотерапии всё ещё оставляет желать лучшего и по данным ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» в 2020 году в среднем составила лишь 65,4%, что диктует необходимость поиска его повышения.

В одном из метаанализов низкие уровни 25-(ОН)D3 в сыворотке были связаны с более высоким риском активного туберкулеза. Так, автор подтвердила связь между дефицитом витамина D и риском развития туберкулеза [55]. В доступной нам литературе есть единичные публикации о положительном влиянии приема витамина D на эффективность лечения и ускорение выздоровления от чувствительной формы ТБ [39, 140]. Однако сведений о влиянии витамина D на эффективность лечения больных с ЛУ-ТБ в доступной нам литературе мы не нашли. В связи с этим, данное научное исследование проводится впервые о чём получен патент на изобретение от ГУ «Национальный патентно-информационный центр»: «Способ лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с применением препарата Холекальциферол».

**Связь исследования 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 ТД 00805.

Имеется также связь данного исследования с выполнением пункта 55, §1, раздела 5 «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» (утверждена постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, №49), который гласит «всем диагностированным больным туберкулезом, в том числе больным с прогрессирующими лекарственно-устойчивыми формами заболевания, своевременно и без задержек назначаются соответствующие режимы лечения, такие как краткосрочный или индивидуальные схемы лечения, в соответствии с последними рекомендациями Всемирной организации здравоохранения».

Имеется также связь выполнения данного исследования с достижением Глобальной стратегии борьбы с туберкулезом: цели 4 Генеральной ассамблеи Организации Объединенных Наций (Резолюция от 26 сентября 2018 года, Нью-Йорк): «успешного излечения, по меньшей мере, 75 процентов зарегистрированных случаев множественной лекарственно-устойчивой формы туберкулеза, широкой лекарственной устойчивости туберкулеза».

## **Общая характеристика исследования**

**Цель исследования:** Улучшить эффективность лечения разными режимами химиотерапии больных туберкулезом легких с устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол.

### **Задачи исследования:**

- 1) Провести сравнительную оценку эффективности лечения укороченного режима химиотерапии больных с МЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол и без него.
- 2) Провести сравнительную оценку эффективности лечения индивидуального режима химиотерапии больных с МЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол и без него.
- 3) Провести сравнительную оценку эффективности лечения индивидуального режима химиотерапии больных с ШЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол и без него.
- 4) Разработать рекомендации по включению в комплекс лечения больных с устойчивыми формами туберкулеза легких препаратов витамина D (активное вещество Холекальциферол).

**Объектом исследования** являются 120 больных с разными формами лекарственной устойчивости туберкулеза (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ), которые были пролечены разными режимами химиотерапии.

**Предмет исследования.** Поиск путей улучшения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (ШЛУ-ТБ) при использовании краткосрочного и индивидуального режимов лечения МЛУ-ТБ больных и индивидуального режима лечения больных ШЛУ-ТБ с включением препарата Холекальциферол.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

**изучена** сравнительная эффективность лечения больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ разными режимами химиотерапии; **выявлена** недостаточная эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, на основании которой **предложен** метод повышения эффективности лечения разными режимами химиотерапии больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол. **Анализирована** динамика клинико-гематологических проявлений МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в ходе их лечения разными режимами химиотерапии. **Установлено**, что регресс рентгенологических изменений в лёгких развивается лучше при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. **Определено**, что побочные реакции на приём ПТП развиваются сравнительно меньше при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. **Доказано** более раннее развитие конверсии по посеву мокроты при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. **Разработаны** для практического применения рекомендации по включению в комплекс лечения больных с устойчивыми формами туберкулеза легких препаратов витамина D. **Предложено ввести** соответствующие изменения и дополнения в «Руководство по ведению больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза в Республике Таджикистан».

**Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.** Выше мы указывали, что Республика Таджикистан относится к числу 30 стран мира с высоким бременем по распространению лекарственно-устойчивых форм туберкулёза и эффективность лечения этих больных разными режимами химиотерапии всё ещё оставляет желать лучшего, что диктует необходимость поиска его повышения. В связи с этим, данное научное исследование имеет важную теоретическую и научно-практическую значимость. Теоретическая значимость подтверждается также выполнением научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и реализацией «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы». Научно-

практическая значимость работы заключается также в разработке и внедрении нового метода лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза, который повышает эффективность их лечения.

Разработан и внедрен в клиническую практику противотуберкулёзных учреждений республики полученный патент на изобретение от ГУ «Национальный патентно-информационный центр»: «Способ лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с применением препарата Холекальциферол в Республике Таджикистан».

Результаты настоящего исследования легли в основу пересмотра модуля по лечению лекарственно-устойчивых форм туберкулеза учебной программы кафедры фтизиопульмонологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино и используются при чтении лекций и проведении практических занятий студентам 5- курса лечебного и других факультетов.

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

**1. По исходам регресса рентгенологических изменений при лечении ЛУ-ТБ:** При лечении больных с МЛУ-ТБ с инфильтративным и очаговой формами заболевания регресс рентгенологических изменений чаще проявляется в виде рассасывания процесса (77,8%) и реже - развития пневмосклероза с формированием очагов фиброза. И, наоборот, при лечении больных с МЛУ-ТБ с диссеминированным и фиброзно-кавернозным формами болезни, регресс рентгенологических изменений чаще проявляется формированием пневмофиброза или фиброзных очагов (67,7%) и реже полным рассасыванием.

**2. По отсутствию регресса рентгенологических изменений при лечении ЛУ-ТБ:** В подгруппе МЛУ-ТБ больных регресс рентгенологических проявлений не установлен в 20,0% случаев у пациентов находящихся на краткосрочном режиме без включения Холекальциферола и в 30% случаев у пациентов - на индивидуальном режиме без включения Холекальциферола. В подгруппе ШЛУ-ТБ больных находящихся на индивидуальном режиме лечения без включения Холекальциферола регресс рентгенологических

проявлений не установлен в 55% случаев. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения препарата Холекальциферол у всех больных с МЛУ-ТБ независимо от режима химиотерапии отмечена положительная рентгенологическая динамика. Отсутствие положительных рентгенологических проявлений не было отмечено в 30,0% случаев у больных с ШЛУ-ТБ, получивших индивидуальный режим лечения с включением препарата Холекальциферол.

**3. По частоте развития побочных реакций при лечении ЛУ-ТБ:** При краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ больных побочные реакции на ПТП развивались в два раза меньше, чем при индивидуальном режиме лечения. Так, в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов, которым в комплексе химиотерапии укороченным или индивидуальным режимами лечения был добавлен препарат Холекальциферол, побочные реакции на ПТП не были отмечены, тогда как в подгруппах больных без Холекальциферола разные сочетания побочных нежелательных явлений встречались в 15% случаев укороченного режима и в 40% случаев – индивидуального режима лечения. При лечении больных с ШЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, побочные реакции на ПТП развивались в два раза меньше, чем без него – соответственно в 10% и 20% случаев.

**4. По развитию конверсии по посеву мокроты при лечении ЛУ-ТБ:** При краткосрочном режиме лечения, в группе больных с включением Холекальциферола, конверсия по посеву мокроты произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяца, в 55% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и в 20% случаев - к концу режима химиотерапии конверсия по посеву мокроты не отмечена. При индивидуальном режиме лечения в группе МЛУ-ТБ больных с включением Холекальциферола конверсия по посеву мокроты произошла в 65% случаев в

первые три месяца лечения, в 25% случаев – к концу 4-го месяца лечения и у остальных 10% - в сроки более 4-х месяцев лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 25% - к концу 4-го месяцев лечения, в 35% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и в 40% случаев - к концу курса химиотерапии конверсии по посеву мокроты не было отмечено. В подгруппе ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс лечения был включён Холекальциферол, в 35% случаев прекращение выделения МБТ по посеву было отмечено уже к концу 3-го мес. и ещё в 25% случаев – к концу 4-го мес. химиотерапии и в оставшихся 30% случаев эффект от лечения, к сожалению, не был отмечен, тогда как в группе больных без Холекальциферола конверсия по посеву мокроты была отмечена лишь в 25% к концу 4 мес. и ещё в 20% случаев – к концу курса лечения и эффект от лечения не был отмечен – в 55% случаев.

5. Препарат Холекальциферол, в комплексе лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза **повышает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов.**

**Степень достоверности результатов** диссертации подтверждается достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов сравнительного изучения эффективности лечения больных с туберкулёзом лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза разными режимами лечения, с использованием препарата Холекальциферол и без него.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований).**

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия: пункт 1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы

выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; пункт 2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких; пункт 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий; пункт 4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулино-диагностика, бактериологическая и молекулярно генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени в исследования.**

Диссертантом проведен научный обзор 224 литературных источников. Под личным наблюдением автора находились 120 больных с ЛУ-ТБ, в когорте 2019-2020 гг., за которыми, начиная с этапа верификации диагноза, определения разных режимов лечения, мониторинга хода лечения, развития нежелательных побочных реакций и определения исходов лечения в



сравнительном аспекте проводилось клинико-лабораторное и рентгенологическое наблюдение. Проведено формирование базы данных и ее статистический анализ, самостоятельно разработан алгоритм лечения ЛУ форм ТБ. Основной и решающий объем работы 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 положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», Республиканской конференции: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2020), Международном симпозиуме «Проблемы инфекционной патологии» (Душанбе, 27 мая 2022 года), на кафедральном совещании кафедры фтизиопульмонологии (май 2022 года), на заседании проблемной межкафедральной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (май 2022 года) и Юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (25 ноября 2022 г.).

### **Публикации по теме диссертации.**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Материал диссертации изложен на 147 странице компьютерного текста, и включает: введение, общую характеристику работы, Главу 1 «Обзор литературы», Главу 2 «Материал и

методы исследования», Главу 3 «Сравнительная эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью разными режима химиотерапии путём включения в комплекс препарата Холекальциферол и без него», Главу 4 «Обзор результатов исследований», выводы и рекомендации по практическому использованию результатов научного исследования. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 7 рисунками. Список использованной литературы включает 224 литературных источников (из них 6 - нормативно-правовые документы, постановления, отчёты; 12 - электронные ресурсы; 9 - монографии, руководства, учебники, пособия; 195 – статьи и тезисы конференций; 2 – диссертации). Приложен также список, публикаций соискателя ученой степени по теме диссертации.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Эволюция внедрения режимов лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью

*M. tuberculosis* приводит к гибели большего числа людей в мире, чем какой-либо другой возбудитель, а на туберкулез с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) приходится одна треть летальных исходов, обусловленных антибиотикорезистентностью [14, 18, 50, 64, 112]. Рифампицин-устойчивый туберкулез (РУ-ТБ) включает любую устойчивость *M. Tuberculosis* к рифампицину (Rif), будь то монорезистентность, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), полирезистентность или широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) [28, 164, 209, 220]. Распространение РУ-ТБ представляет собой кризис в сфере здравоохранения и риск для здоровья людей во всем мире, приводит к тяжелым последствиям для заболевших [23, 192]. В 2018 г. в мире зарегистрировано и указано в отчетах 186 772 случая РУ-ТБ, из которых 97% пациентов получали лечение по схеме второй линии ПТП. Это составляет лишь треть от 484 тыс. пациентов, у которых, согласно оценкам, в 2018 г. развился РУ-ТБ. Предполагается, что от него умерло 214 тыс. человек [13].

РУ-ТБ не поддается лечению стандартным 6-месячным курсом препаратов первого ряда, эффективным для большинства пациентов с ТБ. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2011 г., пациенты с РУ-ТБ обычно получали пиразинамид (Z) и, по крайней мере, четыре основных противотуберкулезных препарата второго ряда, два из которых были бактерицидными (фторхинолоны и инъекционные ПТП) и два – бактериостатическими препаратами (цикloserин (CS)/теризидон, парааминосалициловая кислота (ПАСК), этионамид или (Eto)/протионамид (Pto)) [10]. Продолжительность такого режима составляет минимум 20 месяцев, поэтому его называют более длительным или индивидуальным режимом лечения, рекомендованного ВОЗ [48, 49, 52, 113, 116, 118]. Такой

подход дает в целом невысокие результаты: в последнем Глобальном докладе ВОЗ по туберкулезу сообщалось, что лишь 56% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ успешно прошли курс лечения, то есть вылечились, в то время как для 8% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ лечение было неэффективным, 15% умерли, а 15% были потеряны для последующего наблюдения в связи с длительностью курса лечения [11].

Относительно низкая эффективность терапии у пациентов с МЛУ-ТБ, которая не превышает в мире 48,7%, связана в том числе с высокой частотой побочных реакций на применение противотуберкулезных препаратов [14].

В клинической практике при терапии пациентов с МЛУ формой туберкулеза применяют разные схемы терапии, состоящие как минимум из 5-6 препаратов [135]. При верификации диагноза МЛУ формы ТБ обычно эффект от лечения в среднем достигается в 35-40% случаев [147]. Остальные случаи с отсутствием эффекта от лечения продолжают заражать окружающих и представляют эпидемиологическую опасность для распространения устойчивых форм заболевания [164]. Вышеизложенное обязывало ученых специалистов противотуберкулезной службы к поиску новых более эффективных режимов химиотерапии лекарственно устойчивых форм ТБ [17, 84]. Так, были предложены персонифицированные (индивидуальные) режимы лечения, которые подбираются строго с учетом спектра лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, находящихся в организме пациента [126]. Достижения современной фтизиатрии позволяет относительно быстро и эффективно диагностировать заболевание и провести тестирование на лекарственную чувствительность с применением экспресс-методов молекулярно-генетического исследования, что позволяет использовать адекватную схему химиотерапии [173]. Разработка новых противотуберкулезных препаратов позволяет расширить спектр выбора необходимого противотуберкулезного препарата [6, 99, 122, 168, 200]. Однако, ВОЗ ещё не включил эти режимы химиотерапии в свои руководства

для практического применения и они используются пока при операционных исследованиях.

С.А. Стерликова и соавт. (2016), опубликовали свои наблюдения о причинах относительно низкой эффективности лечения больных с лекарственно устойчивыми формами ТБ. Они сводятся в основном к не соблюдению режима химиотерапии, не соблюдению диагностического алгоритма при верификации спектра лекарственной устойчивости, не придерживания принципа контролирования хода лечения до полного его окончания [118].

Противотуберкулезные лекарства, применяемые при лечении больных с лекарственно устойчивыми формами заболевания, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, классифицировались на 4 группы: А – фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин); В – инъекционные препараты резервного ряда (амикацин, капреомицин и канамицин); С – другие препараты из резервной группы (этионамид, протионамид, циклосерин, теризидон, линезолид, клофазимин); D – с тремя подклассами: D1 (пиразинамид, этамбутол и изониазид в больших дозах), D2 – (бедаквилин и деламанид), D3 (ПАСК, имипенем+циластатин, меропенем, амоксициллин+клавулановая кислота, тиацетазон) [50]. Появились много публикаций о высокой эффективности лечения лекарственно устойчивых форм туберкулеза с применением линезолида и бедаквилина, в особенности у больных с широким спектром устойчивости к противотуберкулезным препаратам [135, 181, 209], при этом, в сочетании с фторхинолонами эффект от химиотерапии был выше [123, 208, 220]. Указанные препараты оказывали стерилизирующее воздействие на организм больного убивая мутированные, устойчивыми к препаратам микобактерии [168].

Рекомендации ВОЗ обязывали практикующих врачей соблюдать курс химиотерапии при МЛУ-ТБ до 20 мес. лечения, а при ШЛУ-ТБ – до 36 мес., которые подразделялись на две фазы: интенсивную (не менее 8 мес. При МЛУ-ТБ и не менее 12 мес. – при ШЛУ-ТБ) и поддерживающую (в среднем

12 мес. - при МЛУ-ТБ и 24 мес. – при ШЛУ-ТБ) [48]. Таким образом, длительность лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью продолжалась до 2 лет, а больных с широкой лекарственной устойчивостью – до трех лет [7]. Применяемые схемы химиотерапии должны были состоять из 5 противотуберкулезных препаратов, подобранным по спектру чувствительности. В зависимости от веса тела взрослым больным назначались по 3 или 4 таблетки суточной дозы ежедневно. Данный подход был сопряжен с большими сложностями в приверженности к лечению и в соблюдении режима химиотерапии, в особенности у детей [113, 116, 118]. Исследователи также зачастую отмечали перекрестную устойчивость от одного противотуберкулезного препарата к другим [192]. Назначение некоторых препаратов было также ограничено детям ранних возрастных групп (фторхинолоны, капреомицин, этамбутол и циклосерин). В дополнение к указанным сложностям управления за ходом лечения добавлялись и нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты [52].

Описанные сложности и проблемы лечения больных с разными спектрами лекарственной устойчивости обосновали поиск новых краткосрочных режимов химиотерапии [7, 107, 151]. В настоящее время, как мы указывали выше, в рамках операционных исследований изучается эффективность краткосрочных режимов химиотерапии [49, 135].

Следует отметить, что при лечении ПТП вследствие их токсического эффекта часто наблюдается развитие нежелательных явлений [173]. Данный факт обязывает практикующих врачей для своевременного выявления этих реакций и их устранения, ежедневно мониторировать ход лечения [220].

Как правило, их наблюдают в начале химиотерапии. В связи с чем, с профилактической целью необходимо назначать витамин группы В и гепатопротекторы. Важно, чтобы пациент знал о возможных побочных реакциях и не скрывал их, обращая чуткость при появлении подобных симптомов [14]. Для отслеживания таких побочных реакций, как

гепатотоксические или диспептические, анемии и др., необходимо ежемесячно исследовать кровь на печеночные и другие пробы [208].

Чтобы более или менее точно определить причинный препарата Всемирная организация здравоохранения опубликовала результаты многоцентровых исследований многих стран, которые могут подсказать практикующим врачам какой препарат какой побочный эффект может вызвать [64].

Все выше указанные сложности в лечении больных с лекарственно устойчивыми формами ТБ, включая сложности верификации спектра чувствительности, длительность лечения, ежедневный прием большого количества лекарств, высокий риск развития нежелательных явлений, непосредственно отражаются на эффективности лечения [147].

Таким образом, в течение многих лет пациенты с МЛУ-ТБ получали лечение в соответствии с традиционной схемой лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной ВОЗ, которая включала интенсивную фазу лечения в течение 8 месяцев, с общей продолжительностью лечения 20 месяцев [16, 135, 147].

В 2016 г. ВОЗ проанализировала фактические данные об эффективности и безопасности укороченного режима лечения МЛУ-ТБ и выпустила условную рекомендацию по его применению [6, 18]. В 2019 г. программные данные об укороченном пероральном режиме с заменой инъекционного препарата второго ряда новым препаратом бедаквилин, как это проходило в плановом порядке в Южной Африке, побудили ВОЗ пересмотреть свои рекомендации по использованию стандартизированного укороченного режима [7, 151, 214]. В общей сложности было изучено 10 152 учетные записи пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ, начавших лечение туберкулеза в период с января по июнь 2017 г., чтобы оценить эффективность укороченного полностью перорального режима с применением бедаквилина. Анализ был проведен для сравнения эффективности укороченного полностью перорального режима с применением бедаквилина и укороченного

стандартизированного режима химиотерапии с применением инъекционного препарата [99, 161, 168]. На основе проведенного анализа ВОЗ подтвердила свою условную рекомендацию относительно укороченного перорального режима лечения МЛУ-ТБ с применением бедаквилина как варианта лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, отвечающих установленным критериям включения [10, 13].

В марте 2019 г. ВОЗ выпустила подробные руководства по лечению РУ-ТБ с представлением приоритетной группировки ПТП на основе мета-анализа данных пациентов, в котором оценивалось влияние отдельных препаратов на результаты лечения РУ-ТБ, так называемой ABC-группировки классификации ПТП [10]. Для лечения РУ-ТБ следует отбирать не менее четырех основных ПТП: три из группы А (фторхинолоны: левофлоксацин или моксифлоксацин или офлоксацин (Lfx, Mfx, Ofx), бедаквилин (Bdq) и линезолид (Lzd)) и два из группы В (включая клофазимин (Cfz) и циклосерин (Cs)). Если невозможно соблюсти требование по минимальному набору эффективных препаратов, то в лекарственную схему можно добавить препарат из группы С (деламанид (Dlm), имипенем (Imp), этионамид/протионамид (Eto/Pto), амикацин (Am), ПАСК (PAS)), чтобы довести общее число эффективных препаратов до четырех-пяти. Продолжительность такого лечения составляет примерно 18-20 месяцев [13].

Попытки сократить продолжительность лечения и использовать легче переносимую, более эффективную и менее дорогую комбинацию лекарственных средств предпринимаются с 1990-х годов [98, 173, 181, 200, 208, 213]. Всемирная организация здравоохранения периодически публикует лучшие практики и лучшие достижения в подборках разных режимов лечения МЛУ-ТБ [15, 107, 126, 129]. В результате была разработана достаточно стандартизированная схема лечения продолжительностью 9-12 месяцев и изучена на примере использования у выборочных пациентов в разных странах [210]. Этот режим с применением инъекционного препарата второго ряда фторхинолона, этионамида (Eto), этамбутола (E), изониазида



(высокодозного), пипразинамида (Z) и клофазимина (Cfz) в течение 4 месяцев (с возможностью продления лечения до 6 месяцев, если у пациента сохранялся положительный мазок мокроты к концу четвертого месяца), с последующим 5-месячным лечением фторхинолоном, клофазимином (Cfz), этамбутолом (E) и пипразинамидами (Z), приводил к безрецидивному излечению >85% пациентов, несмотря на возникновение побочных реакций, обычно связанных с используемыми лекарственными средствами [138, 180, 198].

Ожидается, что внедрение укороченного, полностью перорального режима лечения МЛУ-ТБ с применением бедаквилина позволит повысить качество компонента программного ведения случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью в программе по борьбе с туберкулезом [16]. Тем не менее, лечение по-прежнему требует совместного применения семи препаратов в течение 12 месяцев. Такой режим не является оптимальным в условиях региона Восточной Европы и Центральной Азии, где у пациентов отмечают высокую вероятность устойчивости или подтвержденную резистентность к этионамиду (Eto), этамбутолу (E), высокодозному изониазиду и пипразинамиду (Z) в стандартизированном укороченном режиме лечения РУ-ТБ [1].

Модифицированные полностью пероральные короткие режимы лечения РУ-ТБ (МКРЛ), построены в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2019 г. относительно состава схем и количества эффективных препаратов с использованием всех лекарственных средств из группы А, группы В и деламанида из группы С [9]. Разница заключается в предложенной продолжительности лечения - 39 недель. Продолжительность лечения была выбрана на основании имеющихся данных о том, что стандартизированный укороченный режим лечения РУ-ТБ с применением инъекционного препарата не уступает более продолжительному режиму ВОЗ 2011 г., а полностью пероральный укороченный режим с применением Bdq безопасно

улучшает результаты лечения пациентов по сравнению со стандартизированным укороченным режимом [191].

Что касается нынешней терапии ШЛУ-ТБ, пациенты получают режим лечения с приемом 7-8 антибиотиков на протяжении минимум 18 месяцев, включая какой-либо из инъекционных препаратов, и выдержать такое под силу не каждому пациенту [106].

Таким образом, перед научным сообществом стояла серьезная задача, предполагающая прорыв в лечении туберкулеза: создать качественно новую схему, универсально подходящую для всех больных. Подход должен характеризоваться максимально коротким курсом лечения, быть простым в применении и доступным каждому по цене. Для реализации подобной универсальной схемы, гарантированно излечивающей все формы туберкулеза, следовало разработать мульти-лекарственный комплекс из совершенно новых противотуберкулезных препаратов [112, 154].

На 49-й Всемирной конференции по здоровью легких в октябре 2018 года были представлены промежуточные результаты исследования Nix-ТБ по использованию схемы лечения ВРаL, которые показали 89% эффективности лечения по данной схеме для ШЛУ-ТБ [9].

Схема состоит из бедаквилина (Bdq), претоманида (Pa) и линезолида (Lzd), назначаемых в течение 6 месяцев. Название нового режима складывается из первых букв указанных трех препаратов: ВРаL (Бипал). Данный режим рекомендован для лечения пациентов с ЛУ-ТБ в условиях операционных исследований в документе ВОЗ «Быстрая коммуникация: Ключевые изменения в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза», опубликованного в декабре 2019 года, а также документу ВОЗ «Часто задаваемые вопросы по быстрой коммуникации: Ключевые изменения в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза 2019 года», опубликованному в январе 2020 г. [13].

Появление нового препарата претоманида, предложенного в составе схемы ВРаL решает многие вопросы, связанные с длительностью режимов

лечения ШЛУ-ТБ, с количеством таблеток разового приема, исключением инъекционных препаратов, обеспечением более доступной цены курса лечения и повышением эффективности лечения [9].

**Резюме.** Таким образом, изучение эволюции внедрения режимов лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью демонстрирует что новые режимы лечения, рекомендуемые ВОЗ, в основном, направлены на повышение эффективности лечения и на сокращение длительности лечения. Также следует резюмировать, что за последние годы изобретены новые ПТП, которые прошли все этапы экспериментального и клинического исследования, многоцентровые апробации и в связи с их высокой эффективностью против микобактерии ТБ, рекомендованы ВОЗ для программного лечения.

## **1.2. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и лекарственно устойчивым формам туберкулеза в мире и Таджикистане**

По данным ВОЗ, в 2019 г. от туберкулеза в мире умерло в общей сложности 1,4 миллиона человек (в том числе 208 000 человек с ВИЧ-инфекцией). Во всем мире туберкулез является одной из 10 основных причин смерти и основной причиной смерти, обусловленной каким-либо одним возбудителем инфекции (опережая ВИЧ/СПИД) [6, 7].

Во всем мире в 2019 г. туберкулезом заболели 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей. Туберкулез распространен во всех странах и возрастных группах. В 2019 г. на 30 стран с тяжелым бременем туберкулеза приходилось 87% новых случаев заболевания туберкулезом. Две трети случаев заболевания приходилось на восемь стран, среди которых первое место занимала Индия, а за ней следовали Индонезия, Китай, Филиппины, Пакистан, Нигерия, Бангладеш и Южная Африка [10, 11].

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу

безопасности в области здравоохранения. В 2019 г. было выявлено и поставлено на учет в общей сложности 206 030 человек с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или с устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), что на 10% больше, чем в 2018 г. (186 883 человека) [162].

В то же время, во всем мире заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2% в год, а в период с 2015 по 2019 г. совокупное снижение составило 9%. Это менее половины от предусмотренного в Стратегии по ликвидации туберкулеза контрольного показателя на период с 2015 по 2020 г., составляющего 20% [18, 19].

Одна из задач в области здравоохранения в рамках Целей в области устойчивого развития (ЦУР) заключается в том, чтобы к 2030 г. положить конец эпидемии туберкулеза [16, 17]. Основными задачами программы борьбы с ТБ является снижение заболеваемости, смертности и распространения туберкулеза, а также предупреждение появления лекарственной устойчивости у возбудителя ТБ. Стратегия борьбы с туберкулезом, рекомендованная ВОЗ, предусматривает проведение 6–8-месячных курсов химиотерапии под непосредственным наблюдением по крайней мере для всех больных ТБ легких с бактериовыделением. Проведение таких курсов химиотерапии у больных ТБ – одно из наиболее экономически эффективных медицинских мероприятий. Цель его – добиться излечения у 85% пролеченных больных и выявления 70% случаев ТБ [14, 15].

Пандемия COVID-19 поистине стала вызовом для систем здравоохранения всего мира. Масштабность и уровень смертности от этой пандемии стали свидетельством неготовности как учреждений первичного звена, так и госпитальных учреждений [11]. Однако, Таджикистан, как и соседние Центрально-азиатские республики не был отнесен к числу стран (латиноамериканские, балканские и некоторые африканские страны, Индия, Россия и др.) с высоким уровнем смертности от коронавирусной инфекции. В нашей стране своевременно был реализован всесторонний комплекс

экстренных превентивных мероприятий, включая ограничения по внешней и внутренней миграции, проведению массовых мероприятий, усилению санитарно-эпидемиологического надзора всех организаций и учреждений, независимо от собственности и их ведомственной принадлежности, включая профилактические меры в каждой семье во всех регионах страны. В этот период нами был отмечен удивительный факт резкого снижения как регистрируемой заболеваемости, так и смертности от туберкулеза, включая его лекарственно устойчивые формы. Первоначально сложилось мнение, что эти факты являются отражением всех превентивных мер по распространению коронавирусной инфекции, так как все эти меры очень схожи с организацией мер противотуберкулезного инфекционного контроля. Однако, в последующем, наш анализ раскрыл другие факты, которые воздействовали на основные эпидемиологические показатели по туберкулезу. Эти факты, были связаны с ухудшением обеспечения доступности населения к диагностическим и лечебным специализируемым услугам. Вышеизложенное, прогнозировало всплеск как уровня заболеваемости, так и смертности по туберкулезу, что актуализировало пересмотр некоторых правил и инструкций по предоставлению специализированной противотуберкулезной помощи населению.

В настоящее время, Республика Таджикистан входит в число 18 приоритетных стран Европейского региона ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ТБ) и в число 30 стран мира с высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. По данным ВОЗ, оценочная заболеваемость и смертность от туберкулеза в 2018 году составляли 84 и 8.2 на 100 000 населения соответственно [11]. Число зарегистрированных новых случаев с туберкулезом сократилось в среднем на 2,9% в год - довольно медленное снижение по сравнению со снижением (6,3%) среди зарегистрированных новых случаев в 18 приоритетных стран для борьбы с туберкулезом и не входящие в ЕС страны Европейского региона ВОЗ за тот же период [19].

Высокое бремя лекарственно-устойчивого туберкулёза, является маркером неблагоприятной эпидемиологической ситуации в стране [14].

Туберкулёз в настоящее время остается одной из распространенных инфекций, представляющих глобальную угрозу для здоровья населения большинства стран, включая экономически развитые [207].

Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу наступило в начале 90-х годов [14, 50]. Так по данным исследователей [64, 164, 192, 209, 220] во многих странах с начала 90-х годов XX века отмечен троекратный рост заболеваемости туберкулёзом и смертности от этого заболевания и в настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в 30 странах мира оценивается как напряжённая.

Острота современной эпидемиологической ситуации по туберкулёзу объясняется следующими основными причинами [8, 50, 64 ]:

- происходит большая миграция и распространение туберкулёзной инфекции среди населения, тем самым сохраняется значительный резервуар инфекции за счет больных с эпидемически опасными формами туберкулёза;
- отмечается увеличение среди впервые выявленных больных лиц с первичной лекарственной устойчивостью;
- значительно снизилась эффективность разработанных организационных форм борьбы с туберкулёзом;
- ухудшилось материальное положение значительного количества населения: низкий уровень жизни, неполноценное питание социально не защищенных групп населения;
- появилась многочисленная группа дезадаптированных лиц среди населения: большое число лиц без определенного места жительства, большая роль принадлежит алкоголизму и наркомании;
- туберкулёз в местах лишения свободы: неудовлетворительные условия содержания заключенных;
- ВИЧ–ассоциированный туберкулёз.

По данным ВОЗ 1/4 населения планеты инфицирована туберкулёзом [12].

В мире ежегодно заболевают туберкулёзом более 10 млн. человек и от 3 до 5 млн. человек умирают от этого заболевания [11, 14, 19].

Как и во всём мире, в Республике Таджикистан отмечается ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу. Эпидемиологические показатели по туберкулёзу до внедрения стратегии ДOTS (2002 г.) были низкими, так как многие больные оставались незарегистрированными и не охватывались лечением. Показатели заболеваемости выросли с 32,8 в 1996 г. до 78,3 на 100.000 населения в 2007 г., хотя эти показатели не отражали существующей реальности и были в 2-3 раза ниже чем, в других Центрально-Азиатских республиках (ЦАР) [115]. Об ухудшении эпидемиологической ситуации в Таджикистане свидетельствовали нарастание удельного веса тяжёлых, распространённых, остро-прогрессирующих форм и резкое уменьшение ограниченных форм среди впервые выявленных больных [114]. Начиная с 2008 года уровень заболеваемости в Таджикистане постепенно снижается, достигнув в 2018 году 56,2 на 100.000 населения, однако при этом стал нарастать уровень лекарственно устойчивых форм туберкулеза [11, 176].

Известно, что в период подъёма эндемии туберкулёза, пик заболеваемости смещается из старших возрастных групп в более молодые [8, 207].

Определено, что «прогностически» благополучной эпидемиологическая ситуация в стране считается при отсутствии роста показателя заболеваемости туберкулёзом среди детского населения [31].

В сложившихся условиях, эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у детей, не может быть благополучной. Находясь в прямой зависимости от заболеваемости и смертности взрослого населения, а также увеличением в структуре взрослых больных с остропрогрессирующими и прогрессирующими формами туберкулёза, закономерно сохранение возможности продолжения увеличения числа заболевших детей [114].

На современном этапе произошли существенные изменения и учащение перехода новых случаев туберкулёза лёгких в лекарственно устойчивые формы, на которые указывают многие авторы [50, 64, 95, 124].

От распространённости специфического процесса в большей степени зависит исход туберкулёза [207]. Распространенность (протяженность) поражения, фаза и длительность бактериовыделения являются основными характеристиками туберкулёзного процесса [173].

Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре смертности от туберкулёза лекарственно устойчивые формы занимают второе место после ко-инфекции туберкулеза и ВИЧ-инфицированности [4].

Многие авторы отмечают, что за последние годы, наряду с ростом заболеваемости туберкулёзом с последующим переходом этих случаев в лекарственно устойчивые формы, произошло качественное изменение его структуры в сторону увеличения удельного веса форм туберкулёза, опасных в эпидемическом отношении бациллярные и деструктивные формы, распространенные, остро прогрессирующие, а также осложнённые внелёгочным туберкулёзом [40, 115, 192, 220].

Болезнь поражает в основном молодую и наиболее экономически работоспособную группу населения: почти две трети (63%) всех новых случаев туберкулеза составляет группа людей в возрасте от 15 до 44 лет [115].

В Таджикистане тестирование на ВИЧ среди больных туберкулезом составляет более 90% начиная с 2014 года. Наблюдалась тенденция к увеличению доли сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ с 1,3% в 2009 году до 3,7 % в 2018 году [4].

Недоедание в Таджикистан увеличивает риск заболевания туберкулезом и отягощает его течение развивая нежелательные побочные реакции на прием противотуберкулезных препаратов [41].

Сезонные таджикские трудовые мигранты определены НТП как одна из ключевых/уязвимых групп населения. Российская Федерация и Казахстан,



являются основными странами приема для сезонных работников из Таджикистана. Выявление ТБ среды мигрантов происходит зачастую в период до шести месяцев пребывания в стране назначения. Около четверти мигрантов, среди тех, у кого был выявлен ТБ, были в контакте с ТБ больными, но не были обследованы. Среди мигрантов, которые вернулись на родину, в анамнезе отмечается позднее обращение за диагностикой и лечением ТБ. Кроме того, домохозяйства мигрантов несут больше материальных затрат в связи заболеванием ТБ мигранта, как основного кормильца семьи. Исследование по причинам прерывания лечения ТБ показало, что внутренняя и международная мобильность является фактором риска: 40% пациентов прервали лечение в связи миграцией за рубеж и 9% в результате внутренней миграции [114, 158].

В последнее время среди новых зарегистрированных случаев туберкулеза доля мигрантов снизилась с 19,3% в 2013 году до 12% в 2019 году. Тем не менее необходимо усилить целенаправленные вмешательства, направленные на профилактику и борьбу с туберкулезом в условиях трансграничной миграции и мобильности населения [Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза, 2020].

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

В последние годы противотуберкулёзная лабораторная сеть в Таджикистане значительно расширила свои возможности в области диагностики туберкулёза и тестирования лекарственной устойчивости для препаратов первого и второго ряда. С 2014 года на уровне республики

внедрен молекулярный экспресс метод диагностики - аппарат GeneXpert MTB/RiF. Установка первых 14 аппаратов GeneXpert в периферийных и промежуточных лабораториях, сделала метод выявления ТБ доступным для всего населения. При поддержке международных партнерских организаций и доноров (ЮСАИД, ГФСТМ, KNCV) НТП в сжатые сроки расширила использование молекулярных методов. Дополнительные 32 аппарата GeneXpert были закуплены на средства ГФСТМ в 2017 г., а позже в 2020 г. еще 9 аппаратов и распределены в периферийные противотуберкулёзные лаборатории.

По результатам исследования лекарственной устойчивости, проведенного Национальной референс лабораторией (НРЛ) совместно с международными партнерами в 2016-2017 г. удельный вес МЛУ ТБ штаммов, циркулирующих в стране, составил 19,9% среди новых случаев и 41,1% – среди повторных. Кроме того, в соответствие с вышеназванным исследованием, из всех выявленных случаев ЛУ-ТБ 12,7% составили ШЛУ-ТБ среди новых случаев и 21,3% - среди повторных случаев [176].

Указанное бремя ЛУ-ТБ в нашей стране сопоставимо с данными некоторых исследователей, например по некоторым регионам России [8, 31, 65], с результатами проведенного подобного исследования в Азербайджане [95], Казахстане [40] и Кыргызстане [123, 124].

В 2019 году Таджикистан уведомил в общей сложности о 5975 зарегистрированных случаях ТБ, 69% всех новых случаев и рецидивов имели бактериологическое подтверждение. Согласно данным ВОЗ, оценочная доля случаев РУ/МЛУ-ТБ составила 21% и 38% среди новых и ранее пролеченных случаев ТБ, соответственно. В 2018 году зарегистрированы 904 бактериологически подтвержденных случаев РУ/МЛУ, что составило около 50% от оценочных 1900 (диапазон: 1400-2400) случаев РУ/МЛУ-ТБ. Охват ТЛЧ к препаратам второго ряда среди случаев с РР/МЛУ-ТБ составил 64,5%, из них у 33,8% выявлена устойчивость к фторхинолонам. Согласно исследованию лекарственной устойчивости проведенному в 2016 году,

распространенность устойчивости к фторхинолонам составляет 25% [Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза, 2020].

Уровень успешности лечения среди пациентов с РУ/МЛУ-ТБ за последние года постепенно улучшался с 50,2% в 2014 году до 64,9% в когорте лечения 2016 года. Несмотря на то, что это выше по сравнению со средним показателем по региону (57,4%), тем не менее, он намного ниже цели стратегии End-ТБ - 75% успешности лечения [189]. Результаты лечения среди больных ШЛУ-ТБ 47% в когорте 2016 года, что намного выше, чем в среднем по региону - 39,1% [Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза, 2020].

Начиная с 2009 г. в Таджикистане на уровне пилотных районов было начато лечение больных с МЛУ ТБ с использованием стандартного режима и к концу 2014 г. лечение этих больных стало возможным по всей стране. С 2015 года в стране началось внедрение индивидуальных режимов с новыми препаратами и с 2016 г. - лечение ЛУ-ТБ больных краткосрочным режимом. Результаты лечения когорт в рамках пилотного внедрения новых режимов показали значительное увеличение успеха лечения по сравнению с когортой 2015. Для обеих когорт, взятых в рамках проекта USAID Challenge TB на краткосрочный и индивидуальный с новыми препаратами режимы был достигнут успех лечения в 75%, что значительно выше по сравнению с результатами лечения когорты ЛУ ТБ больных 2015 г., когда успех лечения был только 58% [Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза, 2020].

В 2018 году в стране было зарегистрировано 890 случаев ЛУ-ТБ, из них 867 (97,4%) было охвачено лечением противотуберкулезными препаратами второго ряда. 22% пациентов среди зарегистрированных с ЛУ-ТБ, составили пациенты с ШЛУ-ТБ (в 2017году – 17%) [4].

В 2019 году зарегистрировано 713 пациентов с ЛУ-ТБ, из них взяты на индивидуальный режим лечения с бедаквилином и деламанидом 257 пациентов, на краткосрочный режим лечения 71 пациентов [22].

Выявление случаев ЛУ-ТБ в Таджикистане основано на молекулярно-генетических методах, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения [1, 17, 84, 162, 207]. Национальная референсная лаборатория по туберкулезу (НРЛ) является частью Национальной программы по борьбе с туберкулезом (НТП) и находится на базе НЦФПиТХ. НРЛ координирует лабораторную сеть которая включает: 1 ТЛЧ лабораторию (национальный уровень), 6 культуральных лабораторий (национальный и областной уровень), 76 микроскопических лабораторий и 54 GeneXpert MTB/RIF машин (национальный, областной, городской и районный уровень). Охват микроскопических лабораторий составляет 0,9 на 100 000 населения, что соответствовало рекомендациям Global Laboratory Initiative, но охват DST-лабораторий составляет 0,6 на 5 миллионов населения, что меньше, чем рекомендовано. В новом проекте ТБ Программы на 2021-2025 гг. с целью оптимизации лабораторной сети предусмотрено внедрение ТЛЧ в лаборатории Дегмай Согдийской области (2021-2022 года). LPA (Line Probe Assay/Rifampicin) и GeneXpert MTB/RIF были введены в Таджикистане с 2011 года. В настоящее время 6 лабораторий выполняют ТЛЧ методикой LPA. ТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину и деламаниду доступны в НРЛ. Пилотные районы, в которых предполагается внедрение мКРЛ на первом этапе, имеют достаточную диагностическую базу для своевременного выполнения диагностического алгоритма и мониторинга лечения. Для ТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину и деламаниду образцы будут транспортироваться в НРЛ [Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза, 2020].

Примерно 60% пациентов с РУ/МЛУ-ТБ начинают лечение в больницах. Среднее пребывание в стационаре для таких пациентов составляет приблизительно 90 дней. Следует отметить, что пациенты, не выделяющие МБТ (в основном дети) чаще лечатся амбулаторно с первого дня. Высокий процент госпитализаций обусловлен ограниченной возможности соблюдения требования инфекционного контроля в

амбулаторных условиях, поскольку в одной семье насчитывается не менее 7 человек (в основном дети). В перспективе в соответствии с Национальной Программой приоритет дается амбулаторному лечению, ориентированный на потребности пациента. Существует 7 учреждений, где проводится лечение туберкулеза препаратами второго ряда. На центральном уровне 2 учреждения туберкулеза, заболеваний легких и легочной хирургии и Городская детская туберкулезная больница г. Душанбе) и 5 учреждений на областном уровне. Дополнительно в Хатлонской области (Кулябской зоне) открыт отдельный межрайонный стационар для лечения ЛУ ТБ. В Бохтарской зоне Хатлонской области открыт стационар по паллиативной помощи ТБ больных, однако из-за слабой финансовой поддержки данное учреждение не функционирует эффективно [4].

Лечение РУ/МЛУ-ТБ в стране проводится в соответствии с современными рекомендациями ВОЗ по решению ЦВКК. Со стороны партнеров проводятся различные мероприятия по привлечению местных структур власти, общественности, НПО и других частных и госструктур к повышению приверженности больных, однако в настоящее время эффективной структурированной системы в этой области не имеется. Попытки партнеров в налаживании системы пациент ориентированного подхода, ввиду их пилотности и ограниченности во временных рамках, заканчивается последующими «рекомендациями», которые в практическом плане не реализуются. В новой заявке страны по гранту ГФ предложено 50%-ое участие Правительства в поощрении больных, для повышения приверженности их к лечению, что в случае поддержки. Лечение осуществляется под непосредственным наблюдением медицинского персонала. Ввиду внедрения пациент ориентированного подхода в стране практикуются альтернативные методы наблюдения, такие как семейное НКЛ (F-DOT) (предоставляемое родителями детям) и видео контролируемое лечение (VOT) [Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза, 2020].

**Резюме.** Таким образом, несмотря на улучшение оснащения ТБ службы, улучшение доступности населения к диагностическим и лечебным услугам, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ЛУ-ТБ в Таджикистане остаётся напряженной. В основном это связано с неадекватной трансмиссией туберкулезной инфекции в обществе в связи с невыполнением правил инфекционного контроля. Другой причиной неблагоприятной ситуации является неадекватный контроль за ходом лечения, что приводит к нарушению соблюдения режима и соответственно к снижению её эффективности.

### **1.3. Характеристики отдельных лекарственных препаратов, используемых в лечении лекарственно устойчивым формам туберкулеза**

**Препараты группы А: фторхинолоны последних поколений, бедаквилин, линезолид.**

Препараты группы А считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ТБ исходя из метаанализа данных для отдельных пациентов, проведенного ВОЗ [160]. В режимы лечения ЛУ-ТБ входят два или более препарата группы А. К препаратам группы А относятся:

**Фторхинолоны последних поколений: левофлоксацин, моксифлоксацин**

Фторхинолоны характеризуются высокой эффективностью в отношении ТБ и обладают прекрасным профилем безопасности. Так как краткосрочные режимы лечения используются для лечения штаммов ЛУ-ТБ, чувствительных к фторхинолонам, то препараты этого класса используются в качестве основных во всех режимах лечения.

Так как левофлоксацин (Lfx) обладает менее выраженным эффектом удлинения интервала QT, чем моксифлоксацин (Mfx), то ему отдается предпочтение перед моксифлоксацином в схемах, содержащих бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm) и клофазимин (Cfz), которые также приводят к удлинению интервала QT [211].

#### **Бедаквилин**

Бедаквилин (Bdq) – это диарилхинолон, проявляющий бактерицидную

активность по отношению к микобактериям ТБ. Бедаквилин обладает очень длинным периодом полувыведения, составляющим 5,5 месяцев [160].

Препарат назначается с первоначальной нагрузочной дозой. Для среднего взрослого пациента нагрузочная доза составляет 400 мг один раз в день в течение двух недель, после чего дозу снижают до 200 мг три раза в неделю до конца курса лечения. Бедаквилин часто хорошо переносится и, как препарат группы А, используется в большинстве схем с исключительно пероральным приемом препаратов. Бедаквилин следует назначать на весь период лечения, за исключением случаев развития непереносимости или соответствия критериям вероятной неэффективности. В двух опубликованных на данный момент отчетах не выявлено проблем безопасности, сопряженных с применением бедаквилина, более длительным, чем первоначально рекомендованный 6-месячный срок [169].

Бедаквилин метаболизируется в печени ферментами системы цитохрома P450. Препараты, являющиеся индукторами или ингибиторами этой ферментативной системы, вызывают лекарственные взаимодействия, которые могут повлиять на уровень бедаквилина в крови. Индукторы цитохрома P450 снижают уровень бедаквилина в крови, что потенциально может привести к недостаточности уровня бедаквилина в организме для ликвидации инфекции ТБ. Напротив, ингибиторы цитохрома P450 повышают уровень бедаквилина в крови, что потенциально может привести к повышенному риску токсичности [2, 66].

Необходимо всячески избегать назначения препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия с линезолидом или обладающие общими с ним токсическими эффектами. Однако возможны обстоятельства, в которых ни один другой вариант невозможен, а потенциальные преимущества перевешивают риски применения линезолида. Так, пациенту с психическим заболеванием и высоким риском суицида, находящемуся в нестабильном состоянии, которому необходимо назначить линезолид, может одновременно потребоваться терапия серотонинэргическим препаратом [57, 58, 144].

## **Группа В: клофазимин, циклосерин**

В режимы лечения ЛУ-ТБ также входят препараты группы В клофазимин или циклосерин.

### **Клофазимин**

Cfz – это противолепрозный препарат, также обладающий активностью против ТБ. Между Bdq и Cfz имеется потенциальная перекрестная устойчивость, хотя степень перекрестной устойчивости и ее клинические последствия малоизучены. Cfz приводит к удлинению интервала QT, поэтому при назначении Cfz или наличии в схеме лечения нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT, следует проводить контроль ЭКГ. По возможности следует избегать назначения препаратов, приводящих к удлинению интервала QT и не являющихся противотуберкулезными [214].

Пациентов следует заранее тщательно проинформировать об обратимом изменении цвета кожных покровов, которое наблюдается почти у всех пациентов [157]. Изменение цвета кожи на оранжево-коричневый проходит через несколько месяцев после отмены препарата и не считается опасным. Увеличение сухости кожи также распространено, но также не считается опасным. Так как изменения кожи могут вызывать у пациентов сильное беспокойство, то им необходима моральная поддержка [117].

### **Циклосерин**

Cs – один из препаратов группы В с бактериостатической активностью. Он используется в схемах лечения РУ-ТБ, которые обычно включают в себя пять препаратов. Cs сопряжен с неврологическими и психиатрическими нарушениями. К побочным эффектам относятся хронические головные боли, головокружения, кошмары, депрессия, тревожность, слуховые (в виде голосов) и зрительные галлюцинации, спутанность сознания, нарушения сна и кома. При появлении у пациента суицидальных наклонностей или развитии психоза Cs следует немедленно отменить [210].

Cs может также вызывать появление сыпи, периферической нейропатии (ощущение жжения/покалывания в ногах и руках), желтухи



(пожелтение глаз и кожных покровов) и нарушений зрения. Cs не следует назначать пациентам с эпилепсией, тяжелой депрессией или психозом, тяжелой почечной недостаточностью, а также пациентам, сильно злоупотребляющим алкоголем [211].

### **Препарат группы С: деламанид**

Из препаратов группы С, рекомендованных ВОЗ, здесь обсуждается только Dlm, как компонент режимов лечения ЛУ-ТБ [166].

#### **Деламанид**

Благодаря малой вероятности развития побочных эффектов и низкой базовой устойчивости возбудителей Dlm представляет собой прекрасный вариант фармакологического компонента мКРЛ с исключительно пероральным приемом препаратов. Кроме того, Dlm обладает преимуществами для пациентов с сопутствующими заболеваниями (пациентов с ВИЧ, получающих некоторые виды АРТ, и пациентов с вирусным гепатитом) ввиду низкого потенциала лекарственных взаимодействий и низкой гепатотоксичности [211].

На 2-й месяц исследования фазы 2 для Dlm показана более высокая конверсия посева. Основным исследуемым параметром исследования 3-й фазы было время конверсии, однако в этом исследовании не показано достоверно более быстрой конверсии посева. В исследованиях 2-й и 3-й фазы зарегистрированы хорошие показатели безопасности Dlm. Кроме того, проведены наблюдательные исследования, дополнительно подтвердившие безопасность Dlm; однако так как он используется в многокомпонентных схемах терапии, то данные об эффективности, полученные в наблюдательных исследованиях, не позволяют точно определить вклад Dlm в терапию МЛУ-ТБ. По классификации ВОЗ, Dlm занимает в группе С второе место по совокупности данных об эффективности и безопасности [214]. Dlm должен быть в арсенале фармакологических средств всех программ, даже если в них используются стандартные полностью пероральные мКРЛ, которые не

содержат Dlm. Это обусловлено тем, что Dlm служит хорошим резервным средством на случай непереносимости какого-либо препарата в схеме, в которую сам Dlm не входит. Dlm принимается два раза в день, семь дней в неделю.

Dlm особенно полезен для следующих категорий пациентов:

- *Дети.* Dlm изучался на детях в возрасте > 3 лет.
- *Пациенты с сопутствующей инфекцией ВИЧ, получающие АРТ.* Dlm характеризуется очень небольшой частотой лекарственных взаимодействий, оказывает меньшее влияние на концентрацию препаратов АРТ и лишен существенных токсических эффектов, общих с эффектами препаратов АРТ.
- *Пациенты с проявлениями гепатотоксичности или вирусным гепатитом.* Для Dlm неизвестны данные о связи с гепатотоксичностью, и этот препарат можно использовать как препарат выбора у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени, в частности вирусным гепатитом и алкогольной болезнью печени.
- *В качестве замены лекарственного препарата, когда препарат группы А или В вызывает токсический эффект.* При раннем развитии лекарственной токсичности часто желательно заменить вызывающий ее препарат другим противотуберкулезным препаратом. Dlm часто является хорошим выбором благодаря высоким показателям безопасности. Dlm часто используется для замены Lzd, когда развивается токсичность, а количество препаратов в схеме лечения желательно сохранить неизменным.

Dlm следует принимать с пищей, часто во время легкой закуски. Это весьма существенно увеличивает всасывание препарата. Dlm частично метаболизируется в печени ферментами системы цитохрома P450, однако на него слабо влияют индукторы или ингибиторы ферментативной системы P450. Dlm может назначаться со всеми препаратами АРТ без коррекции дозы.

Dlm обладает легким эффектом удлинения интервала QT. По возможности следует избегать назначения препаратов, приводящих к удлинению интервала QT и не являющихся противотуберкулезными [214].

### **Новый противотуберкулезный препарат.**

**Претоманид** – это третий лекарственный препарат против туберкулеза, разработанный в последние полвека и первый, разработанный в рамках готовой к использованию схемы лечения. Одобрение его применения становится еще одним мощным оружием в борьбе с трудноизлечимыми лекарственно устойчивыми формами туберкулеза [9].

Претоманид (Pretomanid, Pa) – новейший препарат, предназначенный для лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких с широким спектром устойчивости противотуберкулезным препаратам. Одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

Претоманид показан для применения в составе комбинированной схемы, включающей бедаквилин (bedaquiline) и линезолид (linezolid) при ШЛУ-ТБ либо МЛУ-ТБ, сопровождающемся лекарственной непереносимостью или отсутствием ответа на существующую терапию (ВРaL) [145].

Пероральный противомикробный препарат претоманид относится к классу нитроимидазооксазинов. Претоманид обладает очень сложным механизмом действия. Он уничтожает равно как активно размножающиеся *M. Tuberculosis* путем ингибирования биосинтеза миколовой кислоты (блокадой окисления гидроксимиколата до кетомиколата), тем самым препятствуя созданию клеточной стенки, так и гипоксическую немножающуюся *M. Tuberculosis*, выступая своего рода респираторным ядром за счет высвобождения реактивных форм азота [9, 155].

**Резюме.** Таким образом, в течение многих лет режим лечения ТБ не менялся и только за последние 50 лет появилось три новых ПТП, которые позволили повысить эффективность лечения ЛУ-ТБ. Включение или исключение того или иного препарата в/из режима лечения зависит от спектра чувствительности микобактерий ТБ к конкретному препарату.

#### **1.4. Новые взгляды на биологические эффекты и клиническое действие витамина D**

Витамин D – это стероидный гормон, который синтезируется в коже под действием ультрафиолетового (УФ) излучения, а также может поступать с пищей. Оптимальное содержание витамина D в крови, для поддержания нормального уровня кальция и паратиреоидного гормона, составляет 30 нг/мл. Витамин D включает в себя несколько витамеров, среди них две биологические формы витамина D наиболее активны – действующими веществами которых являются эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3) [76, 143].

Эргокальциферол (витамин D2), синтезируется в растениях и грибах, и холекальциферол (витамин D3) образуется из 7-дегидрохолестерола в коже человека под действием УФ излучения. Под воздействием УФ лучей на кожу человека происходит трансформация 7-дегидрохолестерола в провитамин D3. Синтез витамина зависит от пигментации кожи и возраста [46, 53]. После этого, провитамин, поступая в кровяное русло, связывается со специфическим белком переносчиком, который синтезируется в печени.

Доказанная важность витамина D для здоровья человека стимулировала обширные усилия не только для понимания разнообразия его биологического действия, но и для попыток химиков-органиков изменить структуру витамина D для производства аналогов, которые могут быть более сильными по своему воздействию на различные системы организма, кроме костной. Самая ранняя модификация произошла в природе. Животные, включая человека, синтезируют секостероид, известный как витамин D3 (холекальциферол), в то время как растения синтезируют витамин D2 (эргокальциферол) с ненасыщенной боковой цепью. Оба имеют схожие биологические функции у людей, и оба используются для лечения рахита, остеопороза и остеомалации. Чтобы быть активными в качестве регуляторов транскрипции генов, они должны быть метаболически активированы в организме человека. Было обнаружено, что витамин D2 и его производные

несколько менее активны, но и менее токсичны по сравнению с соединениями витамина D<sub>3</sub>. Были синтезированы многочисленные аналоги с основной целью преодоления гиперкальциемической токсичности активных природных производных витамина D, что ограничивает их клиническое применение. Несколько таких аналогов продемонстрировали снижение кальциемических эффектов в модельных системах и исследованиях на людях. Тем не менее, необходимо провести дополнительную работу по разработке клинически эффективных аналогов. Способность соединений витамина D взаимодействовать с обычными лекарствами и с агентами, повышающими чувствительность аномальных клеток к этим соединениям, может предложить дополнительный подход к улучшенной терапии заболеваний человека на основе витамина D [221].

Состояния, сопровождающиеся гипопротеинемией, приводят к снижению уровня витамина D крови [184]. Чтобы стать биологически активной формой, витамин D должен сначала подвергнуться гидролизу в печени, превращаясь в кальцидиол (25-гидроксивитамин D). Кальцидиол – это основная циркулирующая форма, но биологически не активная. Активная форма продуцируется в проксимальных канальцах почек, превращая 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидровитамин D (кальцитриол). Процесс регулируется паратиреоидным гормоном [195].

Распространенность дефицита витамина D в общей популяции колеблется от 20 до 50% [148]. Он может синтезироваться в организме позвоночных животных, в том числе – человека. Витамин D<sub>3</sub> синтезируется в дермальном слое кожи из 7-дегидрохолестерина под влиянием коротковолнового УФ облучения [142].

Поступление эргокальциферола (витамин D<sub>2</sub>) с пищей невелико и составляет около 20-30% от потребности в витамине D. Основными его источниками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток [5, 105, 195]. Главным источником витамина D при этом является холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>).

Диссертационная работа таджикского исследователя Шоева С.Х. (2019) была посвящена экстракции и идентификации биологически активных органических компонентов природного мумиё, среди многообразия которых автор выделил содержащийся в нем витамин D [224].

Образование витамина D в коже зависит от угла падения солнца и, таким образом, от географической широты, сезона, времени суток. Например, для РФ проблема дефицита витамина D чрезвычайно актуальна, поскольку большинство регионов страны расположены севернее 35-й параллели северной широты - соответственно, недостаточная инсоляция на протяжении календарного года увеличивает риск снижения уровня витамина D для большинства россиян [100]. В настоящее время признанным является факт низкой обеспеченности витамином D практически во всех странах, в разных возрастных группах, в тропиках и субтропиках, отличаясь от сезона года [3, 5, 37, 59, 67, 68, 70, 83, 87, 89, 109, 119, 121, 202, 204]. По данным литературы дефицит витамина D диагностируется не менее, чем у 50% взрослого населения проживающего в Европе и США, а так же в странах Азии, Японии, Южной Кореи, Ближнем Востоке [212]. Выраженный дефицит витамина D очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, особенно среди женщин, носящих консервативные восточные одежды. В работе К.Д. Cashman и соавторов (2016), обобщившем данные по уровню 25(OH)D в этом регионе, указано колебание средних уровней кальцидиола у женщин в диапазоне от 4 до 12 нг/мл [148]. По данным Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества эндокринологов (РОАГ, РАЭ, 2018) [3], территориальное расположение РФ обуславливает более острый угол падения солнечных лучей и их рассеивание в атмосфере в период с ноября по март, ввиду чего кожа практически не вырабатывает витамин D вне зависимости от продолжительности пребывания на солнце — подобная ситуация создает все те неблагоприятные условия, при которых только 3,5% женщин РФ имеют нормальный уровень витамина D в крови [61, 134, 159].

Среди детского населения дефицит витамина D распространен так же широко, как и среди взрослых [91-94]. Наиболее крупным в настоящее время в детской популяции Российской Федерации является многоцентровое исследование, проведенное И.Н. Захаровой и соавт. в 2013–2017 гг., показавшее, что нормальную обеспеченность витамином D имеют лишь 34% детей раннего возраста и 5,2% школьников в возрасте 11-17 лет [69]. Так, данные группы авторов под руководством Е.П. Борисенко (2017), полученные при обследовании 90 детей в возрасте 3-6 лет, свидетельствовали о том, что в группе часто болеющих детей частота дефицита витамина D достигала 93,4% по сравнению с группой сравнения, в которой нормальный уровень 25(ОН)D был установлен у 56,7% детей [46]. Описано много исследований по взаимосвязи дефицита витамина D с развитием эндокринных заболеваний у девочек и ожирения у детей [133, 187, 190, 194, 196, 203, 222].

Продолжают изучаться антионкогенные эффекты витамина D: в условиях его дефицита запускается избыточная клеточная пролиферация, происходит снижение апоптоза и усиление неоангиогенеза – ключевых молекулярных механизмов развития любой злокачественной опухоли [212].

Исследования проведенные Н.А. Иноятовой и А.Д. Исаковым (2017) в течение 5 лет на базе городского эндокринологического центра г. Душанбе выявили значительную распространенность дефицита витамина D среди детского и взрослого населения Республики Таджикистан, которая составила 54% [72]. Ранее, Ш.С. Анварова и соавт. (2015) также описывали дефицит содержания витамина D среди жителей Республики Таджикистан больных сахарным диабетом [33].

В монографии И.Е. Зазерской и соавт. (2017) отмечено, что 88% женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез имеют сниженную обеспеченность витамином D, при этом у 53% из них установлен дефицит 25(ОН)D, коррелирующий с тяжестью заболевания [21].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают так же взаимосвязи адекватной обеспеченности витамином D со снижением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и улучшением метаболического контроля при наличии диабета, в том числе гестационного [62]. Имеются также публикации по выявлению дефицита витамина D при хронической болезни почек [100, 156].

В исследовании G. Muscogiuri и соавт. (2017) была установлена статистически значимые различия в уровне 25(OH)D у детей с легкой и средне-тяжелой бронхиальной астмой (27,16 нг/мл и 19,65 нг/мл соответственно), а так же было выявлено, что у пациентов со среднетяжелой астмой дефицит и недостаточность витамина D встречались достоверно чаще, независимо от сезона [188, 189]. В целом, исследований посвященных изучению взаимодействия дефицита витамина D и развития бронхолегочных заболеваний много [30, 32, 43, 44, 45, 47, 63, 85, 110, 111, 120, 127, 130, 132, 179, 183, 199, 205]. Однако, преобладающее большинство из них описывают констатацию факта наличия дефицита витамина D при хронических заболеваниях органов дыхания, не раскрывая при этом механизма возникновения или их взаимосвязи.

Общеизвестно, влияние витамина D на гуморальный и клеточный иммунитет организма [67]. Так, установлено влияние витамина D на формирование иммунного ответа при многих хронических, аллергических и инфекционных заболеваниях, проявляющийся кроме регуляции кальциевого обмена, также и регуляцией иммунной функции, клеточной пролиферации и дифференцировки [30]. Рецепторы витамина D были обнаружены в клетках иммунной системы [56]. В доступной нам литературе имеются много работ, показывающих неклассическое влияние витамина D на клетки иммунной системы [39, 120, 130].

За последние годы опубликовано много сведений о положительном влиянии витамина D при лечении многих болезней [36, 60, 81]. В нашем исследовании, мы попытаемся изучить механизм устранения дефицита



витамина D на эффективность химиотерапии больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

**Резюме.** Таким образом, исследования последних лет доказали много положительных аспектов влияния витамина D на здоровье людей разного возраста, дефицит которого является потенциально значимым фактором развития серьезных заболеваний. Исключением не является и туберкулез.

### **1.5. Клиническое значение баланса витамина D при туберкулёзе**

В 1895 г. будущий лауреат Нобелевской премии Нильс Финсен доказал, что солнечный свет эффективен для лечения кожных форм туберкулеза [27]. В последние годы старая история о полезности солнечных ванн для лечения туберкулеза получила научное обоснование. Показано, что горный климат Таджикистана с высокой инсоляцией УФ излучения в комплексе со сбалансированным питанием способствует меньшей частоте развития побочных гепатотоксических реакций у больных туберкулезом [41, 223]. В одном из метаанализов низкие уровни 25-(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке были связаны с более высоким риском активного туберкулеза. Метаанализ 23 клинических исследований ( $n = 6\ 750$ ) подтвердил связь между дефицитом витамина D и риском развития туберкулеза [188]. Дефицит витамина D ( $< 10$  нг/мл в крови) был независимым фактором риска при сравнении пациентов с активной и латентной туберкулезной инфекцией. Показано, что при уровне витамина D ниже 20 нг/мл активация врожденного звена иммунитета нарушается [189]. В осуществлении врожденного противотуберкулезного иммунитета участвуют рецептор витамина D, витамин-D-связывающий белок, toll-подобные рецепторы (TLR), синтетаза оксида азота и интерферон-гамма. Основным лигандом на поверхности возбудителя туберкулеза, распознающим TLR 2 и 4, является арабиноманан. Активация CD14 и TLR 2 и 4 моноцитов приводит к активации рецептора витамина D (VDR) и 25-гидроксивитамина D-1-гидроксилазы с последующей индукцией экспрессии кателицидина, который

обладает бактерицидным действием на микобактерии [38, 39]. Выявлен ряд полиморфизмов-кандидатов VDR и витамин-D-связывающего белка, модулирующих развитие туберкулеза [34]. Показано, что присутствие аллеля AraI существенно снижает риск развития туберкулеза у этнических казахов [36].

И.В. Беляева и соавт. (2018) обследовали огромное число больных туберкулезом, получивших полный курс противотуберкулезного лечения. Вмешательство составляло в получении пациентом витамин D или плацебо. Установлено, что прием витамина D положительно влиял на лимфопению и моноцитоз, подавлял секрецию противовоспалительных цитокинов и ослаблял негативное действие антибактериальных препаратов [39]. Однако, авторы не задумались о включении витамина D в комплекс химиотерапии больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза, эффективность которой значительно ниже, чем в случае лечения лекарственно чувствительных форм болезни.

Положительные результаты применения витамина D в виде ускорения выздоровления также были показаны в следующем рандомизированном исследовании 259 пациентов с туберкулезом легких. Однократное применение 600 000 МЕ витамина D внутримышечно способствовало положительной рентгенологической динамике через 12 нед.: среднее число зон установленных повреждений сократилось до 1,4 (в контроле – 1,8) на фоне снижения среднего размера полостей на  $\geq 50\%$ . Применение витамина D сопровождалось значительным увеличением интерферона-гамма, особенно у пациентов с исходно низкими значениями 25(OH) D. В настоящее время установлено, что более тяжелое и продолжительное течение туберкулеза и глубокий дефицит витамина D, наблюдаемые у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, сопровождаются более высокими уровнями интерферона-гамма, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-17 и -8 по сравнению с больными инфильтративным туберкулезом [139-141]. Однако, и

эти авторы не задумались о включении витамина D в комплекс химиотерапии больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза.

В обзоре Великой О.В. с соавт. (2020) приведены сведения из 56 источников последних лет, касающихся функций витамина D в организме человека, механизмах его действия и взаимосвязи между заболеваниями легких и уровнем витамина D в крови [54]. По мнению многих авторов ссылаемых в данном обзоре, низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с нарушением функции легких, ростом воспалительных, инфекционных заболеваний. Более того, результаты ряда исследований позволяют считать витамин D не только маркером разного течения бронхолегочных заболеваний, но и терапевтической мишенью при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких при поддержании иммунной системы и противомикробной защиты [54], что несомненно может иметь значение и при лечении легочных форм туберкулеза. Схожее мнение описано и в работе Купаева В.И. с соавт. (2017), которые описали взаимосвязь дефицита витамина D и неконтролируемое течение бронхиальной астмы [82].

Таким образом, учитывая все изложенные факты, нормализация концентрации витамина D в случае выявления его недостаточности, в патогенезе возникновения или обратного развития многих заболеваний, в частности туберкулеза, вызывает несомненный практический интерес.

Перспективным препаратом, оказывающим стимулирующее действие на иммунный статус больных с ХОБЛ и туберкулезом легких, является витамин D, являясь препаратом патогенетической терапии, который стимулирует противомикробную защиту макроорганизма через активацию фагоцитарной системы, что, в свою очередь, воздействует на Т- и В-системы иммунитета, вызывая их активацию [30, 39, 56, 120].

Применение препаратов витамина D у больных туберкулезом, показало его высокую эффективность в достижении благополучного исхода, он хорошо переносится больными, не вызывает побочных эффектов [130].

Данные, приведенные группой авторов [29] о включении витамина D в комплексную терапию больных туберкулёзом, а также применение последнего у больных с милиарным и подострой формой диссеминированного туберкулёза лёгких, оказалось высокоэффективным, которое привело к быстрому исчезновению симптомов интоксикации, негативации мокроты, уменьшению очага поражения.

Исследование клинико-иммунологического статуса и эффективности лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулёза, которые трудно и поздно диагностируются, дают большое количество осложнений и внелёгочных локализаций, большой процент смертности, стали основой данного исследования. В доступной нам литературе клиническое значение баланса витамина D при туберкулёзе описано недостаточно и нет сведений об его применении при лекарственно устойчивом туберкулезе. Надеемся наше исследование, восполнит этот пробел в фтизиатрической науке.

## Глава 2. Материал и методы исследования

Данная научная работа была проведена в Национальном центре ТБ, пульмонологии грудной хирургии (НЦТПиГХ), где был проведен тщательный мониторинг пациентов до, во время лечения и последующего наблюдения для оценки эффективности, а также активного мониторинга безопасности препаратов – отслеживание побочных реакций. Кроме того, в этом учреждении налажены лабораторные методы (GeneXpert тестирование, микроскопия мокроты, тесты на лекарственную чувствительность на препараты 1 и 2 ряда, включая использование линейного метода, бактериологические посевы, клинические, биохимические методы, включая определение уровня Витамина D) и инструментальные исследования (цифровая рентгенография, компьютерная томография, бронхоскопия). В случае необходимости больным предоставлялись консультации узких специалистов (неврологическое, психиатрическое исследования, острота зрения, проверка цветоощущения).

### **Описание вышеуказанных методов исследования:**

- Клинический осмотр, определение индекса массы тела и сбор анамнеза заболевания проводились согласно рутинным подходам преемственности внутренних заболеваний и подходов к дифференциальной диагностике в фтизио-онко-пульмонологии [20];
- Лабораторные методы:
  - Микроскопия: окрашивание мазка мокроты проводилось красителем ауромин с последующим проведением люминисцентной микроскопии;
  - Молекулярно-генетическое исследование с одновременным определением лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к ПТП:
  - ✓ Картриджная диагностика методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) на аппарате GeneXpert MTB/RIF;

✓ Тест Хайн-1 (LPA DR plus), основанный на ПЦР для выявления МБТ и определения чувствительности к противотуберкулёзным препаратам первого ряда (H, R);

✓ Тест Хайн-2 (LPA SL), основанный на ПЦР для выявления МБТ и определения чувствительности к противотуберкулёзным препаратам второго ряда (инъекционные ПТП 2 ряда и фторхинолоны);

✓ фенотипические (культуральные) исследования на плотных средах Левенштейна-Йенсена и на жидких средах на автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT-960 с проведением ТЛЧ;

- Клинико-биохимическое лабораторное исследование:

✓ Определение общего анализа крови, мочи и кала проводились стандартными рутинными методами;

1) Биохимический анализ крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе производства «BiobaseSilver». Искомые аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) определяли кинетическим методом, используя наборы реагентов фирмы «Эколаб» (Москва). Концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина определяли унифицированным методом Ендрассика-Грофа. Уровень общего белка определяли биуретовым методом, используя при этом реагенты фирмы «Эколаб» (Москва). Уровень С-реактивного белка определяли методом агглютинации латекса. Длительность протромбинового времени определяли с помощью реагентов «Техпластин-тест», Россия (Барнаул) методом Квика и расчёта протромбинового индекса. После получения положительного результата на ВИЧ-инфицированность, полученного иммуноферментным методом на аппарате Mindray, для подтверждения результатов применяли подтверждающие тесты (иммунный, линейный блот и определение РНК/ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами). Среди иммунологических методов было использовано изучение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярной

жидкости путем изучения поглотительной функции частиц латекса. Подсчитывали число клеток, поглотивших частицы латекса (фагоцитарное число, ФЧ), и количество частиц, поглощенных в среднем одной клеткой (фагоцитарный индекс, ФИ) [122];

✓ Определение витамина D проводилось на иммуноферментном анализаторе MINDRAYMR96A с помощью расчетов M, R1, R2,- VITD-T фирмы DIA Source;

- Методы лучевой диагностики: цифровые рентген-снимки органов грудной клетки проводились на аппарате Motorized Collimators R302 MLP\A, компьютерная-томография для определения объёма поражения легких и определение наличия деструкции легочной ткани проводилась на аппарате Siemens Somaton Emotion.

- Бронхоскопическое исследование проводилось с использованием бронхоскопа Karl-Storz Endoscope.

- ЭКГ проводили на аппарате Sino-HeroSE 600.

#### **Исследуемая популяция:**

К исследуемой популяции относятся пациенты, для которых имеются данные об устойчивости как минимум к рифампицину, полученные стандартным ТЛЧ (путем посева) или быстрым молекулярным ТЛЧ, которые соответствуют критериям включения и не соответствуют критериям невключения, в использованные нами режимы лечения.

#### **Критерии включения в данное исследование:**

Пациенты соответствовали критериям использования схемы лечения ЛУ-ТБ при выполнении всех из указанных ниже условий, а именно:

- 1) согласны и могут дать информированное согласие на применение данного режима лечения и участие в последующем наблюдении (подпись или свидетельские показания о согласии);

- 2) страдают бактериологически подтвержденным ЛУ-ТБ, для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину;

#### **Критерии исключения из данного исследования:**

Пациенты, соответствующие каким-либо из следующих критериев, не допускаются к участию в исследовании:

- 1) неспособность принимать препараты внутрь;
- 2) прием каких-либо препаратов, для которых противопоказан одновременный прием препаратов, используемых в режимах лечения для ЛУ-ТБ;
- 3) наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо препаратам для лечения ЛУ-ТБ;
- 4) концентрация АСТ или АЛТ превышает верхнюю границу нормы в  $> 3$  раза.

#### **Использованные схемы лечения**

В настоящее время, все выявленные больные с ЛУ-ТБ, по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения. В Таджикистане также используются и другие режимы лечения ЛУ-ТБ: модифицированный режим лечения МЛУ-ТБ с исключением инъекционных препаратов (mSTR) и режим лечения ШЛУ-ТБ с использованием нового препарата претоманид (VPrL), однако, они на данный момент разрешены для использования только путём проведения Операционных исследований под мониторингом ВОЗ и в данное исследование не включены (более подробно описано в Главе 1).



В данное исследование нами были включены больные с ЛУ-ТБ из числа госпитализированных в ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии» в 2019-2020 гг. В 2019 году на базе ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии» всего взято на лечение 878 больных с ЛУ-ТБ. В 2020 году на базе ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии» всего взято на лечение 557 больных с ЛУ-ТБ. Согласно указанным выше критериям включения и исключения для данного исследования нами были отобраны 120 больных с ЛУ-ТБ (80 больных с МЛУ-ТБ и 40 больных с ШЛУ-ТБ). Наблюдаемым нами МЛУ-ТБ больным, по заключению Центральной врачебно-контрольной комиссии ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», на основании результатов молекулярных тестов на лекарственную чувствительность, в случае отсутствия риска непереносимости и/или подтверждённом результате LPA-SL и соответствия критериям включения, назначали укороченный 9-мес. режим лечения с применением не менее 4 противотуберкулезных препаратов (ПТП) из разных групп с включением следующих ПТП (**40 чел., 1-я группа**): каприомицин (Сm), моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (Нвд), Этамбутол (Е), пипразинамид (Z) в течение 4 (6) месяцев. Поддерживающая фаза химиотерапии длилась 5 мес. и включала следующие ПТП: моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), Этамбутол (Е), пипразинамид (Z) [191]. Пациентам с МЛУ-ТБ, которые не отвечали критериям включения в краткосрочный режим, было назначено лечение по индивидуальному режиму с включением новых и репрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев, содержащему не менее 5 ПТП из разных групп, основанному на устойчивости МБТ к фторхинолонам и/или инъекционным противотуберкулезным препаратам и с учётом результатов теста на лекарственную чувствительность (**40 чел., 2-я группа**). Схема лечения включала, бедаквилин (Bdq) или деламамид (Dlm), пипразинамид (Z), фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) или моксифлоксацин

(Mfx)), капреомицин (Cm) или амикацин (Am), протионамид (Pro), циклосерин (Cs), клофазимин (Cfz), этамбутол (E), изониазид высокая доза (Нвд) и ПАСК (PAS), Амоксиклав, Имипенем [26].

Больные с ШЛУ-ТБ, находящиеся под нашим наблюдением, получали лечение по рекомендованному ВОЗ режиму с применением не менее 5 ПТП из разных групп, выбор которых основан на чувствительности микобактерий ТБ к ним (из числа бедаквилина или деламанеда, капреомицина или амикацина, линезолида, циклосерина, клофазимицина, протионамида, пиразидамида, этанбутола, ПАСК, амоксиклава, имипенема) **(40 чел., 3-я группа)**. Стандартная продолжительность интенсивной фазы составляла не менее 8 мес. и продолжительность поддерживающей фазы – не менее 12 мес. [25].

Для профилактики развития побочных нежелательных явлений (НЯ) на ПТП всем 120 наблюдаемым пациентам трёх групп назначали Витамин В6 и Карсил, в случаях продуктивного кашля с трудно отходящей мокротой назначали сироп Лазолвана.

Каждая из трёх групп наблюдения нами была разделена на две подгруппы по 20 чел. – основная исследуемая подгруппа и подгруппа сравнения. Исследуемой подгруппе пациентов в комплекс вышеуказанного лечения был включен препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно (всего до 6 раз); подгруппа сравнения: пациенты, которые получали комплекс вышеуказанной химиотерапии без включения препарата Холекальциферол. Наличие дефицита витамина D отмечалось при уровне ниже 20 нг/мл, тяжелый дефицит определялся при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность ниже 30 нг/мл. За референсные значения витамина принимался уровень от 35 до 90 нг/мл [72]. Путем еженедельного введения препарата Холекальциферол исследуемой подгруппе пациентов, мы достигали его референсных значений содержания в крови, затем назначали поддерживающую дозу препарата Холекальциферола (Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц).

Все наблюдаемые больные первые 4 мес. находились на лечении в ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии», дальнейшее наблюдение за ними, до полного окончания курса химиотерапии и ещё дополнительно 12 мес., проводилось по месту их жительства.

### **Обследования в начале, во время и после лечения**

Пациентам была проведена соответствующая оценка состояния в начале, во время и после лечения. Это включало клинико-рентгенологическую оценку, бактериологическое и лабораторное тестирование, проведение ЭКГ как описано выше.

### **Управление нежелательными явлениями**

Контроль, менеджмент и регистрация показателей безопасности лечения было проведено согласно рекомендациям ВОЗ по активному мониторингу и менеджменту безопасности противотуберкулезных препаратов (аМБП) [201]. Нежелательные явления (НЯ) - это непредвиденная медицинская проблема, которая возникает во время лечения лекарствами или другой терапией. НЯ могут быть легкими, умеренными или тяжелыми, и могут быть вызваны чем-то иным, чем лекарство или назначаемая терапия. Легкие или умеренные НЯ обычно можно лечить с помощью дополнительных лекарств, уменьшая дозу причинного препарата или временно прерывая режим. Для неуправляемых и более тяжелых НЯ, прием одного из препаратов может быть прекращен.

Для их своевременного выявления и устранения ВОЗ рекомендует целый арсенал мер с использованием камертона для определения чувствительности к вибрации, аудиометрии, теста Ишихара, таблицы Сивцева, расчета на ЭКГ интервала QTcF (скорректированный по Фредерику) и др.

### **Ведение случаев и поддержка приверженности к лечению**

Нами было налажено непосредственно контролируемое лечение (НКЛ). На момент начала лечения все пациенты получили консультацию о препаратах, потенциальных НЯ и рисках несоблюдения режима лечения. При

каждом посещении пациенты дополнительно информировались о важности приема всех доз препаратов и о рисках резистентности при несоблюдении этих требований.

### **Наблюдение после окончания лечения**

Пациенты были проинформированы о риске рецидива туберкулеза. Всем больным, находящимся под нашим наблюдением было проведено повторное клинико-биохимическое и рентгенологическое обследование через 6 и 12 месяцев после завершения лечения.

Формулировка исходов лечения:

Излечение - пациент с бактериологически подтвержденным ЛУ-ТБ, завершивший лечение без признаков неэффективности и при отрицательном результате как минимум трех посевов подряд, отобранных по окончании лечения с интервалом как минимум 30 дней.

Неэффективность лечения - лечение было прекращено или потребовалось долгосрочное изменение схемы лечения для как минимум двумя противотуберкулезными препаратами из-за:

- отсутствия конверсии посева мокроты после 8 месяцев лечения; либо
- бактериологическая реверсия посева мокроты после 5 месяцев лечения у пациента, у которого ранее наблюдалась конверсия посева до отрицательной;
- наличия нежелательных лекарственных реакций.

Летальный исход - смерть пациента по любой причине во время лечения и в течение 12 месяцев после завершения лечения.

Потеря для наблюдения - пациент, лечение которого прервалось как минимум на 2 месяца подряд.

Потеря для дальнейшего наблюдения после лечения - пациент, потерянный для последующего врачебного наблюдения в течение 12-месячного периода наблюдения.

Рецидив - повторное заболевание, при котором оставались остаточные посттуберкулезные изменения в легких и новый процесс совпадает с прежней локализацией процесса.

Конверсия (до отрицательного результата) - конверсия посева до отрицательного регистрируется, если как минимум два посева подряд, отобранные с интервалом как минимум 30 дней, дают отрицательные результаты. В таких случаях датой конверсии считается дата отбора образца первого отрицательного посева.

Реверсия (до положительного результата) - реверсия посева до положительного регистрируется, если после первоначальной конверсии как минимум два посева подряд, отобранные с интервалом как минимум 30 дней, дают положительные результаты.

**Статистическая обработка материала** выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и долей (%). При парных сравнения качественных показателей между группами использовался критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при «р» меньше 0,05[24].

### **Глава 3. Сравнительная эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью разными режима химиотерапии путём включения в комплекс препарата Холекальциферол и без него**

#### **3.1. Сравнительная оценка эффективности лечения по клинико-рентгенологическим критериям.**

В настоящее время, все выявленные больные с ЛУ-ТБ, по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения (в Главе 2 описаны эти режимы лечения). В Таджикистане также используются и другие режимы лечения ЛУ-ТБ: модифицированный режим лечения МЛУ-ТБ с исключением инъекционных препаратов (mSTR) и режим лечения ШЛУ-ТБ с использованием нового препарата претоманид (BPaL), однако, они на данный момент разрешены для использования только путём проведения Операционных исследований под мониторингом ВОЗ (более подробно описано в Главе 1).

Основная цель данного исследования заключалась в изучении сравнительной эффективности лечения больных с ЛУ-ТБ независимо от режима лечения путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол и без него.

Под нашим наблюдением находилось 120 больных ТБ с разными спектрами лекарственной устойчивости. Поло-возрастные характеристики наблюдаемых групп пациентов свидетельствуют о том, что за исключением группы больных с ШЛУ-ТБ, где преобладают пациенты из возрастной группы 25-35 лет (77,5%), нежели возрастной группы 15-24 лет (25,5%), в других группах статистически достоверных поло-возрастных отличий не выявлено (таблица 3.1).

Здесь уместно указать, что более 80 % всех выявляемых случаев туберкулеза в Таджикистане входят в возрастные группы от 15 до 35 лет. Другими словами, в Таджикистане преобладающее число больных ЛУ-ТБ это молодежь.

Исследование уровня витамина D в крови больных выявил его дефицит в организме всех исследуемых пациентов. Наличие дефицита витамина D устанавливалось при его уровне ниже 20 нг/мл, тяжелый дефицит определялся при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность - ниже 30 нг/мл. За референсные значения витамина принимался уровень от 35 до 90 нг/мл [46]. В нашем исследовании, путем еженедельного введения препарата Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно (всего 6-8 раз) основным подгруппам пациентов, мы достигли его референсных значений содержания в крови.

Выше мы отмечали, что эффективность лечения больных с МЛУ формами ТБ оставляет желать лучшего, в связи с чем ВОЗ в последние годы рекомендовала новые схемы химиотерапии, заметно отличающиеся от стандартных на сегодняшний день схем по числу применяемых ПТП и срокам их применения. В то же время, повышая эффективность лечения важно иметь ввиду сроки абацилирования пациентов, от чего зависит такой важный факт как распространение устойчивых к ПТП микобактерий ТБ в обществе.

В связи с этим, оценивая общую эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов во всех наблюдаемых группах, мы использовали ряд критериев, таких как сроки развития регресса рентгенологических проявлений, прекращение симптомов интоксикации и жалоб, изменений в гемограмме,

**Таблица 3.1. - Половозрастные особенности пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза  
(Абс., %)**

Возрастная группа	Группа МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме (n=40)						Группа МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)						Группа ШЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)					
	Абс.	%	муж.		жен.		Абс.	%	муж.		жен.		Абс.	%	муж.		жен.	
			Абс	%	Абс	%			Абс	%	Абс	%			Абс	%	Абс	%
<b>15-24 лет</b>	18	45,0	10	55,6	8	44,4	17	42,5	11	64,7	6	35,3	9	22,5	5	25,0	4	20,0
<b>25-35 лет</b>	22	55,0	12	54,5	10	45,5	23	57,5	13	56,5	10	43,5	31	77,5	15	75,0	16	80,0
<b>Всего:</b>	40	100,0	22	55,0	18	45,0	40	100,0	24	60,0	16	40,0	40	100,0	20	100,0	20	100,0
<b>p</b>	p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>2</sub> >0,05				p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>2</sub> >0,05				p <sub>1</sub> <0,01		p <sub>2</sub> >0,05			

**Примечание:** p<sub>1</sub> – статистическая значимость возрастных различий; p<sub>2</sub> – статистическая значимость половых различий (по критерию  $\chi^2$ )



частоту и виды побочных нежелательных явлений на ПТП, возникающие при длительном их употреблении и сроки конверсии (негативации) по посеву мокроты.

Данные клинического обследования до начала лечения выявило у наблюдаемых пациентов выраженные симптомы интоксикации, кашля и других катаральных явлений в лёгких и воспалительных изменений в гемограмме. Анализ рентгенологических синдромов у наблюдаемых нами пациентов, представлен в таблице 3.2.

**Таблица 3.2. - Рентгенологические синдромы у пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза**

Изменения легочной ткани	Количество больных (n=120)	
	абс	%
<b>По расположению</b>		
Одностороннее	71	59,2
Двустороннее	49	40,8
<b>По размерам</b>		
В пределах одной доли	47	39,2
В пределах двух и более долей	73	60,8
Очаговые	20	16,7
Инфильтративные	91	75,8
<b>По наличию деструкции</b>		
Есть деструкция	71	59,2
Одна полость или неоднородность	28	23,3
Наличие 2-х и более каверн	43	35,8

Как представлено в данной таблице, рентгенологические изменения в легочной ткани чаще наблюдались с односторонним и реже - с двусторонним поражением: в 59,2% (71) и 40,8% (49) соответственно.

Преобладали поражения в пределах двух и более долей легкого (60,8%) с наличием деструкции (59,2%).

У больных с инфильтративными изменениями в легких ведущим рентгенологическим признаком являлось затемнение в виде различной формы инфильтратов средней интенсивности.

У большинства больных (71; 59,2%) был выявлен распад легочной ткани. Из общего числа пациентов деструкция легочной ткани в виде неоднородных фокусов была отмечена в 23,3% случаев (28), сформированные полости распада (каверны) в количестве более двух (множественные) - в 35,8% (43).

Следует отметить, что в 15,8% (19) случаев при деструктивных изменениях в легочной ткани заболевание протекало малосимптомно или бессимптомно, что и явилось в ряде случаев, по-видимому, причиной позднего выявления и прогрессирования заболевания.

На рентгенограммах при диссеминированном процессе выявлялись множественные двусторонние очаговые тени, разных размеров и интенсивности, с нечеткими, размытыми контурами и проявлениями в окружающей легочной ткани фиброза. Рентгено-томографически чаще выявлялся двусторонний различный по протяженности процесс, представленный множественными очаговыми тенями различной интенсивности (различного возраста).

Полости размером до 2,0 см были зафиксированы у 17 (14,2%) пациентов, в пределах 2,0-4,0 см - у 11 (9,2%) человек.

По клиническим формам ТБ после определения режимов лечения, наблюдаемые нами три группы больных, распределились следующим образом:

- 20 больных были с очаговой формой ТБ лёгких;
- 45 пациентов были с инфильтративной формой ТБ лёгких;
- 24 пациента с диссеминированным ТБ лёгких;
- 31 пациент с фиброзно-кавернозным ТБ лёгких,

которые находились на разных режимах лечения.

При этом, на краткосрочном режиме лечения (КРЛ) преобладали МЛУ-ТБ больные с инфильтративной (52,5%) и очаговой формами ТБ (27,5%). На индивидуальном режиме лечения (ИРЛ) преобладали МЛУ-ТБ больные с фиброзно-кавернозным (35,0%) и диссеминированным ТБ лёгких (22,5%). В клинических формах больных с ШЛУ-ТБ, охваченных химиотерапией, преобладали фиброзно-кавернозный ТБ лёгких (35,0%) и инфильтративный ТБ (25,0%) (таблица 3.3).

**Таблица 3.3. - Клиническая структура пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза (абс, %)**

Форма туберкулёза лёгких	Группа МЛУ-ТБ на КРЛ (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Очаговая форма (n=20)	11	27,5	5	12,5	4	10,0	>0,05
Инфильтративная форма (n=45)	21	52,5	12	30,0	12	30,0	>0,05
Диссеминированная форма (n=24)	5	12,5	9	22,5	10	25,0	>0,05
Фиброзно-кавернозная форма (n=31)	3	7,5	14	35,0	14	35,0	<0,01

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

Эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов во всех наблюдаемых группах, наряду с улучшением общего самочувствия и повышением индекса массы тела, мы оценивали по разрешению рентгенологических признаков, которые были расценены как регресс

рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений).

Рентгенологическое наблюдение в динамике лечения выявил следующую картину (таблица 3.4).

Регресс проявлений у больных с инфильтративным ТБ проявился в виде рассасывания (35 больных или 77,8%), развития пневмосклероза с формированием очагов фиброза (6 или 13,3%) и в 4 случаях (8,9%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 1 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 3 – без включения.

Разрешение рентгенологических признаков при хроническом очаговом ТБ проявлялось наличием плотных фокусов с очагами обызвествления и фиброзных тяжей; теней средней и высокой интенсивности, обычно малого и среднего размера. Исход очаговой формы ТБ легких, как правило, был благополучный. В результате полноценного лечения свежие очаги полностью рассасались, наступило полное клиническое излечение (9 больных или 45,0%). При хроническом течении очагового ТБ (12 больных или 60,0%) сначала был отмечен переход в менее прогностически благоприятные формы (инфильтративную, кавернозную, диссеминированную), затем у 8 больных или 40,0% случаев исходом служило развитие пневмосклероза с формированием очагов фиброза и в 3-х оставшихся случаях (15,0%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 1 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 2 – без включения.

**Таблица 3.4. Оценка эффективности лечения по динамике рентгенологических изменений при полном завершении курса противотуберкулёзного лечения, абс (%)**

Группы больных		Кол-во больных	Исход инфильтративного ТБ (n=45)			Исход очагового ТБ (n=20)			Исход диссеминированного ТБ(n=24)			Исход фиброзно-кавернозного ТБ (n=31)		
			Рассасывание	Пневмофиброз	Регресс не отмечен	Рассасывание	Пневмофиброз	Регресс не отмечен	Рассасывание	Пневмофиброз	Регресс не отмечен	Рассасывание	Пневмофиброз	Регресс не отмечен
Группа МЛУ-ТБ на КРЛ (n=40)	Основная подгруппа	20	10(22,2)	1(2,2)	-	3(15,0)	3(15,0)	-	1(4,2)	1(4,2)	-	-	1(3,2)	-
	Подгруппа сравнения	20	7(15,6)	1(2,2)	-	1(5,0)	-	-	1(4,2)	2(8,3)	2(8,3)	-	4(12,9)	2(6,5)
	p		>0,05	>0,05		>0,05			>0,05	>0,05			>0,05	
Группа МЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)	Основная подгруппа	20	6(13,3)	1(2,2)	-	3(15,0)	3(15,0)	-	1(4,2)	2(8,3)	-	-	4(12,9)	-
	Подгруппа сравнения	20	5(11,1)	1(2,2)	1(5,0)	1(5,0)	1(5,0)	1(5,0)	1(4,2)	1(4,2)	2(8,3)	-	4(12,9)	2(6,5)
	p		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05			>0,05	
Группа ШЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)	Основная подгруппа	20	6(13,3)	1(2,2)	1(5,0)	1(5,0)	1(5,0)	1(5,0)	1(4,2)	1(4,2)	2(8,3)	-	3(9,7)	2(6,5)
	Подгруппа сравнения	20	1(2,2)	1(2,2)	2(10,0)	-	-	1(5,0)	1(4,2)	1(4,2)	4(16,7)	-	5(16,4)	4(12,9)
	p		<0,05	>0,05				>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
ИТОГО		120	35(77,8)	6(13,3)	4(8,9)	9(45,0)	8(40,0)	3(15,0)	6(25,0)	8(33,3)	10(41,7)	-	21(67,7)	10(32,3)

**Примечание:** основная подгруппа – больные ЛУ-ТБ, в комплекс лечения которых был включён препарат Холекальциферол; подгруппа сравнения – лечение без включения препарата Холекальциферол; p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

Благоприятные исходы диссеминированного ТБ были следующие: диффузный фиброз (6 или 25,0%), рассасывание (8 или 33,3%) и в 10 случаях (41,7%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 2 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 6 – без включения.

Регресс рентгенологических изменений при фиброзно-кавернозном ТБ не был отмечен в виде полного рассасывания ни у кого, а проявлялся формированием пневмофиброза или фиброзных очагов (21 или 67,7%) и в 10 случаях (32,3%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 2 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 8 – без включения.

Таким образом, регресс рентгенологических проявлений не был установлен всего у 27 больных из 120 (22,5%): у 4 больных (20,0% из 20 пациентов), находящихся на краткосрочном режиме лечения для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола), 6 или 30% (из 20 пациентов) – на индивидуальном режиме для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола) и 11 или 55% (из 20 пациентов) – на индивидуальном режиме для ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс химиотерапии не был включён препарат Холекальциферол. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения препарата Холекальциферол регресс рентгенологических проявлений не был отмечен только у 6 ШЛУ-ТБ больных (30,0% из 20 пациентов), получивших индивидуальный режим лечения с включением препарата Холекальциферол.

Следующие критерии оценки эффективности химиотерапии были клинические проявления. Данный критерий нами был оценен при полном завершении курса химиотерапии, который показал, что в подгруппах МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол все пациенты отметили клиническое улучшение, как по купированию симптомов интоксикации и жалоб, так и по положительной динамике изменений в гемограмме, что в значительно меньшей степени было отмечено в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол. В подгруппе ШЛУ-ТБ пациентов

купирование катаральных проявлений в легких было отмечено в 70% случаев в подгруппе пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол и 45% случаев – в подгруппе пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол (Таблица 3.5.).

### **3.2. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений на противотуберкулёзные препараты**

Известно, что большинство ПТП при длительном употреблении вызывают различные нежелательные побочные явления (НЯ) со стороны гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические, дерматологические и другие. Для их своевременного выявления и устранения ВОЗ рекомендует целый арсенал мер с использованием камертона для определения чувствительности к вибрации, аудиометрии, теста Ишихара, таблицы Сивцева, расчета на ЭКГ интервала QTcF (скорректированный по Фредерику) и др. Для раннего выявления НЯ мы использовали все вышеуказанные методы. В следующей таблице мы представили виды и частоту возникновения НЯ в наблюдаемых нами группах пациентов (таблица 3.6).

Таким образом, при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ НЯ развивались в два раза меньше, чем при индивидуальном режиме лечения. Так, в основных подгруппах пациентов с МЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии вводили инъекции витамина D, НЯ на ПТП не были отмечены, тогда как в подгруппах больных без Холекальциферола разные сочетания НЯ встречались в 3-х укороченного режима и 8-и случаях – индивидуального режима лечения.

**Таблица 3.5. - Оценка эффективности лечения по клиническим критериям у больных в наблюдаемых группах при полном завершении курса противотуберкулёзного лечения**

Группа больных		Число больных	Купирование или значительное уменьшение симптомов интоксикации		Купирование или значительное уменьшение воспал-х изменений в гемограмме		Полное или значительное уменьшение кашля		Купирование катаральных явлений в лёгких	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа МЛУ-ТБ на КРЛ (n=40)	Основная подгруппа	20	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
	Подгруппа сравнения	20	20	100,0	18	90,0	20	100,0	16	80,0
	Р		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	
Группа МЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)	Основная подгруппа	20	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
	Подгруппа сравнения	20	20	100,0	16	80,0	20	100,0	14	70,0
	Р		>0,05		<0,05		>0,05		<0,01	
Группа ШЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)	Основная подгруппа	20	20	100,0	18	90,0	20	100,0	14	70,0
	Подгруппа сравнения	20	20	100,0	14	70,0	20	100,0	9	45,0
	Р		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	

**Примечание:** Основная подгруппа – больные ЛУ-ТБ в комплекс лечения которых был включён препарат Холекальциферол; подгруппа сравнения – лечение без включения препарата Холекальциферол; р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )



**Таблица 3.6. - Виды и частота возникновения нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты, абс (%)**

Вид нежелательных явлений	Группа МЛУ-ТБ на КРЛ (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на ИРЛ (n=40)	
	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)
Желудочно-кишечные	-	1 (5,0)	-	4 (20,0)	1 (5,0)	4 (20,0)
Дерматологические	-	1 (5,0)	-	1 (5,0)	-	-
Неврологические	-	1 (5,0)	-	2 (10,0)	-	-
Гепатотоксические	-	1 (5,0)	-	6 (30,0)*	2 (10,0)	4 (20,0)
на органы слуха и зрения	-	1 (5,0)	-	1 (5,0)	-	-
Эндокринные	-	1 (5,0)	-	2 (10,0)	-	-
Итого	0	6 (30,0)	0	16(80,0)**	3 (15,0)	8 (40,0) <sup>#</sup>

**Примечание:** основная подгруппа – больные ЛУ-ТБ в комплекс лечения которых был включён препарат Холекальциферол; подгруппа сравнения – лечение без включения препарата Холекальциферол, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  – при сравнении с таковой подгруппой в 1 группе, <sup>#</sup>  $p < 0,05$  - при сравнении с таковой подгруппой во 2 группе (по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса)

При лечении больных с ШЛУ-ТБ из наблюдаемых НЯ у наших больных развивались только желудочно-кишечные и гепатотоксические реакции. В подгруппе больных с ШЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии вводили инъекции витамина D, НЯ развивались в два раза меньше, чем без него - соответственно у 2-х и у 4-х больных.

### **3.3. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью по конверсии по посеву мокроты, срокам её развития и фагоцитарной активности макрофагов**

Следующим этапом наших исследований было провести анализ сроков конверсии (негативации) по посеву мокроты, что является доказательной основой по критериям ВОЗ для оценки эффективности лечения больных с МЛУ-ТБ.

Для решения этой задачи мы провели сравнительное изучение эффективности лечения больных МЛУ-ТБ путём применения краткосрочного и индивидуального режимов химиотерапии и включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол. В группу МЛУ-ТБ больных с краткосрочным режимом лечения были включены 40 пациентов и в группу МЛУ-ТБ больных с индивидуальным режимом лечения также 40 пациентов. Обе группы наблюдения были разделены на две подгруппы пациентов с МЛУ-ТБ легких (по 20 чел. из каждой группы), одной из которых в комплекс вышеуказанного лечения был включен препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно (всего 6-8 раз); подгруппы сравнения: пациенты с МЛУ-ТБ легких (по 20 чел. из каждой группы) получали комплекс вышеуказанной химиотерапии без препарата Холекальциферол.

Эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов в обеих подгруппах, наряду с улучшением общего самочувствия и повышением индекса массы тела, мы оценивали по ряду следующих критериев. Согласно данным, представленным в таблице 3.3.1. конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола при краткосрочном режиме лечения, произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяцев и в 55% случаев – в гораздо

поздние сроки химиотерапии и у 4-х пациентов (20%) к концу режима химиотерапии не отмечена конверсия по посеву мокроты (таблица 3.7).

**Таблица 3.7. - Оценка эффективности лечения по прекращению выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) в посеве мокроты при краткосрочном режиме лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в подгруппе с включением Холекальциферол (1-я подгруппа) и подгруппе без включения Холекальциферола (2-я подгруппа), (абс, %)**

Подгруппа больных	Прекращение выделения МБТ по посеву			МБТ(-) через более чем 4 мес.	Нет конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения
	К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
1-я (n=20)	5 (25,0)	12 (60,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2-я (n=20)	0 (0,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	11 (55,0)	4 (20,0)
p	<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

При индивидуальном режиме лечения конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола произошла в 65% случаев в первые три месяца лечения, в 25% случаев – к концу 4-го месяца лечения и у остальных 10% - в сроки более 4-х месяцев лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 25% - к концу 4-го месяцев лечения, в 35% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и у 8 пациентов (40%) к концу курса химиотерапии не было отмечено конверсии по посеву мокроты (таблица 3.8).

Следует отметить, что в обеих подгруппах пациентов, которым в комплекс химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, к окончанию полного курса лечения в обеих наблюдаемых группах случаев

неудачного исхода лечения, летального исхода или отрыва от проводимой химиотерапии не было отмечено.

**Таблица 3.8. - Оценка эффективности лечения по прекращению выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) в посеве мокроты при индивидуальном режиме лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в подгруппе с включением Холекальциферол (3-я подгруппа) и подгруппе без включения Холекальциферола (4-я подгруппа), абс (%)**

Подгруппа больных	Прекращение выделения МБТ по посеву			МБТ(-) через более чем 4 мес.	Нет конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения
	К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
3-я (n=20)	3 (15,0)	10 (50,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
4-я (n=20)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	7 (35,0)	8 (40,0)
p	<0,05	<0,001	>0,05	<0,05	<0,01

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

Другими словами, все наблюдаемые пациенты в обеих группах завершили химиотерапию с оценкой исхода как «вылечен». В то же время, в подгруппах пациентов где применялся режим лечения без включения Холекальциферола, были случаи не эффективного лечения.

Полученные нами данные подтверждают факт большей эффективности нового краткосрочного режима лечения перед индивидуальным или как его ещё называют персонифицированным режимом лечения МЛУ-ТБ [184].

В доступной нам литературе есть единичные публикации, проведенные с подобным подходом. Так например, И.В. Беляева с соавт. (2018) опубликовали данные, свидетельствующие большую эффективность лечения больных чувствительным туберкулёзом и саркоидозом лёгких при добавлении в комплекс химиотерапии препарат витамина D, чем в группе,

получающих плацебо [39]. Тогда как наше исследование подтвердило большую эффективность при включении Холекальциферола в комплекс лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

Таким образом, внедрение нового краткосрочного режима химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ повысила эффективность их лечения. Эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ, получающих краткосрочный режим химиотерапии была значительно выше, чем в соответствующей группе больных, находящихся на индивидуальном режиме лечения.

В двух подгруппах больных с МЛУ-ТБ с разными режимами химиотерапии, которым в комплексе лечения вводили инъекции Холекальциферола эффективность по результатам сроков развития конверсии по посеву мокроты оценена значительно выше, чем в подгруппах, которые не получали препарат витамина D3.

Далее мы изучили фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, полученных из бронхоальвеолярной жидкости. Первоначально было отмечено угнетение фагоцитоза альвеолярных макрофагов, что возможно, может быть связано с большим антигенным воздействием на клетку и поглощением макрофагами микобактерий туберкулеза, при котором клетка теряет способность поглощать частицы латекса. Подобные данные были получены при исследовании активности фагоцитарной функции макрофагов при хроническом обструктивном бронхите [122].

Нами получены данные, свидетельствующие, что в обеих подгруппах пациентов, которым в комплекс химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, к окончанию полного курса лечения фагоцитарное число и фагоцитарный индекс статистически достоверно повысились ( $p < 0,05$ ), чего не было отмечено в когорте больных получивших лечение без включения Холекальциферола (Таблица 3.9.).

Полученные данные свидетельствуют о иммуностимулирующем воздействии препарата Холекальциферол, проявляющийся в повышении

фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов у больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза.

**Таблица 3.9. - Оценка эффективности лечения по динамике фагоцитарной активности макрофагов при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с включением Холекальциферола и подгруппе без включения Холекальциферола**

Группы пациентов	Когорта до лечения		Когорта после лечения		P
	ФЧ, %	ФИ, усл.ед.	ФЧ, %	ФИ, усл.ед.	
С включением Холекальциферола, n=40	42,5±4,3	3,7±0,4	51,3±3,5	5,6±0,5	p< 0,05
Без включения Холекальциферола, n=40	43,4±4,5	3,9±0,3	45,3±3,3	4,3±0,3	p> 0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

#### **3.4. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью по срокам конверсии по посеву мокроты**

Далее мы изучили эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ с включением в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол. Под нашим наблюдением также находилось 40 больных с ШЛУ-ТБ лёгких. Все больные ШЛУ-ТБ, находящиеся под нашим наблюдением, получали лечение по рекомендованному ВОЗ режиму с применением не менее 5 ПТП из разных групп, выбор которых основан на чувствительности микобактерий ТБ к ним.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ в нашей когорте пациентов (2-я подгруппа), получивших индивидуальный режим лечения составила 45%, т.к. в 55% случаев к концу курса химиотерапии конверсия по посеву мокроты не была достигнута (таблица 3.10).

**Таблица 3.10. - Оценка эффективности лечения по прекращению выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) в посеве мокроты при индивидуальном режиме лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью в подгруппе с включением Холекальциферол (1-я подгруппа) и подгруппе без включения Холекальциферола (2-я подгруппа)**

Подгруппа больных	Прекращение выделения МБТ по посеву			МБТ(-) через более чем 8 мес.	Нет конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения
	К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
1-я (n=20)	3 (15,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	6 (30,0)
2-я (n=20)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	11 (55,0)
p	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по точному критерию Фишера)

В первой подгруппе больных, которым в комплекс лечения был включён Холекальциферол, эффективность лечения составила 70%. Более того, у 3-х больных прекращение выделения МБТ по посеву было отмечено уже к концу 2-го мес. лечения, у 4-х – к концу 3-го мес. и у ещё 5-и больных – к концу 4-го мес. химиотерапии. Из оставшихся 8 пациентов (40%), у которых конверсия по посеву мокроты не была отмечена в сроки более, чем 8 мес., ещё у двух к концу лечения в посеве мокроты было отмечено прекращение бактериовыделения. Однако, у оставшихся 6 пациентов (30%) эффект от лечения, к сожалению, не был отмечен, тогда как в группе

больных без Холекальциферола конверсия по посеву мокроты была отмечена лишь в 25% к концу 4 мес. и ещё в 20% случаев – к концу курса лечения и эффект от лечения не был отмечен – у 11 пациентов (55%).

Данные литературы по эффективности лечения больных с ШЛУ-ТБ весьма противоречивы. Есть данные, что только 1 из 10 больных имеет положительный исход от лечения, есть публикации о 30-40% излечении [23, 70]. В наших двух когортах больных эффективность лечения составила 45% (без Холекальциферола) и 70% (с включением Холекальциферола) ( $p < 0,05$ ).

Другой полученный факт – значительно ранняя конверсия по посеву мокроты в первой подгруппе больных, свидетельствует о лучшем эпидемиологическом эффекте, то есть 60% пациентов на ранних стадиях лечения уже становятся абацилированными и перестают быть заразными для окружающих.

### **3.5. Сравнительная оценка исходов лечения**

Таким образом, под нашим наблюдением находилось 120 больных с разным спектром лекарственно устойчивых форм ТБ, которые получили курс лечения с использованием разных режимов химиотерапии. Первая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили краткосрочный 9-мес. режим лечения.

Вторая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили индивидуальный режим лечения с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев. Третья группа ШЛУ-ТБ больных (40) получили режим лечения, рекомендованный ВОЗ также в течение 18-20 месяцев.

Следует отметить, что наблюдаемые нами пациенты находились на стационарном лечении в ГУ «Национальный центр туберкулеза, болезней легких и торакальной хирургии» до абацилирования: другими словами, до того когда они перестают быть опасными для общества. Критерием для этого было развитие конверсии по посеву мокроты. Далее, мы их переводили на амбулаторное долечивание по месту жительства. Нами были проведен



инструктаж для врачей фтизиатров и семейных врачей в районах, где проживали наши пациенты по дальнейшему ведению пациентов и продолжению курса химиотерапии на амбулаторном этапе. Согласно протокола наблюдения, все больные ежемесячно, до окончания полного курса химиотерапии направлялись своими врачами фтизиатрами и семейными врачами в ГУ «Национальный центр туберкулеза, болезней легких и торакальной хирургии» для проведения мониторинга лечения, сущность которого заключалась в полном клинико-лабораторном обследовании пациентов. Целью этого обследования было отследить динамику лечения и своевременно выявить нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты, если таковые имелись. По окончании полного курса лечения, мы оценивали исходы лечения.

Выше (см.разделы 3.1.-3.4.) мы указывали анализируемые нами критерии оценки эффективности лечения. Исходя из этих критериев мы сформулировали 6 критериев оценки отсутствия эффективности лечения:

Критерий 1: Отсутствие рентгенологической динамики;

Критерий 2: Отсутствие динамики в воспалительных изменениях  
гемограммы;

Критерий 3: Отсутствие динамики в катаральных проявлениях в легких;

Критерий 4: Развитие тяжелых нежелательных явлений на препараты;

Критерий 5: Отсутствие конверсии по посеву мокроты;

Критерий 6: Отсутствие динамики фагоцитарной активности макрофагов.

В таблице 3.11 обобщены все критерии оценки отсутствия эффективности лечения.

При этом, у наших больных, у которых был сформулирован исход «неудача лечения» имело место сочетание минимум трёх из пяти критериев: в группе МЛУ-ТБ больных на краткосрочном режиме имело место у 6 (13,3%) пациентов, в группе МЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме – у 8

(17,8%) пациентов и в группе ШЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме – у 11 (55,0%) пациентов.

**Таблица 3.11. - Обобщенные данные по 5 критериям отсутствия положительной динамики от лечения**

Критерии отсутствия эффекта от лечения	Группа МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)	
	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения, (n=20)
Критерий 1	0	4	0	6	6	11
Критерий 2	0	2	0	4	2	6
Критерий 3	0	4	0	6	6	11
Критерий 4	0	6	0	8	3	8
Критерий 5	0	4	0	6	6	11
Критерий 6	0	20	0	20	-	-

Из 6 пациентов МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме с исходом «неудача лечения» двое были с диссеминированным и двое – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, у них не было отмечено конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения они получили лечение без включения препарата Холекальциферол. Ещё двоим из этой же подгруппы больных был выставлен исход «неудача лечения» в связи с развитием сочетания тяжелых побочных эффектов на противотуберкулезные препараты, что привело к прерыванию лечения.

Из 8 пациентов МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме с исходом «неудача лечения» двое были с фиброзно-кавернозным туберкулезом, двое – диссеминированной формой, один – инфильтративной и один – очаговой формой туберкулеза легких и ещё у двоих больных возникли гепатотоксические реакции и боли с расстройством в желудочно-кишечном

тракте, что привело к вынужденному прерыванию лечения. Все 8 пациентов были из когорты без включения препарата Холекальциферол.

Из 11 ШЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме 6 были из когорты с включением препарата Холекальциферол (1 - с инфильтративным, 1 – с очаговым, 2 – с диссеминированным и 2 – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких) и 11 – без него (2 - с инфильтративным, 1 – с очаговым, 4 – с диссеминированным и 4 – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких). У 4-х больных из когорты с включением препарата Холекальциферол и у 8 – без него возникли сочетания тяжелых побочных эффектов на противотуберкулезные препараты, что привело к прерыванию лечения.

Исходы лечения полученные по анализируемым нами клинико-рентгенологическим и лабораторным критериям лечения представлены в таблице 3.12.

**Таблица 3.12. - Сравнительная оценка исходов лечения пациентов разными режимами лечения, абс (%)**

Исход лечения	Группа МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме (n=40)		Группа МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)		Группа ШЛУ-ТБ на индивидуальном режиме (n=40)	
	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)	Основная подгруппа (n=20)	Подгруппа сравнения (n=20)
Излечение	18 (90,0)	14 (70,0)	18 (90,0)	12 (60,0)	14 (70,0)**	9 (45,0)
Неудача лечения	0 (0,0)	6 (30,0)	0 (0,0)	8 (40,0)	6 (30,0)**	11 (55,0)
p	<0,01		<0,01		>0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами, \*\*p<0,01 – при сравнении с таковой подгруппой в 1 группе (по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса)

Других исходов лечения (потеряны от дальнейшего наблюдения, умершие и др.) у наблюдаемых нами больных не было.

Обобщая полученные данные можно заключить, что из трёх анализируемых режимов лечения самым эффективным является укороченный режим лечения больных с МЛУ-ТБ (70%). Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 90%.

Эффективность лечения МЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 60%. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 90%.

Эффективность лечения ШЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 45%. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 70%.

Следует также отметить, что применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол наряду с повышением эффективности лечения, оказало также превентивное действие на развитие нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты, а также на более раннее развитие конверсии по посеву мокроты, что также имеет важное эпидемиологическое значение.

#### **Глава 4. Обзор результатов исследования**

Актуальность данного исследования связана с выполнением пункта 55, §1, раздела 5 «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» (утверждена постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, №49), который гласит «всем диагностированным больным туберкулезом, в том числе больным с прогрессирующими лекарственно-устойчивыми формами заболевания, своевременно и без задержек назначаются соответствующие режимы лечения, такие как краткосрочный или индивидуальные схемы лечения, в соответствии с последними рекомендациями Всемирной организации здравоохранения». Также актуальность выполнения данного исследования связана с достижением Глобальной стратегии борьбы с туберкулезом: цели 4 Генеральной ассамблеи Организации Объединенных Наций (Резолюция от 26 сентября 2018 года, Нью-Йорк): «успешного излечения, по меньшей мере, 75 процентов зарегистрированных случаев множественной лекарственно-устойчивой формы туберкулеза, широкой лекарственной устойчивости туберкулеза».

В рамках данного научного исследования нами проведен обзор доступной литературы по данному направлению. Всего проанализировано 224 литературных источника (из них 6 - нормативно-правовые документы, постановления, отчёты; 12 - электронные ресурсы; 9 - монографии, руководства, учебники, пособия; 195 – статьи и тезисы конференций; 2 – диссертации). Данный анализ включал следующие тематики: эволюцию внедрения режимов лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью; эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу и ЛУ-ТБ в Таджикистане; характеристики отдельных лекарственных препаратов, используемых в лечении ЛУ-ТБ; новые взгляды на биологические эффекты и клиническое действие витамина D; клиническое значение баланса витамина D при туберкулезе. Проведенный обзор доступной литературы раскрыл

достижения и проблемы по эффективности лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью и о роли клинического действия витамина D. Изучение эволюции внедрения режимов лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью демонстрирует что новые режимы лечения, рекомендуемые ВОЗ, в основном, направлены на повышение эффективности лечения и на сокращение длительности лечения. Также следует резюмировать, что за последние годы изобретены новые ПТП, которые прошли все этапы экспериментального и клинического исследования, многоцентровые апробации и в связи с их высокой эффективностью против микобактерии ТБ, рекомендованы ВОЗ для программного лечения. В течение многих лет режим лечения ТБ не менялся и только за последние 50 лет появилось три новых ПТП, которые позволили повысить эффективность лечения ЛУ-ТБ. Включение или исключение того или иного препарата в/из режима лечения зависит от спектра чувствительности микобактерий ТБ к конкретному препарату. Исследования последних лет доказали много положительных аспектов влияния витамина D на здоровье людей разного возраста, дефицит которого является потенциально значимым фактором развития серьезных заболеваний. Исключением не является и туберкулез. Однако, в доступной нам литературе мы нашли не так много публикаций, посвященных взаимосвязи туберкулеза и содержания витамина D [29, 130, 177]. Нет также работ, посвященных влиянию коррекции дефицита витамина D на течение и исходы лечения больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза.

Республика Таджикистан расположена на юго-востоке Средней Азии и является страной с высокой инсоляцией ультрафиолета. Однако, несмотря на это среди детского и взрослого населения Таджикистана выявлен дефицит витамина D [33, 72]. Вышеизложенное, обосновывает актуальность более глубокого изучения влияния включения витамина D в комплекс химиотерапии больных с ЛУ-ТБ.

Несмотря на улучшение оснащения ТБ службы, улучшение доступности населения к диагностическим и лечебным услугам, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ЛУ-ТБ в Таджикистане остаётся напряженной. В основном это связано с неадекватной трансмиссией туберкулезной инфекции в обществе в связи с невыполнением правил инфекционного контроля. Другой причиной неблагоприятной ситуации является неадекватный контроль за ходом лечения, что приводит к нарушению соблюдения режима и соответственно к снижению её эффективности.

В настоящее время, Республика Таджикистан входит в число 18 приоритетных стран Европейского региона ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ТБ) и в число 30 стран мира с высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. По данным ВОЗ, оценочная заболеваемость и смертность от туберкулеза в 2018 году составляли 84 и 8.2 на 100 000 населения соответственно [11]. Число зарегистрированных новых случаев с туберкулезом сократилось в среднем на 2,9% в год - довольно медленное снижение по сравнению со снижением (6,3%) среди зарегистрированных новых случаев в 18 приоритетных стран для борьбы с туберкулезом и не входящие в ЕС страны Европейского региона ВОЗ за тот же период [19].

Высокое бремя лекарственно-устойчивого туберкулёза, является маркером неблагоприятной эпидемиологической ситуации в стране [14].

В настоящее время в Республике Таджикистан, все выявленные больные с ЛУ-ТБ, по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения [42]. В Таджикистане также

используются и другие режимы лечения ЛУ-ТБ: модифицированный режим лечения МЛУ-ТБ с исключением инъекционных препаратов (mSTR) и режим лечения ШЛУ-ТБ с использованием нового препарата претоманид (BPaL), однако, они на данный момент разрешены для использования только путём проведения Операционных исследований под мониторингом ВОЗ.

Основная цель данного исследования заключалась в изучении сравнительной эффективности лечения больных ЛУ-ТБ независимо от режима лечения путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол и без него.

Существует огромное многообразие лекарственных препаратов с активным действующим веществом Холекальциферол (витамин D3). Нами выбран препарат с одноименным названием Холекальциферол производства Индии. Суточная потребность в витамине D3 для взрослых - 400 МЕ (10 мкг). Применять необходимо под тщательным медицинским контролем концентрации  $Ca^{2+}$  в крови и моче. При профилактическом применении необходимо иметь в виду возможность передозировки, особенно у детей (не следует назначать более 10-15 мг в год). Продолжительное применение в высоких дозах приводит к хроническому гипервитаминозу D3. Следует иметь в виду, что чувствительность к препарату у разных пациентов индивидуальна и у ряда пациентов прием даже терапевтических доз может вызвать явления гипервитаминоза. В пожилом возрасте потребность в препарате может возрастать вследствие уменьшения абсорбции витамина D, снижения способности кожи синтезировать провитамин D3, уменьшения времени инсоляции, возрастания частоты возникновения почечной недостаточности.

Под нашим наблюдением находилось 120 больных ТБ с разными спектрами лекарственной устойчивости. Поло-возрастные характеристики наблюдаемых групп пациентов свидетельствуют о том, что за исключением группы больных с ШЛУ-ТБ, где преобладают пациенты из возрастной



группы 25-35 лет (77,5%), нежели возрастной группы 15-24 лет (25,5%), в других группах статистически достоверных поло-возрастных отличий не выявлено.

Исследование уровня витамина D в крови больных выявил его дефицит в организме всех исследуемых пациентов. Наличие дефицита витамина D устанавливалось при его уровне ниже 20 нг/мл, тяжелый дефицит определялся при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность - ниже 30 нг/мл. За референсные значения витамина принимался уровень от 35 до 90 нг/мл [46]. В нашем исследовании, путем еженедельного введения препарата Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно (всего 6-8 раз) основным подгруппам пациентов, мы достигли его референсных значений содержания в крови.

Выше мы отмечали, что эффективность лечения больных с МЛУ формами ТБ оставляет желать лучшего, в связи с чем ВОЗ в последние годы рекомендовала новые схемы химиотерапии, заметно отличающиеся от стандартных на сегодняшний день схем по числу применяемых ПТП и срокам их применения. В то же время, повышая эффективность лечения важно иметь ввиду сроки абацилирования пациентов, от чего зависит такой важный факт как распространение устойчивых к ПТП микобактерий ТБ в обществе.

В связи с этим, оценивая общую эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов во всех наблюдаемых группах, мы использовали ряд критериев, таких как сроки развития регресса рентгенологических проявлений, прекращение симптомов интоксикации и жалоб, изменений в гемограмме, частоту и виды НЯ на ПТП, возникающие при длительном их употреблении и сроки конверсии (негативации) по посеву мокроты. Данные клинического обследования до начала лечения выявило у наблюдаемых пациентов выраженные симптомы интоксикации, кашля и других катаральных явлений в лёгких и воспалительных изменений

в гемограмме.

Рентгенологические изменения в легочной ткани чаще наблюдались с односторонним и реже - с двусторонним поражением: в 59,2% (71) и 40,8% (49) соответственно.

Полости размером до 2,0 см были зафиксированы у 17 (14,2%) пациентов, в пределах 2,0-4,0 см - у 11 (9,2%) человек.

Эффективность проводимой комплексной химиотерапии пациентов во всех наблюдаемых группах, наряду с улучшением общего самочувствия и повышением индекса массы тела, мы оценивали по разрешению рентгенологических признаков, которые были расценены как регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений).

Регресс проявлений у больных с инфильтративным ТБ проявился в виде рассасывания (35 больных или 77,8%), развития пневмосклероза с формированием очагов фиброза (6 или 13,3%) и в 4 случаях (8,89%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 1 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 3 – без включения.

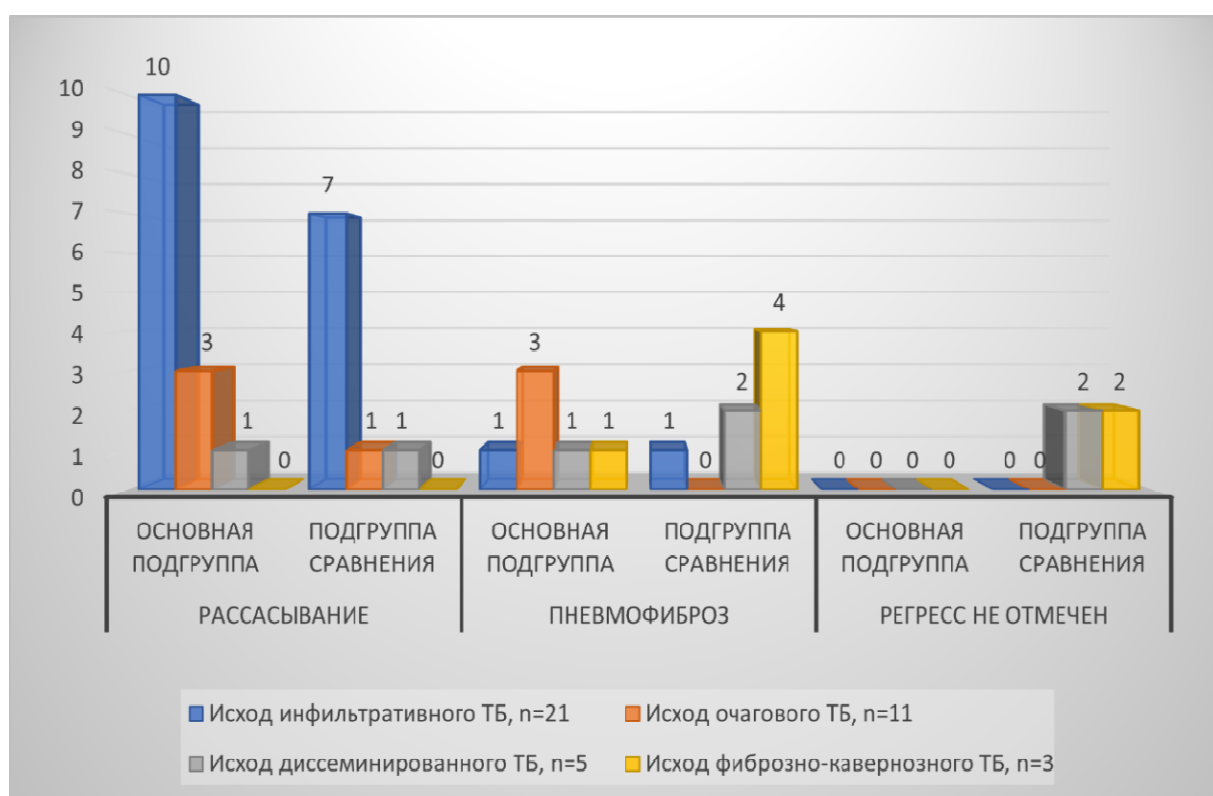
Разрешение рентгенологических признаков при хроническом очаговом ТБ проявлялось наличием плотных фокусов с очагами обызвествления и фиброзных тяжей; теней средней и высокой интенсивности, обычно малого и среднего размера. Исход очаговой формы ТБ легких, как правило, был благополучный. В результате полноценного лечения свежие очаги полностью рассасались, наступило полное клиническое излечение (9 больных или 45,0%). При хроническом течении очагового ТБ (12 больных или 60,0%) сначала был отмечен переход в менее прогностически благоприятные формы (инфильтративную, кавернозную, диссеминированную), затем у 8 больных или 40,0% случаев исходом служило развитие пневмосклероза с формированием очагов фиброза и в 3-х оставшихся случаях (15,0%), к сожалению, положительная динамика не была

отмечена: 1 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 2 – без включения.

Благоприятные исходы диссеминированного ТБ были следующие: диффузный фиброз (6 или 25,0%), рассасывание (8 или 33,3%) и в 10 случаях (41,7%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 2 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 6 – без включения.

Регресс рентгенологических изменений при фиброзно-кавернозном ТБ не был отмечен в виде полного рассасывания ни у кого, а проявлялся формированием пневмофиброза или фиброзных очагов (21 или 67,7%) и в 10 случаях (32,3%), к сожалению, положительная динамика не была отмечена: 2 – при режиме лечения с включением Холекальциферола и 8 – без включения.

По разным режимам лечения динамика рентгенологических изменений была следующая (см. рисунки 4.1., 4.2., 4.3.):



**Рисунок 4.1. - Виды регресса рентгенологических изменений при краткосрочном режиме лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (основная подгруппа – 20 чел., подгруппа сравнения – 20 чел.)**

Как видно на рисунке 4.1. максимальное рассасывание туберкулезного процесса при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ больных было отмечено при инфильтративной форме ТБ (17 чел.), у 4-х – с очаговым ТБ и двух – с диссеминированным ТБ легких. При этом, в подгруппе с включением препарата Холекальциферол (основная подгруппа) случаев рассасывания было больше. Пневмофиброз развился при лечении пяти больных с фиброзно-кавернозным ТБ, троих с очаговым, троих – с диссеминированным и двоих – с инфильтративным ТБ легких. Регресс не был отмечен у двух больных с диссеминированным и двух больных с фиброзно-кавернозным ТБ легких в подгруппе больных без включения препарата Холекальциферол (подгруппа сравнения).

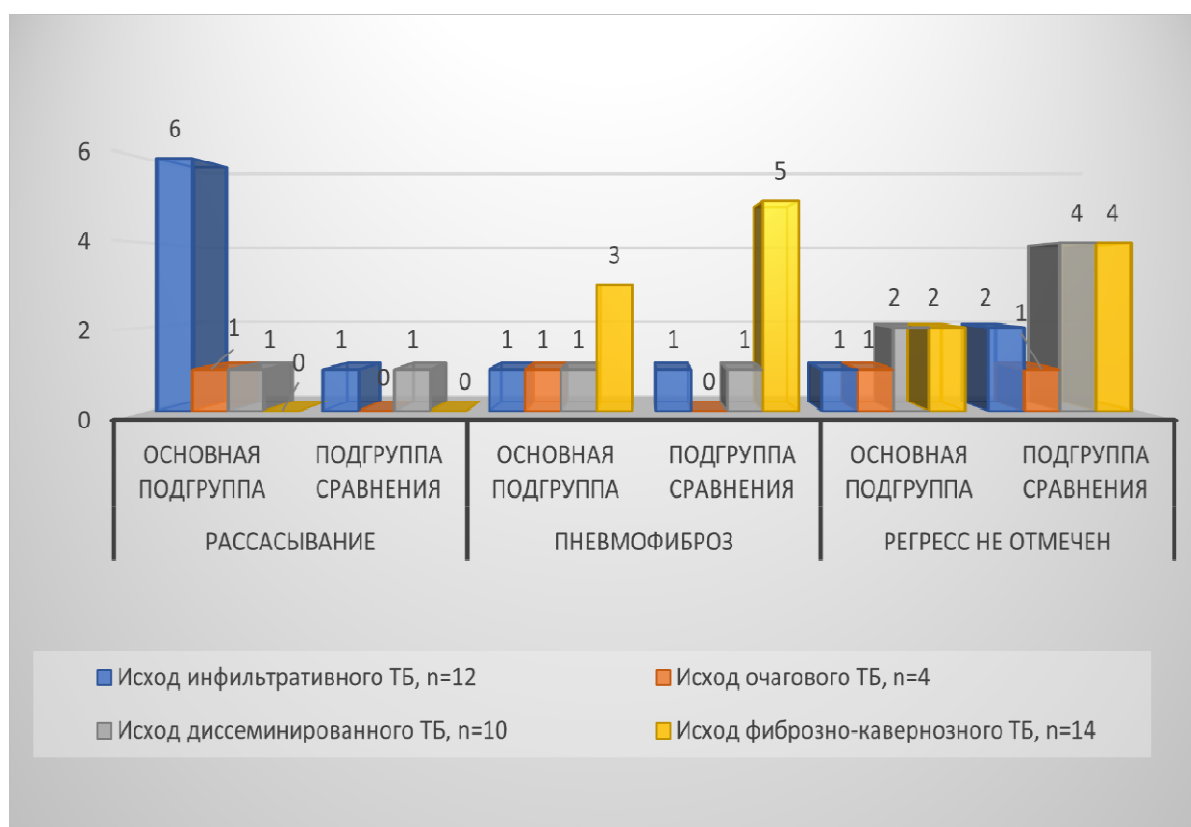
На рисунке 4.2. представлена динамика индивидуального режима лечения МЛУ-ТБ больных.



**Рисунок 4.2. - Виды регресса рентгенологических изменений при индивидуальном режиме лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (основная подгруппа – 20 чел., подгруппа сравнения – 20 чел.)**

Как видно на данном рисунке, рассасывание рентгенологических изменений в основном произошло также у больных с инфильтративной формой ТБ (11 больных), у 4-х больных с очаговым ТБ и двух больных с диссеминированным ТБ легких. Пневмофиброз развился при лечении 8 больных с фиброзно-кавернозным ТБ, 4-х - с очаговым, троих – с диссеминированным и двоих – с инфильтративным ТБ легких. Регресс не был отмечен у двух больных с диссеминированным и двух больных с фиброзно-кавернозным ТБ легких и по одному больному с инфильтративным и очаговым ТБ легких в подгруппе больных без включения препарата Холекальциферол (подгруппа сравнения).

На рисунке 4.3. представлена динамика индивидуального режима лечения ШЛУ-ТБ больных.



**Рисунок 4.3. - Виды регресса рентгенологических изменений при индивидуальном режиме лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (основная подгруппа – 20 чел., подгруппа сравнения – 20 чел.)**

Как видно на данном рисунке, рассасывание рентгенологических изменений произошло у 7 больных с инфильтративной формой ТБ, двух больных с диссеминированным и у 1 больного с очаговым ТБ легких. Пневмофиброз развился при лечении 8 больных с фиброзно-кавернозным ТБ, по 2 больных – с диссеминированным и инфильтративным ТБ, и 1 больного - с очаговым ТБ легких. Регресс не был отмечен у 6 больных с диссеминированным, 6 больных с фиброзно-кавернозным ТБ легких и 3-х - с инфильтративным и 2-х – с очаговым ТБ легких.

Таким образом, регресс рентгенологических проявлений не был установлен всего у 27 больных из 120 (22,5%): у 4 больных (20,0% из 20 пациентов), находящихся на краткосрочном режиме лечения для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола), 6 или 30% (из 20 пациентов) – на индивидуальном режиме для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола) и 11 или 55% (из 20 пациентов) – на индивидуальном режиме для ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс химиотерапии не был включён препарат Холекальциферол. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения препарата Холекальциферол регресс рентгенологических проявлений не был отмечен только у 6 ШЛУ-ТБ больных (30,0% из 20 пациентов), получивших индивидуальный режим лечения с включением препарата Холекальциферол.

Положительные результаты применения витамина D в виде ускорения выздоровления по данным рентгенологической динамики также были показаны в следующем рандомизированном исследовании 259 пациентов с туберкулезом легких. Однократное применение 600 000 МЕ витамина D внутримышечно способствовало положительной рентгенологической динамике через 12 нед.: среднее число зон установленных повреждений сократилось до 1,4 (в контроле – 1,8) на фоне снижения среднего размера полостей на  $\geq 50\%$  [139-141]. Однако, данные исследования были проведены

на больных с чувствительной формой ТБ, нами же изучена динамика рентгенологических изменений при ЛУ-ТБ.

Следующие критерии оценки эффективности химиотерапии были клинические проявления. Данный критерий нами был оценен при полном завершении курса химиотерапии, который показал, что в подгруппах МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол все пациенты отметили клиническое улучшение, как по купированию симптомов интоксикации и жалоб, так и по положительной динамике изменений в гемограмме, что в значительно меньшей степени был отмечен в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол. В подгруппе ШЛУ-ТБ пациентов купирование катаральных проявлений в легких был отмечен в 70% случаев в подгруппе пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол и 45% случаев – в подгруппе пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол.

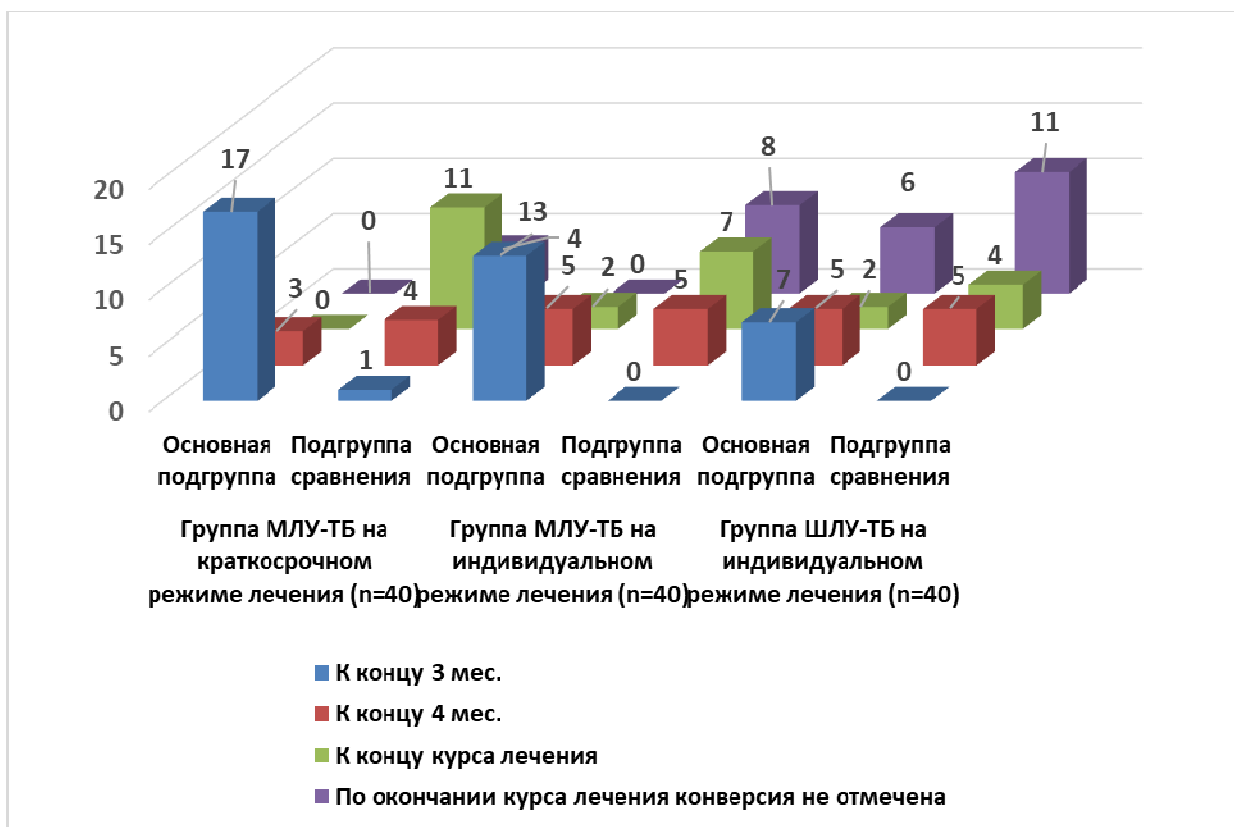
Известно, что большинство ПТП при длительном употреблении вызывают различные нежелательные побочные явления со стороны гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические, дерматологические и другие [201]. Для их своевременного выявления и устранения ВОЗ рекомендует целый арсенал мер с использованием камертона для определения чувствительности к вибрации, аудиометрии, теста Ишихара, таблицы Сивцева, расчета на ЭКГ интервала QTcF (скорректированный по Фредерику) и др. [13]. Для раннего выявления НЯ мы использовали все вышеуказанные методы. Таким образом, при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ нежелательные явления развивались в два раза меньше, чем при индивидуальном режиме лечения. Так, в основных подгруппах пациентов с МЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии вводили инъекции витамина D, НЯ на ПТП не были отмечены, тогда как в подгруппах больных без Холекальциферола разные сочетания НЯ

встречались в 3-х укороченного режима и 8-и случаях – индивидуального режима лечения. При лечении больных с ШЛУ-ТБ из наблюдаемых НЯ у наших больных развивались только желудочно-кишечные и гепатотоксические реакции. В подгруппе больных с ШЛУ-ТБ, которым в комплексе химиотерапии вводили инъекции витамина D, НЯ развивались в два раза меньше, чем без него - соответственно у 2-х и у 4-х больных.

Сопоставление наших результатов с результатами исследований, проведенных И.В. Беляевой и соавт. (2018). Исследователи установили, что прием витамина D положительно повлиял на лимфопению и моноцитоз, подавлял секрецию противовоспалительных цитокинов и ослаблял негативное действие антибактериальных препаратов [39]. Однако, в ссылаемом исследовании не показана сравнительная частота развития НЯ при приеме витамина D и без него. Полученные нами данные также свидетельствуют о иммуностимулирующем воздействии препарата Холекальциферол, проявляющийся в повышении фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов у больных с ЛУ-ТБ.

Следующим этапом наших исследований было провести анализ сроков конверсии (негативации) по посеву мокроты, что является доказательной основой по критериям ВОЗ для оценки эффективности. Согласно полученным данным, конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола при краткосрочном режиме лечения, произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяцев и в 55% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и у 4-х пациентов (20%) к концу режима химиотерапии не отмечена конверсия по посеву мокроты (рисунок 4.4.).





**Рисунок 4.4. - Оценка эффективности лечения по срокам прекращения выделения МБТ в посевах мокроты при разных режимах лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью в подгруппе с включением Холекальциферол (основная подгруппа) и подгруппе без Холекальциферола (подгруппа сравнения), (абс.)**

При индивидуальном режиме лечения конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холекальциферола произошла в 65% случаев в первые три месяца лечения, в 25% случаев – к концу 4-го месяца лечения и у остальных 10% - в сроки более 4-х месяцев лечения, тогда как в группе больных без Холекальциферола лишь у 25% - к концу 4-го месяцев лечения, в 35% случаев – в гораздо поздние сроки химиотерапии и у 8 пациентов (40%) к концу курса химиотерапии не было отмечено конверсии по посеву мокроты.

Таким образом, под нашим наблюдением находилось 120 больных с разным спектром лекарственно устойчивых форм ТБ, которые получили курс лечения с использованием разных режимов химиотерапии. Первая группа

МЛУ-ТБ больных (40) получили краткосрочный 9-мес. режим лечения.

Вторая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили индивидуальный режим лечения с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев. Третья группа ШЛУ-ТБ больных (40) получили режим лечения, рекомендованный ВОЗ также в течение 18-20 месяцев.

Наблюдаемые нами пациенты находились на стационарном лечении в ГУ «Национальный центр туберкулеза, болезней легких и торакальной хирургии» до абацилирования: другими словами, до того когда они перестают быть опасными для общества. Критерием для этого было развитие конверсии по посеву мокроты. Далее, мы их переводили на амбулаторное долечивание по месту жительства. Нами были проведен инструктаж для врачей фтизиатров и семейных врачей в районах, где проживали наши пациенты по дальнейшему ведению пациентов и продолжению курса химиотерапии на амбулаторном этапе. Согласно протокола наблюдения, все больные ежемесячно, до окончания полного курса химиотерапии направлялись своими врачами фтизиатрами и семейными врачами в ГУ «Национальный центр туберкулеза, болезней легких и торакальной хирургии» для проведения мониторинга лечения, сущность которого заключалась в полном клинико-лабораторном обследовании пациентов. Целью этого обследования было отследить динамику лечения и своевременно выявить нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты, если таковые имелись. По окончании полного курса лечения, мы оценивали исходы лечения.

Следует отметить, что в обеих подгруппах пациентов, которым в комплекс химиотерапии был включен препарат Холекальциферол, к окончанию полного курса лечения в обеих наблюдаемых группах случаев неудачного исхода лечения, летального исхода или отрыва от проводимой химиотерапии не было отмечено. Другими словами, все наблюдаемые пациенты в обеих группах завершили химиотерапию с оценкой исхода как

«вылечен». В то же время, в подгруппах пациентов где применялся режим лечения без включения Холекальциферола, были случаи не эффективного лечения.

Полученные нами данные подтверждают факт большей эффективности нового краткосрочного режима лечения перед индивидуальным или как его ещё называют персонифицированным режимом лечения МЛУ-ТБ [184, 213].

Как мы указывали выше, есть единичные публикации, проведенные с подобным подходом. Так например, И.В. Беляева с соавт. (2018) опубликовали данные, свидетельствующие большую эффективность лечения больных чувствительным туберкулёзом и саркоидозом лёгких при добавлении в комплекс химиотерапии препарат витамина D, чем в группе, получающих плацебо [39]. Тогда как наше исследование подтвердило большую эффективность при включении Холекальциферола в комплекс лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

Таким образом, внедрение нового краткосрочного режима химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ повысила эффективность их лечения. Эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ, получающих краткосрочный режим химиотерапии была значительно выше, чем в соответствующей группе больных, находящихся на индивидуальном режиме лечения.

В двух подгруппах больных с МЛУ-ТБ с разными режимами химиотерапии, которым в комплексе лечения вводили инъекции Холекальциферола эффективность по результатам сроков развития конверсии по посеву мокроты оценена значительно выше, чем в подгруппах, которые не получали препарат витамина D3.

Лечение больных с ШЛУ-ТБ с включением в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол показало, что эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ в подгруппе сравнения, составила 45%, т.к. в 55% случаев к концу курса химиотерапии конверсия по посеву мокроты не была достигнута. В основной подгруппе больных, которым в комплекс лечения был включён

Холекальциферол, эффективность лечения составила 70%. Более того, у 3-х больных прекращение выделения МБТ по посеву было отмечено уже к концу 2-го мес. лечения, у 4-х – к концу 3-го мес. и у ещё 5-и больных – к концу 4-го мес. химиотерапии. Из оставшихся 8 пациентов (40%), у которых конверсия по посеву мокроты не была отмечена в сроки более, чем 8 мес., ещё у двух к концу лечения в посеве мокроты было отмечено прекращение бактериовыделения. Однако, у оставшихся 6 пациентов (30%) эффект от лечения, к сожалению, не был отмечен, тогда как в группе больных без Холекальциферола конверсия по посеву мокроты была отмечена лишь в 25% к концу 4 мес. и ещё в 20% случаев – к концу курса лечения и эффект от лечения не был отмечен – у 11 пациентов (55%) (рисунок 4).

Данные литературы по эффективности лечения больных с ШЛУ-ТБ весьма противоречивы. Есть данные, что только 1 из 10 больных имеет положительный исход от лечения, есть публикации о 30-40% излечении [51, 96]. В наших двух когортах больных эффективность лечения составила 45% (без Холекальциферола) и 70% (с включением Холекальциферола) ( $p < 0,05$ ).

Другой полученный факт – значительно ранняя конверсия по посеву мокроты в первой подгруппе больных, свидетельствует о лучшем эпидемиологическом эффекте, то есть 60% пациентов на ранних стадиях лечения уже становятся абацилированными и перестают быть заразными для окружающих.

Таким образом, под нашим наблюдением находилось 120 больных с разным спектром лекарственно устойчивых форм ТБ, которые получили курс лечения с использованием разных режимов химиотерапии. Первая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили краткосрочный 9-мес. режим лечения.

Вторая группа МЛУ-ТБ больных (40) получили индивидуальный режим лечения с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев. Третья группа ШЛУ-ТБ больных (40) получили режим лечения, рекомендованный ВОЗ также в течение 18-20 месяцев.

Исходя из нижеследующих 6 критериев мы сформулировали оценку эффективности лечения:

Критерий 1: Наличие рентгенологической динамики;

Критерий 2: Наличие динамики в воспалительных изменениях гемограммы;

Критерий 3: Наличие динамики в катаральных проявлениях в легких;

Критерий 4: Наличие нежелательных явлений на препараты;

Критерий 5: Развитие конверсии по посеву мокроты;

Критерий 6: Наличие динамики в фагоцитарной активности макрофагов.

При этом, у наших больных, у которых был сформулирован исход «неудача лечения» имело место сочетание минимум трёх из 6 критериев: в группе МЛУ-ТБ больных на краткосрочном режиме имело место у 6 пациентов, в группе МЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме – у 8 пациентов и в группе ШЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме – у 11 пациентов.

Из 6 пациентов МЛУ-ТБ на краткосрочном режиме с исходом «неудача лечения» двое были с диссеминированным и двое – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, у них не было отмечено конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения они получили лечение без включения препарата Холекальциферол. Ещё двоим из этой же подгруппы больных был выставлен исход «неудача лечения» в связи с развитием сочетания тяжелых побочных эффектов на противотуберкулезные препараты, что привело к прерыванию лечения.

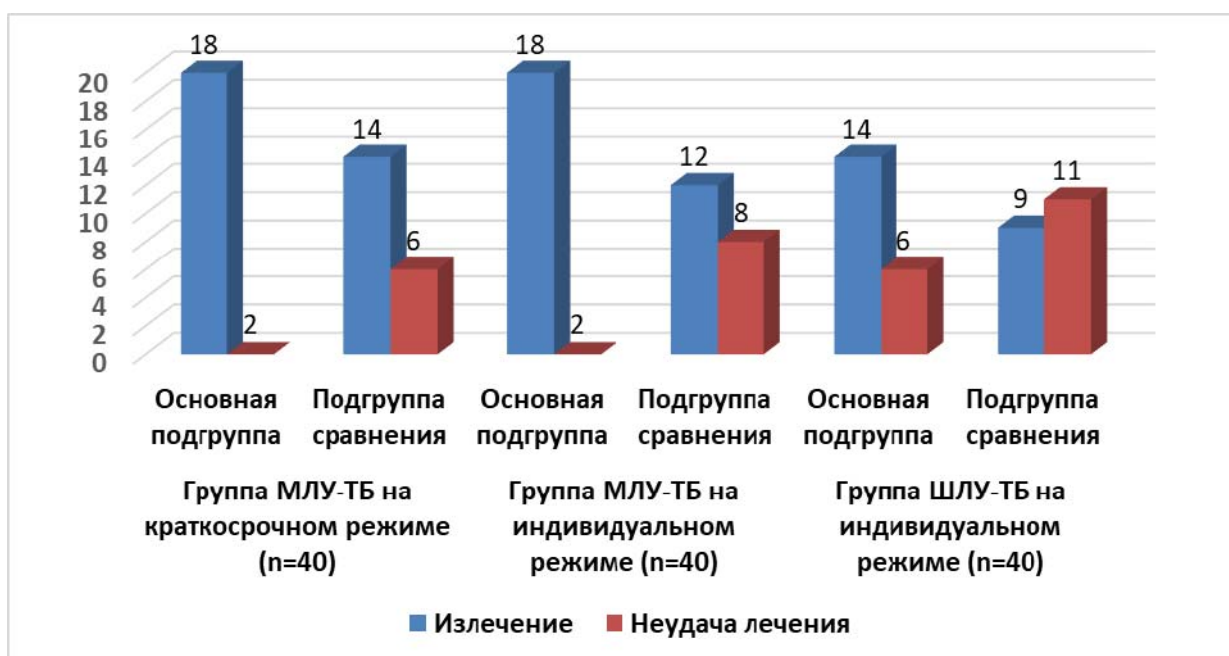
Из 8 пациентов МЛУ-ТБ на индивидуальном режиме с исходом «неудача лечения» двое были с фиброзно-кавернозным туберкулезом, двое – диссеминированной формой, один – инфильтративной и один – очаговой формой туберкулеза легких и ещё у двоих больных возникли гепатотоксические реакции и боли с расстройством в желудочно-кишечном

тракте, что привело к вынужденному прерыванию лечения. Все 8 пациентов были из когорты без включения препарата Холекальциферол.

Из 11 ШЛУ-ТБ больных на индивидуальном режиме 6 были из когорты с включением препарата Холекальциферол (1 - с инфильтративным, 1 – с очаговым, 2 – с диссеминированным и 2 – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких) и 11 – без него (2 - с инфильтративным, 1 – с очаговым, 4 – с диссеминированным и 4 – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких). У 4-х больных из когорты с включением препарата Холекальциферол и у 8 – без него возникли сочетания тяжелых побочных эффектов на противотуберкулезные препараты, что привело к прерыванию лечения.

Исходы лечения полученные по анализируемым нами клинико-рентгенологическим и лабораторным критериям лечения представлены на рисунке 4.5.

Других исходов лечения (потерины от дальнейшего наблюдения, умершие и др.) у наблюдаемых нами больных не было.



**Рисунок 4.5. - Сравнительная оценка исходов лечения пациентов разными режимами лечения**

Обобщая полученные данные можно заключить, что из трёх анализируемых режимов лечения самым эффективным является укороченный режим лечения больных с МЛУ-ТБ (70%). Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения МЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 60%. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 45%. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 70%.

Следует также отметить, что применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол наряду с повышением эффективности лечения, оказало также превентивное действие на развитие нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты, а также на более раннее развитие конверсии по посеву мокроты, что также имеет важное эпидемиологическое значение.

Контроль, менеджмент и регистрация показателей безопасности лечения проводится согласно рекомендациям ВОЗ по активному мониторингу и менеджменту безопасности противотуберкулезных препаратов (аМБП). Нежелательные явления (НЯ) - это непредвиденная медицинская проблема, которая возникает во время лечения лекарствами или другой терапией. НЯ могут быть легкими, умеренными или тяжелыми, и могут быть вызваны чем-то иным, чем лекарство или назначаемая терапия. Легкие или умеренные НЯ обычно можно лечить с помощью дополнительных лекарств, уменьшая дозу причинного препарата или временно прерывая режим. Для неуправляемых и более тяжелых НЯ, прием одного из препаратов может быть прекращен.

Для их своевременного выявления и устранения ВОЗ рекомендует целый арсенал мер с использованием камертона для определения

чувствительности к вибрации, аудиометрии, теста Ишихара, таблицы Сивцева, расчета на ЭКГ интервала QTcF (скорректированный по Фредерику) и др.

Необходимо наладить непосредственно контролируемое лечение (НКЛ). На момент начала лечения все пациенты получают консультацию о препаратах, потенциальных НЯ и рисках несоблюдения режима лечения. При каждом посещении пациенты дополнительно информируются о важности приема всех доз препаратов и о рисках резистентности при несоблюдении этих требований.

К сожалению, до настоящего времени подобных работ, в доступной нам литературе мы не находили. Лишь в январе 2022 года был опубликован обзор мета-анализа и рандомизированных клинических исследований по влиянию дефицита витамина D на течение различных хронических заболеваний, в том числе туберкулеза. Эта группа авторов данного обзора из Монголии приводят весьма противоречивые данные по влиянию витамина D на сроки конверсии мокроты в частности, и на эффективность лечения в целом [159]. Резюмируя литературные данные и полученные нами результаты можно заключить, что исследования в данном направлении необходимо продолжать, обобщая и публикуя как положительные, так и если они имеют место – отрицательные эффекты от включения витамина D в комплекс лечения больных туберкулезом, и в особенности его лекарственно-устойчивых форм.

Таким образом, многолетние наблюдения, основанные на большом клиническом материале позволили нам запатентовать данный новый способ лечения «Способ лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол» и разработать конкретные практические рекомендации, указанные в соответствующем разделе диссертации.

Дело в том, что в настоящее время, все выявленные больные с ЛУ-ТБ,



по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения.

На основании полученных нами данных рекомендуется всем пациентам ЛУ-ТБ с наличием дефицита витамина D в комплекс вышеуказанных режимов лечения включить препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно до достижения референсных значений (в среднем всего до 6 раз).

Предварительно необходимо удостовериться в наличии дефицита витамина D, что отмечается при уровне его содержания в сыворотке крови ниже 20 нг/мл (тяжелый дефицит - при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность ниже 30 нг/мл). За референсные значения витамина принимать уровень от 35 до 90 нг/мл [72]. Поддерживающая доза препарата Холекальциферола (Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц).

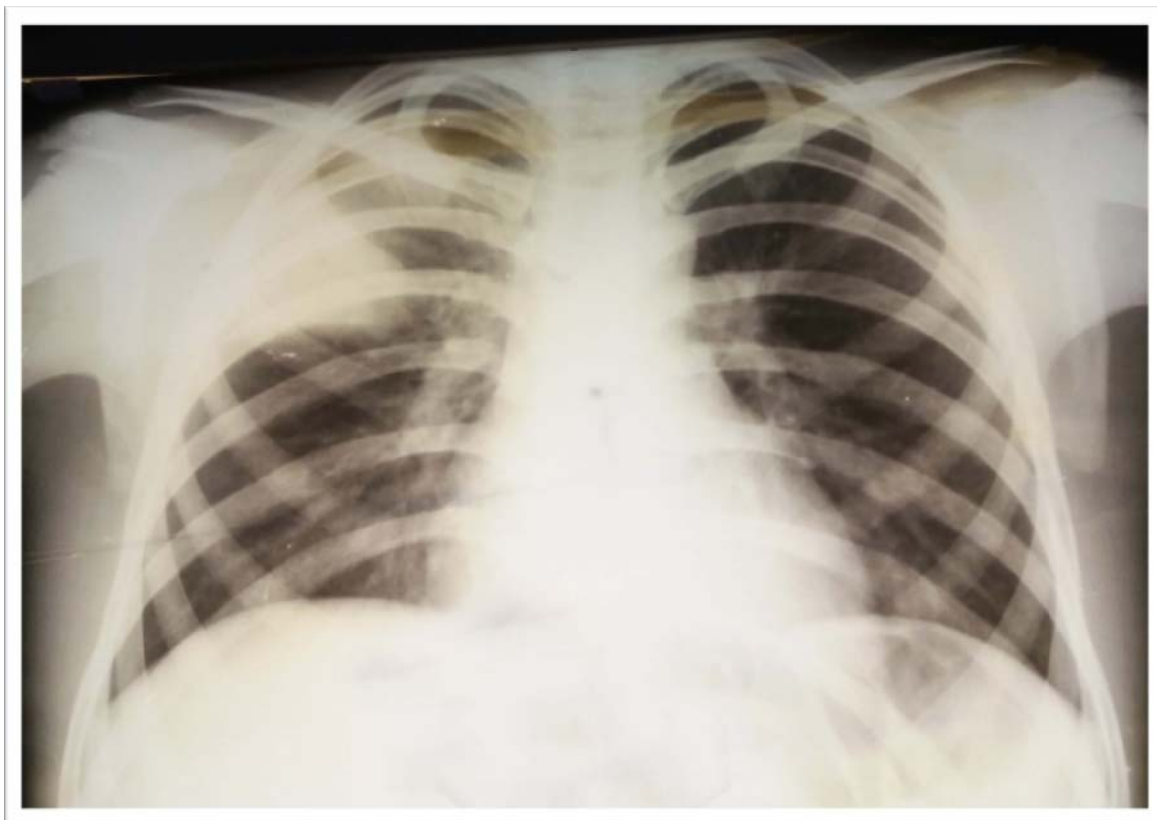
Приведем один пример из нашей клинической практики:

Больной Б., 1998 г.р., выставлен диагнозу лекарственно устойчивый ТБ легких – МЛУ-ТБ: устойчивость микобактерий ТБ к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду. Заболел впервые, контакт не установлен. Сделана рентгенография легких:

№092534 (Рисунок 4.6.). На обзорной рентгенограмме лёгких справа в верхней доле определяется интенсивное однородное затемнение. Очаговый туберкулез легких, МЛУ-ТБ. Диагноз подтвержден последовательным проведением исследования мокроты на выявление МБТ, исследование её на Genexpert, проведения теста на лекарственную чувствительность.

Назначено комплексное лечение согласно критериям включения по

краткосрочному режиму химиотерапии с включением препарата Холекальциферол по вышеуказанной схеме.

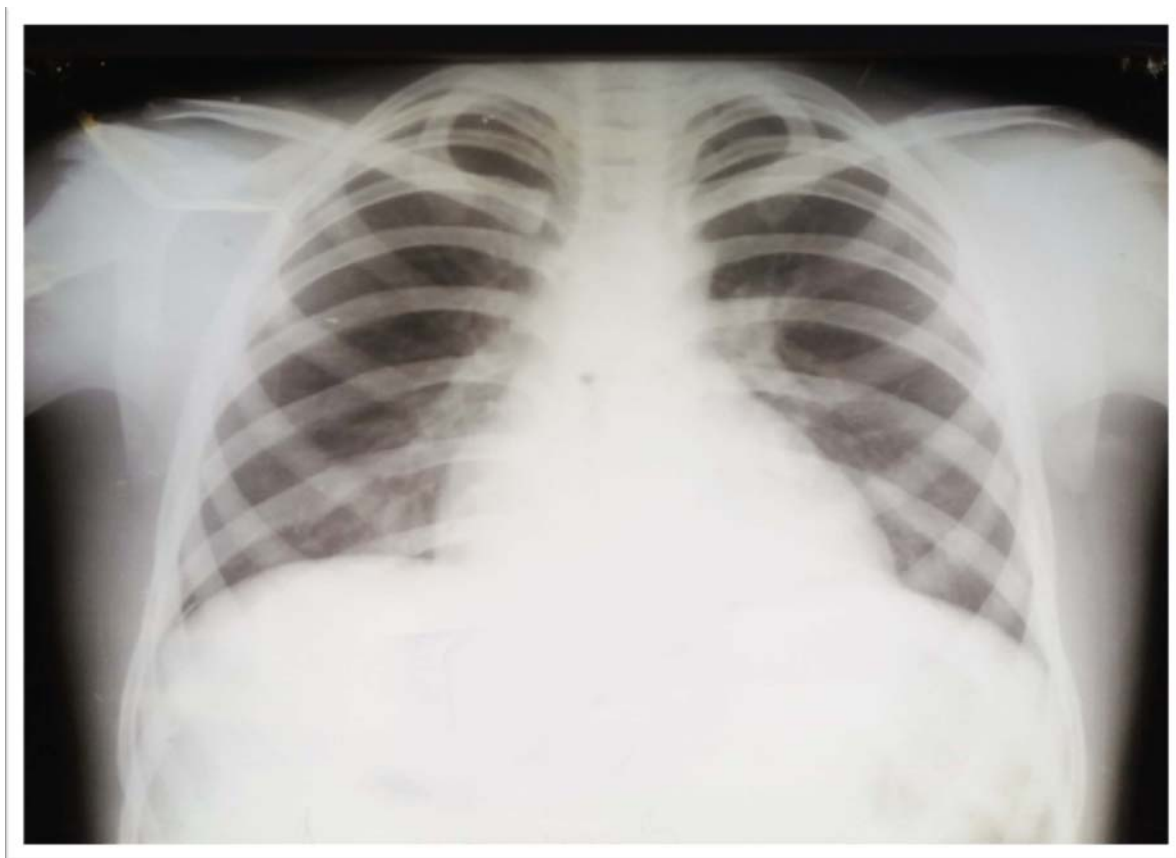


**Рисунок 4.6. – Рентгенограмма органов грудной клетки больного Б., 1998 г.р. (до лечения)**

Назначили укороченный 9-мес. режим лечения с применением 4 противотуберкулезных препаратов: каприомицин, моксифлоксацин, протиономид, клофазимин, в течении 9 месяцев. Предварительно был установлен дефицит витамина D - содержания в сыворотке крови было 10 нг/мл. Препарат Холекальциферол вводили по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно до достижения референсных значений 6 раз. Содержание в крови стало 60 нг/мл.

После месячного курса химиотерапии состояние больного значительно улучшилось, бактериовыделение по данным микроскопии и посева культуры прекратилось. Больному была сделана рентгенография легких в динамике:

№092610 (рисунок 4.7.). На обзорной рентгенограмме лёгких того же больного через месяц в динамике. Очаговый инфильтрат полностью рассосался.



**Рисунок 4.7. – Рентгенограмма органов грудной клетки больного Б., 1998 г.р. (после лечения)**

Состояние пациента значительно улучшилось, кашель прекратился. Больной поправился на 3 кг. Лечение противотуберкулезными препаратами по назначенной схеме было продолжено. Поддерживающая доза препарата Холекальциферола была следующая: Девитин, в капсулах по 50 тыс.Ед. два раза в месяц. Данный пример иллюстрирует быстрое развитие положительной динамики, которое на наш взгляд зависело от нормализации нами дефицита витамина D.

На основании проведенных исследований были разработаны практические рекомендации, которые содержат полезную информацию о профилактике развития побочных нежелательных явлений на ПТП,

проведении активного мониторинга безопасности препаратов, в случае необходимости предоставления больным консультации узких специалистов (неврологическое, психиатрическое исследования, острота зрения, проверка цветоощущения), важности клинического осмотра, определения индекса массы тела и сбор анамнеза заболевания, применения лабораторных методов включая микроскопию мокроты, молекулярно-генетическое исследование с одновременным определением лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к ПТП, клинико-биохимическое лабораторное исследование и определение уровня витамина D, применения методов лучевой диагностики и при необходимости бронхоскопического исследования и ЭКГ.

Практические рекомендации также содержат информацию о критериях использования схемы лечения ЛУ-ТБ и критериях не назначения данных режимов лечения, а также критерии формулировки исходов лечения.

Эффективность лечения, независимо от режимов лечения имеет прямую зависимость от мониторинга хода лечения. Другими словами от контроля за регулярным и ежедневным приемом противотуберкулезных препаратов. Для лучшей организации этого процесса в амбулаторных условиях необходимо за каждым больным закрепить семейную медицинскую сестру. Больной ежедневно до полного окончания курса лечения должен приходить к ней для получения суточной дозы лекарств. В случае, если пациент не может прийти к своей семейной медицинской сестре, либо по состоянию здоровья, либо по другой причине, закрепленная медицинская сестра должна сама прийти домой к пациенту для дачи лекарства. Третий вариант контролируемого лечения это использование социальных сетей в мобильном телефоне: WhatsApp, Viber, Imo, Telegram или другое. Пациент выходит на видео контакт со своей семейной медицинской сестрой и демонстрирует прием лекарства. Только в этом случае, медицинская сестра может отметить, что прием лекарства в этот день был осуществлен. Данный принцип контролируемой терапии «из рук в рот», был рекомендован

Всемирной организацией здравоохранения для повышения эффективности лечения и для предотвращения развития лекарственной устойчивости.

Таким образом, наше научное исследование позволило раскрыть сравнительную эффективность лечения больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ разными режимами химиотерапии; нами выявлена недостаточная эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, на основании которой предложен метод повышения эффективности лечения разными режимами химиотерапии больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ путём включения в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Анализирована динамика клинико-гематологических проявлений МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в ходе их лечения разными режимами химиотерапии. Установлено, что регресс рентгенологических изменений в лёгких развивается лучше при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Определено, что побочные реакции на приём ПТП развиваются сравнительно меньше при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Доказано более раннее развитие конверсии по посеву мокроты при включении в комплекс лечения препарата Холекальциферол. Разработаны для практического применения рекомендации по включению в комплекс лечения больных с устойчивыми формами туберкулеза легких препаратов витамина D. Предложено ввести соответствующие изменения и дополнения в «Руководство по ведению больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза в Республике Таджикистан». Значимость данного научного исследования заключается также в разработке и внедрении нового метода лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза, который повышает эффективность их лечения. Разработан и внедрен в клиническую практику противотуберкулёзных учреждений республики полученный патент на изобретение от ГУ «Национальный патентно-информационный центр»: «Способ лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с применением препарата Холекальциферол в Республике Таджикистан».

Результаты настоящего исследования легли в основу пересмотра модуля по лечению лекарственно-устойчивых форм туберкулеза учебной программы кафедры фтизиопульмонологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино и используются при чтении лекций и проведении практических занятий студентам 5- курса лечебного и других факультетов.

## Выводы

1. Из трёх анализируемых режимов лечения самым эффективным является укороченный режим лечения больных с МЛУ-ТБ (70%): применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения МЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 60%: применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол также повысило эффективность до 90%. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ больных индивидуальным режимом лечения в нашей когорте составил 45%: применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол повысило эффективность до 70% [1-А, 3-А, 4-А, 6-А, 8-А].
2. При полном завершении курса химиотерапии, в подгруппах МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол все пациенты отметили клиническое улучшение, как по купированию симптомов интоксикации и жалоб, так и по положительной динамике изменений в гемограмме, что в значительно меньшей степени было отмечено в подгруппе МЛУ-ТБ пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол. В подгруппе ШЛУ-ТБ пациентов купирование катаральных проявлений в легких было отмечено в 70% случаев в подгруппе пациентов, получивших лечение с включением препарата Холекальциферол и 45% случаев – в подгруппе пациентов, получивших лечение без включения препарата Холекальциферол [1-А, 3-А, 4-А].
3. При полном завершении курса химиотерапии, регресс рентгенологических проявлений не был установлен в 20,0% случаев, находящихся на краткосрочном режиме лечения для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола), 30% – на индивидуальном режиме для МЛУ-ТБ больных (без включения Холекальциферола) и 55% – на

индивидуальном режиме для ШЛУ-ТБ больных, которым в комплекс химиотерапии не был включён препарат Холекальциферол. В подгруппе больных с включением в комплекс лечения препарата Холекальциферол регресс рентгенологических проявлений не был отмечен только у 6 ШЛУ-ТБ больных (30,0% из 20 пациентов), получивших индивидуальный режим лечения с включением препарата Холекальциферол [1-А, 3-А, 4-А].

4. Применение нами в комплексе химиотерапии препарата Холекальциферол наряду с повышением эффективности лечения, оказало также превентивное действие на развитие нежелательных побочных явлений на противотуберкулезные препараты, а также на более раннее развитие конверсии по посеву мокроты и повышение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, что имеет важное эпидемиологическое значение [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 7-А, 8-А].



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

В настоящее время, все выявленные больные с ЛУ-ТБ, по решению Центрального консилиума ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза» согласно критериям ВОЗ «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и согласно критериям ВОЗ для отбора на три режима лечения: лечение МЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения, лечение МЛУ-ТБ пациентов краткосрочным режимом лечения и лечение ШЛУ-ТБ пациентов индивидуальным режимом лечения.

На основании полученных нами данных рекомендуется всем пациентам ЛУ-ТБ с наличием дефицита витамина D в комплекс вышеуказанных режимов лечения включить препарат Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно до достижения референсных значений (в среднем всего 6-8 раз).

Предварительно необходимо удостовериться в наличии дефицита витамина D, что отмечается при уровне его содержания в сыворотке крови ниже 20 нг/мл (тяжелый дефицит - при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность ниже 30 нг/мл). За референсные значения витамина принимать уровень от 35 до 90 нг/мл [72]. Путем еженедельного введения препарата Холекальциферол необходимо достичь его референсных значений содержания в крови пациентов.

Также, для профилактики развития побочных нежелательных явлений на ПТП всем пациентам необходимо назначить Витамин В6 и Карсил, в случаях продуктивного кашля с трудно отходящей мокротой - сироп Лазолвана.

Лечение проводят в Национальном центре ТБ, пульмонологии и грудной хирургии, где проводится тщательный мониторинг пациентов до, во время лечения и последующего наблюдения для оценки эффективности, а также активного мониторинга безопасности препаратов. В случае

необходимости больным предоставляются консультации узких специалистов (неврологическое, психиатрическое исследования, острота зрения, проверка цветоощущения).

- Клинический осмотр, определение индекса массы тела и сбор анамнеза заболевания проводятся согласно рутинным подходам пропедевтики внутренних заболеваний и подходов к дифференциальной диагностике в фтизио-онко-пульмонологии;
- Лабораторные методы включают микроскопию мокроты, молекулярно-генетическое исследование с одновременным определением лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к ПТП. Также проводят клинко-биохимическое лабораторное исследование и определение уровня витамина D. Применяют также методы лучевой диагностики и при необходимости бронхоскопическое исследование и ЭКГ.

Пациенты должны соответствовать критериям использования схемы лечения ЛУ-ТБ при выполнении всех из указанных ниже условий, а именно:

- согласны и могут дать информированное согласие на применение данного режима лечения и участие в последующем наблюдении (подпись или свидетельские показания о согласии);
- страдают бактериологически подтвержденным ЛУ-ТБ, для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину;

Критерии не назначения данных режимов лечения:

1. неспособность принимать препараты внутрь;
2. прием каких-либо препаратов, для которых противопоказан одновременный прием препаратов, используемых в режимах лечения для ЛУ-ТБ;
3. наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо препаратам для лечения ЛУ-ТБ;
4. концентрация АСТ или АЛТ превышает верхнюю границу нормы в  $> 3$

раза.

Больным с МЛУ-ТБ, по заключению Центральной врачебно-контрольной комиссии ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», на основании результатов молекулярных тестов на лекарственную чувствительность, в случае отсутствия риска непереносимости и/или подтвержденном результате LPA-SL и соответствии критериям включения, назначают укороченный 9-мес. режим лечения с применением не менее 4 противотуберкулезных препаратов (ПТП) из разных групп с включением следующих ПТП: каприомицин (Cm), моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (Нвд), Этамбутол (E), пиразинамид (Z) в течении 4 (6) месяцев. Поддерживающая фаза химиотерапии длится 5 мес. и включает следующие ПТП: моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), Этамбутол (E), пиразинамид (Z). Пациентам с МЛУ-ТБ, которые не отвечают критериям включения в краткосрочный режим, назначают лечение по индивидуальному режиму с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев, содержащему не менее 5 ПТП из разных групп, основанному на устойчивости МБТ к фторхинолонам и/или инъекционным противотуберкулезным препаратам и с учётом результатов теста на лекарственную чувствительность. Схема лечения включает бедаквилин (Bdq) или деламанид (Dlm), пиразинамид (Z), фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) или моксифлоксацин (Mfx)), капреомицин (Cm) или амикацин (Am), протионамид (Pro), циклосерин (Cs), клофазимин (Cfz), этамбутол (E), изониазид высокая доза (Нвд) и ПАСК (PAS), Амоксиклав, Имипенем.

В последствии, путём назначения препарата Холекальциферол (Девитин в капсулах по 50 тыс.ед. два раза в месяц) в подгруппах наблюдаемых больных поддерживаются его референсные значения в крови.

### Список использованной литературы

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов // Экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы, подготовленной для ЕРБ ВОЗ. - Копенгаген, 2017. - 29 с.
2. Бедаквилин и деламанил в составе режимов лечения продемонстрировали превосходную промежуточную эффективность и отсутствие проблем безопасности // Промежуточный анализ проекта END-TB. -Бостон: Массачусетс, 2018. -46 с.
3. Дефицит витамина D - причины, принципы коррекции у различных пациентов в разные возрастные периоды // Информационное письмо. – Москва: РОАГ, РАЭ, 2018. –75 с.
4. Национальная программа по защите населения Республики Таджикистан от туберкулеза на период 2021-2025 гг. [Текст]// Утверждена постановлением Правительства РТ от 27 февраля 2021 года, №49. -Душанбе, 2021. -31 с.
5. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / И.В. Вахлова [и др.]; под ред А.А. Баранова, В.А. Тутельян, Л.К. Мошетовой. –Москва: Издательство Общества с ограниченной ответственностью ‘Педиатр’, 2018. –96 с.
6. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug resistant tuberculosis: data analysis report. Version 6. [Text] / L. Mbuagbaw for WHO. –World Health Organization, 2017. -41 p.

### Электронные ресурсы:

7. Использование укороченных схем лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью [Электронный ресурс]:WHO, 2017. -режим доступа: [http://who.int/tb/challenges/mdr/short\\_regimen\\_use/ru/](http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/).
8. Нечаева, О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулёзу за 2018 г. [Электронный ресурс]: ЦНИИОИЗ, 2019. –режим доступа: [www.mednet.ru](http://www.mednet.ru)
9. Conradie, F. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid [Electronic resource]:Conradie F., Diacon A., Howell P., Everitt D., Crook A., Mendel C., et al. | / The 49th Union World Conference on Lung Health, 2018 Oct 25; The Hague.
- 10.Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[Electronic resource]: WHO, 2019. -Available from:<https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
- 11.Global TB report 2018[Electronic resource]: WHO, 2019. -Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 12.Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Electronic resource]: WHO, 2018. -Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
- 13.Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis [Electronic resource]: WHO, 2019.-Available from:[https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid\\_communications\\_MDR/en/](https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/)
- 14.Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Towards ending tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016 [Electronic resource]: WHO, 2020. -Available from:<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/roadmap-to-implement->

[the-tuberculosis-actionplan-for-the-who-european-region-20162020.-towards-ending-tuberculosis-and-multidrug-resistant-tuberculosis-2016](#)

15. Stosic, M. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis / Stosic M., Antonijevic G. -2016. -P. 76-77.[Electronic resource]: WHO, 2020. -Available from:[https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/216650/Best-practices-in-prevention-control-and-care-for-drug-resistant-tuberculosis-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/216650/Best-practices-in-prevention-control-and-care-for-drug-resistant-tuberculosis-Eng.pdf)
16. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance [Electronic resource]: WHO, 2013. -Available from:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>
17. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Policy guidance. 2016 update [Electronic resource]: WHO, 2016. - Available from:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250586>
18. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update [Electronic resource]: WHO, 2016. -Available from:  
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
19. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019; World Health Organization Regional Office for Europe//European Centre for Disease Prevention and Control [Electronic resource]: WHO, 2019. -Available from:[https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-18\\_Mar\\_2019.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-18_Mar_2019.pdf)

**Монографии, руководства, учебники, пособия:**

20. Бобоходжаев О.И. Дифференциальная диагностика в фтизио-онко-пульмонологии. [Текст] учебник.// О.И. Бобоходжаев, О.А.Махмадов, У.Ю.Сироджидинова, А.С.Раджабов, Ф.О. Мирзоева, Ф.Р. Шарипов. Душанбе: “Ирфон”, 2018. -252 с.
21. Зазерская И.Е. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / И.Е. Зазерская. –Санкт-Петербург: ООО ‘Эко-Вектор’, 2017. –151 с.

- 22.Здоровье населения и здравоохранение в Республике Таджикистан / Центр медицинской статистики и информации. -Душанбе, 2019. -322 с.
- 23.Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулёза и его лекарственно-устойчивых форм / Утверждено приказом Министерства Здравоохранения Республики Беларусь. -2017. -№601. -Минск, 2017. -48 с.
- 24.Петри, А. Наглядная медицинская статистика // Пер. с англ.: под ред. В.П. Леонова /Петри А., Сэбин К. -М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. –166 с.
- 25.Руководство по менеджменту лекарственно-устойчивых случаев туберкулёза в Республике Таджикистан / А.С. Раджабзода,З.Х. Абдуллоев, С.М. Касимова, Г. Джалилова. -Душанбе, 2019.-137 с.
- 26.Руководство по применению краткосрочных режимов и режимов, включающих новые препараты для лечения больных с ЛУ-ТБ / С.Дж. Юсуфи, А.С. Раджабзода, А.Б. Сангинов, С.Р. Миралиев, А.Г. Маърупов. –Душанбе, 2017.-114 с.
- 27.Союз педиатров России: Национальная программа "Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции". -М.: ПедиатрЪ, 2018. -96 с.
- 28.Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Издание второе. -М.: 2016. -50 с.

#### **Статьи и тезисы конференций:**

- 29.Авербах, М.М. Содержание витамин Д связывающего протеина в плазме крови у детей и подростков, больных различными формами туберкулеза органов дыхания [Текст] / М.М. Авербах, Л.В. Панова, М.Ф. Губкина, Л.А. Горелова, Н.Л. Карпина// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. –№ 4. –С. 43-47.
- 30.Аверина, И.А. Хронические заболевания легких в контексте иммуногенетического влияния витамина D [Текст] / И.А. Аверина, Д.Ф. Сергиенко, О.С. Дугугиева, Р.М. Гаджиев // Успехи современной науки. 2017. –№4(24). –С. 209-218.

- 31.Аксенова, В.А. Очаг туберкулёзной инфекции как риск развития у детей туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, С.М. Кавтарашвили, А.В. Казаков, А.Д. Пахлавонова // Туберкулез и болезни лёгких. 2018. -№1(96). –С. 11-17.
- 32.Аллахвердиева, Л. И. Влияние фармакологической коррекции витамином D на цитокиновый ответ у детей с atopической бронхиальной астмой [Текст] / Л.И. Аллахвердиева, Н.Г. Султанова, А.О. Джафарова // Казанский медицинский журнал. 2019. –№1(100). –С. 135-139.
- 33.Анварова, Ш.С. Нарушение минеральной плотности костной ткани и содержания витамина D при сахарном диабете 1 типа в Таджикистане [Текст] / Ш.С. Анварова, З.А. Адамханова // Вестник Авиценны. 2015. -№2. -С. 101-104.
- 34.Ахметова, А. А. Полиморфизм FOKI, TAGI, BSMI, APAI и CDX2 рецептора витамина D (VDR) с восприимчивостью к туберкулезу легких: сравнительный анализ [Текст] / А.А. Ахметова // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. 2018. –№ 4. –С. 17-23.
- 35.Баклейчева, М.О. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины [Текст] / М.О. Баклейчева, И.В. Ковалева, О.Н. Беспалова, И.Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. -№3(67). -С. 4-19.
- 36.Барсегян, Л.К. Эргокальциферол и тазовая боль, ассоциированная овариальным эндометриозом [Текст] / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, А.О. Духин // Исследования и практика в медицине. 2018.-№1(5). –С. 19-23.
- 37.Батурин А.К. Изучение связи генетического полиморфизма RS2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики [Текст] / А.К. Батурин // Вопросы питания. 2017. –№4(86). –С. 77-84.
- 38.Беляева, И.В. Кателицидины, витамин D и туберкулез [Текст] / И.В. Беляева, А.В. Николаев, Л.П. Чурилов, П.К. Яблонский // Вестник Санкт-Петербургского университета: фундаментальная наука и клиническая медицина. 2013. -№3(11). –С. 3-7.



39. Беляева, И.В. Влияние витамина D на иммунитет больных активными формами туберкулеза и саркоидоза [Текст] / И.В. Беляева // Детская медицина Северо-Запада. 2018. -№1(7). –С. 39-44.
40. Берикова, Э.А., Токсанбаева Б.Т. Проблема туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Казахстане [Текст] / Э.А. Берикова, Б.Т. Токсанбаева // Научно-практический журнал ННЦФ МЗ Республики Казахстан «Фтизиопульмонология». 2017. -№2(30). –С. 8-14.
41. Бобоходжаев О.И. Гепатотоксические реакции при химиотерапии больных туберкулёзом [Текст] / О.И. Бобоходжаев, М.М. Нуралиев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. 2015. -№4(192). -С. 63-69.
42. Бобоходжаев О.И. Современные пути выявления и методы диагностики туберкулёза лёгких [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Ф.О. Мирзоева, А. Ахмедов / Вестник Института последиplomного образования в сфере здравоохранения. 2017. -№1. - С.91-96.
43. Болотова, Е.В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D [Текст] / Е.В. Болотова, В.В. Являнская, А.В. Дудникова // Пульмонология. 2018. –№5(28). –С. 613-621.
44. Болотова, Е.В. Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек [Текст] / Е.В. Болотова, В.В. Являнская, А.В. Дудникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. –№3(18). –С. 75-80.
45. Болотова, Е.В. Факторы, ассоциированные с уровнем витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек [Текст] / Е.В. Болотова, В.В. Являнская, А.В. Дудникова // Успехи геронтологии. 2019. –№ 1-2(32). –С. 102-107.

46. Борисенко, Е.П. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области [Текст] / Е.П. Борисенко // Бюллетень патологии и физиологии дыхания. 2016. –№. 60. –С. 57-61.
47. Борисенко, Е.П. Витамин D обеспеченность у детей с частыми респираторными заболеваниями в городе Благовещенске / Е.П. Борисенко, Е.Б. Романцова, В.М. Берендеева // Материалы VII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 30-31 мая 2017). –Благовещенск, 2017. –С. 58-63.
48. Буракова, М.В. Эффективность химиотерапии туберкулёза лёгких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя [Текст] / М.В. Буракова // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. –№11(95). –С. 63-66.
49. Ваниев, Э.В. Трудности ведения больного туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией [Текст] / Э.В. Ваниев, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов, Т.Р. Багдасарян // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№7(94). –С.56-60.
50. Васильева, И.А. Глобальные отчёты Всемирной организации здравоохранения по туберкулёзу: формирование и интерпретация [Текст] / И.А. Васильева // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. –№5(95). –С.7-16.
51. Васильева, И.А. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации [Текст] / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. –№11(95). –С.5-17.
52. Васильева, И.А. Влияние разных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / И.А. Васильева // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. –№10(95). –С.9-15.

53. Вахлова, И.В. Состояние здоровья и обеспеченность витамином D детей раннего возраста [Текст] / И.В. Вахлова, Н.А. Зюзева // Вестник уральской медицинской академической науки. 2017. –№14(2). –С. 200-208.
54. Великая, О.В. Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D [Текст] / О.В.Великая, Л.В. Васильева, С.А. Недомолкина, С.В. Недомолкин // Туберкулез и болезни легких. 2020. -№98(11). -С. 57-64.
55. Громова, О.А. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии [Текст] / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.К. Томилова, А.В. Гилельс // Практическая медицина. 2017. –№5(106). –С. 4-10.
56. Громова, О.А. Роль обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противоинфекционной защиты у взрослых [Текст] / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.И. Мартынов // Терапия. 2017. –№ 6(16). –С. 81-88.
57. Губкина, М.Ф. Возможности использования стандартных режимов химиотерапии у детей с туберкулёзом органов дыхания из очагов с наличием лекарственной устойчивости возбудителя / М.Ф. Губкина, Ю.Ю. Хохлова, Н.В. Юхименко, И.Ю. Петракова // Туберкулёз в XXI в.: новые задачи и современные решения: тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (1-2 июня 2016 г.). –М., 2016. - С.41-42.
58. Губкина, М.Ф. Персонифицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулёза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / М.Ф. Губкина, Ю.Ю. Хохлова, Н.В. Юхименко, И.Ю. Петракова // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№9(94). –С.24-38.
59. Доан, Т.М. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках [Текст] / Т.М. Доан, В.А. Александрова, Л.П. Чурилов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. –№1(7). –С. 80-88.
60. Доброхотова, Ю.Э. Влияние витамина D на эндометриоз [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Калиматова // Фарматека. 2018. –№6(359). –С. 84-88.

61. Драпкина, О.М. Плейотропные эффекты витамина D [Текст] / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. –№2(12). –С.227-233.
62. Древаль, А.В. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) [Текст] / А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков // Русский медицинский журнал. 2017. -№1. -С. 53–56.
63. Дударева, Н. Уровень витамина D в сыворотке пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от генотипа [Текст] / Н. Дударева, Е. Аксенова, Т. Рыбина, Е. Дашкевич, Н. Даниленко // Наука и инновации. 2016. -№1(155). –С. 70-72.
64. Ерохина, М.В. Белки множественной лекарственной устойчивости соматических клеток легкого и особенности их экспрессии при фиброзно-кавернозном туберкулёзе [Текст] / М.В. Ерохина, Л.Н. Лепеха, А.Э. Эргешов, Е.Ю. Рыбалкина, С.С. Садовникова, К.А. Сычевская // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№9(94). –С.53-8.
65. Ершова, Е.С. Эпидемиологическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулёза в Ханты-Мансийском автономном округе [Текст] / Е.С. Ершова, М.В. Павлова, А.В. Владимиров, Е.А. Ревякин // Туберкулез и болезни лёгких. 2018. –№4(96). –С. 5-11.
66. Жукова, Е.М. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью M. Tuberculosis [Текст] / Е.М.Жукова, Т.А. Колпакова, Е.П. Мышкова, Т.А. Рейхруд // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. - №10(94). -С. 62-7.
67. Захарова, И.Н. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных [Текст] / И.Н. Захарова // Качественная клиническая практика. 2017. –№4. –С. 58-67.
68. Захарова, И.Н. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве [Текст] / И.Н. Захарова // Педиатрическая фармакология. 2015. –№12(5). –С. 528–531.

69. Захарова, И.Н. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации [Текст] / И.Н. Захарова // Практическая медицина. 2017. – №106(5). – С. 22-28.
70. Захарова, И.Н. Эффективность коррекции гиповитаминоза D у детей старшей возрастной группы, проживающих в Москве [Текст] / И.Н. Захарова // Медицинский совет. 2017. – №9. – С. 137-142.
71. Иванова, Д.А. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулёзных препаратов при нежелательных реакциях [Текст] / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни лёгких. 2018. -№2(96). – С.47-54.
72. Иноятова, Н.А. Распространенность дефицита витамина D в Республике Таджикистан [Текст] / Н.А. Иноятова, А.Д. Исаков // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2017. -№4(199). –С.80-86.
73. Каронова, Т.Л. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D [Текст] / Т.Л. Каронова, И.А. Шмони́на, Н.А. Тотолян // Артериальная гипертензия. 2015. –№21(2). –С. 121-129.
74. Климов, Л.Я. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы [Текст] / Л.Я. Климов, П. Плудовский, И.Н. Захарова // ConsiliumMedicum. Педиатрия. 2017. –№3. –С. 10-17.
75. Климов, Л.Я. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) [Текст] / Л.Я. Климов // Медицинский совет. 2017. –№19. –С. 214-220.
76. Климова, О.Ю. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности [Текст] / О.Ю. Климова, Н.Г. Бердникова, Р.Е. Казаков // Consiliummedicum. 2017. –№9(19). –С. 114-121.

77. Коденцова, В.М. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации [Текст] / В.М. Коденцова // Профилактическая медицина. 2018. – №21. – С. 32-37.
78. Кондратьева, Е.И. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов Московского региона [Текст] / Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, Г.В. Шмарина, В.С. Никонова, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман // Вопросы детской диетологии. 2017. -№4. -С. 21–27.
79. 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 // журнал ВОЗ, 2016. -№1. –С. 16-17.
80. Краснов, В.А. Туберкулёз: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом [Текст] / В.А. Краснов, О.В. Ревякина, П.Н. Филимонов, Д.В. Степанов // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№10(94). – С. 5-11.
81. Кузнецова, И.В. Лечебные и профилактические эффекты витамина D при гинекологических заболеваниях, связанных с избыточной пролиферацией [Текст] / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. 2018. –№4. –С. 138-143.
82. Купаев, В.И. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы [Текст] / В.И. Купаев, М.С. Нурдина, Л.В. Лимарева // Пульмонология. 2017. –№5(27). –С. 624-628.
83. Лашкова, Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему [Текст] / Ю.С. Лашкова // Pediatric pharmacology. 2015. –№12(1). –С. 46-51.
84. Лаушкина, Ж.А. Диагностическая значимость теста GeneXpertMT-RIF во фтизиатрической практике [Текст] / Ж.А. Лаушкина, В.А. Краснов, А.Г. Чередниченко // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№10(94). –С. 37-39.

85. Лучникова, Т.А. Витамин D как маркер ухудшения течения бронхиальной астмы во время беременности [Текст]/ Т.А. Лучникова, О.Б. Приходько // Российский аллергологический журнал. 2018. – №S1-2(15). – С. 53-54.
86. Майлян, Э.А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Медицинский вестник юга России. 2017. – №8(1). – С. 12-20.
87. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период [Текст] / С.В. Мальцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. – №62(2). – С. 99-103.
88. Мальцев, С.В. Рахит у детей: причины, диагностика, лечение [Текст] / С.В. Мальцев // Практическая медицина. 2017. – №5(106). – С. 44-48.
89. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей из группы медико-социального риска [Текст] / С.В. Мальцев, А.М. Закирова // Практическая медицина. 2017. – №5(106). – С. 36-40.
90. Мальцева, Л.И. Клинико-генетические параллели обеспеченности витамином D и доброкачественных заболеваний молочных желез [Текст] / Л.И. Мальцева, Ю.В. Гарифуллова, О.А. Кравцова // Акушерство и гинекология. 2018. – №1. – С. 91-95.
91. Малявская, С.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ [Текст] / С.И. Малявская // Практическая медицина. 2017. – №5(106). – С. 41-44.
92. Малявская, С.И. Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте [Текст] / С.И. Малявская, А.В. Лебедев // Альманах клинической медицины. 2015. – №42. – С. 38-45.
93. Малявская, С.И. Низкий уровень витамина D и метаболические нарушения у подростков [Текст]/ С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова. Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным

- участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. -М.: ОО «Российская ассоциация эндокринологов», 2017. – С. 426.
94. Малявская, С.И., Уровень витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска [Текст] /С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев, Е.В. Голышева, В.Г. Кармян//Экология человека. 2018.-№1. -С.60-64.
95. 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 // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№11(94). –С.17-20.
96. Махмудова, П.У. Эффективность лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких в Республике Таджикистан [Текст] / П.У. Махмудова, К.А. Закирова // Вестник Авиценны. 2018. -№2-3. – С. 235-239.
97. Мельниченко, Г.А. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода [Текст] / Г.А. Мельниченко, Э.Н. Мамедбеков, З.Ш. Кадымова, И.М. Ахундова, Х.С. Бадалова, И.К. Мамедова // Current Pediatrics, 2021. -№420. – С. 338-342.
98. Можокина, Г.Н. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулёзом [Текст] / Г.Н. Можокина, А.В. Казаков, Н.А. Елистратова, С.А. Попов // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. -№4(96). –С.6-12.
99. Морозова, Т.И. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Т.И. Морозова, Щ.Р. Отпущенникова, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. - №2. –С.29-35.
100. Мухин, Н.А. Уровень морфогенетического белка - фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат



- препаратами при хронической болезни почек [Текст]/ Н.А. Мухин, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, И.А. Добросмыслов, Л.Ю. Милованова // Терапевтический архив. 2016. –№4(88). – С.41-45.
101. Наумов, А.В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? [Текст] / А.В. Наумов // Трудный пациент. 2018. – №16( 3). – С. 20-27.
102. Оразов, М.Р. Витамин D3 (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников [Текст] / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина // Трудный пациент. 2018. –№4(16). – С. 34-39.
103. Оразов, М.Р. Концентрация витамина D у женщин с тазовой болью, обусловленной овариальным эндометриозом [Текст]/ М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017. – №4. – С. 57-61.
104. Павловская, Е.В. Микронутриентный статус у детей с ожирением [Текст] / Е.В. Павловская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. – №4. – С. 152.
105. Панасенко Л.М. Молочные продукты в питании детей с недостаточной обеспеченностью витамином D [Текст] / Л.М. Панасенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. – №4(62). – С. 113-118.
106. Панова, Л.В. Персонифицированное лечение туберкулёза лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков [Текст] / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, О.В. Ловачева, С.С. Садовникова, Е.А. Виечелли, А.Ю. Хитева // Туберкулез и болезни лёгких. 2018. –№2(96). – С.55-63.
107. Перхин, Д.В. Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения туберкулёза и лекарственно-устойчивого туберкулёза [Текст] / Д.В. Перхин, О.М. Миронюк, Е.И. Никишова, Н.И. Низовцева, В.П. Панасик, Е.Н.

- Смиленский, И.В. Тарасов, Г.А. Баланцев, П.И. Елисеев, А.И. Гайда, А.И. Ламова // журнал ВОЗ, 2016. – №1. - С. 53-54.
108. Пигарова, Е.А. Неклассические эффекты витамина D [Текст] / Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина // Остеопороз и остеопатии. 2017. - №20(3). - С. 90-101.
109. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [Текст] / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова, Т.Л. Каронова, А.В. Ильин, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов // Проблемы Эндокринологии. 2016. -№62(4). -С. 60-84.
110. Платицына, Н.Г. Роль дефицита витамина D в развитии сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии [Текст] / Н.Г. Платицына // Научный форум: Сибирь. 2016. –№2(2). – С. 30-31.
111. Платицына, Н.Г. Дефицит витамина D как фактор риска хронических неспецифических заболеваний [Текст] / Н.Г. Платицына, Т.В. Болотнова // Успехи геронтологии. 2017. –№6(30). – С. 873-879.
112. Равильоне, М.Л. Ликвидация туберкулёза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации [Текст] / М.Л. Равильоне, А.А. Коробицын // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. – №11(94). –С.7-15.
113. Самойлова, А.Г. Влияние экспресс-детекции резистентности *M.tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А.Г. Самойлова, М.В. Буракова, И.А. Васильева, В.В. Ленская, Э.В. Ваниев // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. – №9(94). –С.18-23.
114. Сироджиддинова, У.Ю. Факторы риска, влияющие на туберкулёзный процесс у детей из очагов инфекции [Текст] / У.Ю. Сироджиддинова,

- К.И. Пиров, О.И. Бобоходжаев, А.С. Раджабзода, А.А. Нематов// Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2017. -№8. -С.101-103.
- 115.Сироджидинова, У.Ю. Анализ ситуации по туберкулёзу в Республике Таджикистан [Текст] / У.Ю. Сироджидинова, О.И. Бобоходжаев, З.Ш. Дустматова, Ф.О. Мирзоева, К.И. Пиров // Туберкулёз и болезни лёгких. 2015. -№2. -С. 39-40.
- 116.Скрягина, Е.М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь [Текст] / Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, В.В. Солодовникова, М.И. Дюсьмикеева, С.Б. Сеткина, Д.М. Журкин // Туберкулез и болезни лёгких. 2018. -№8(96). –С.5-14.
- 117.Скрягина, Е.М. Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения туберкулёза и лекарственно-устойчивого туберкулёза [Текст] / Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, Д.А. Ветушко //журнал ВОЗ. 2016. - №1. -С. 70-71.
- 118.Стерликов, С.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. в Российской Федерации и в мире [Текст] / С.А. Стерликов, В.В. Тестов, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. -№1. –С.22-7.
- 119.Сукало, А.В. Обеспеченность витамином D детского населения г.Минска и Минской области [Текст]/ А.В. Сукало // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. – №63(4). – С. 150.
- 120.Султанова, Н.Г. Иммунокорректирующий эффект витамина D у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н.Г.Султанова, Л. И. Аллахвердиева, А.О. Джафарова // Медицинские новости. 2018. – №11(290). – С. 54-56.
- 121.Суплотова, Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности

- витамина D в различных географических регионах страны [Текст] / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. 2021. -№2(67). -С.84-92.
122. Суховская, О.А. Поглощительная и ферментативная активность фагоцитирующих клеток при хроническом обструктивном бронхите [Текст] / Суховская, О.А., Походзей И.В., Александрова Н.И., Булычев А.Г., Леонтьева Е.А.. Пульмонология. 1997. -№4. –С.55-58.
123. Тогтогонова, А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулёзные препараты второго ряда у больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А.А. Тогтогонова // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. - №10(95). – С.63-68.
124. Тогтогонова, А.А. Причины отрывов от лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Тогтогонова // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№12(94). –С. 38-42.
125. Тюзиков, И.А. Витамин D и гормональный канцерогенез при раке предстательной железы [Текст] / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, М.И. Жиленко // Эффективная фармакотерапия. 2017. – № 32. – С. 34-41.
126. 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 // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. –№12(95). –С. 39-43.
127. Фомина, Д.С. Бронхиальная астма и дефицит витамина D [Текст] / Д.С. Фомина, Т.Н. Маркова, В.В. Садовская // Клиническая медицина. 2018. –№7(96). – С. 590-596.
128. Фролова, Д.Е. Влияние метаболитов витамина D на развитие рака молочной железы [Текст] / Д.Е.Фролова, О.А. Громова, И.Ю. Торшин,

- Н.П. Лапочкина // Исследования и практика в медицине. 2018. –№S1(5). – С. 86.
129. Черноусова, Л.Н. Активность *in vitro* лекарственного кандидата PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью [Текст] / Л.Н. Черноусова, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова, Е.Е. Ларионова, И.Ю. Андриевская, Н.А. Шекун // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. –№9(94). –С.73-9.
130. Чурилов, Л.П. Влияние витамина D на иммунитет больных активными формами туберкулеза и саркоидоза [Текст] / Л.П. Чурилов, П.К. Яблонский, А.А. Старшинова, Л.Р. Михайлова, А.В. Николаев, И.В. Беляева // Детская медицина Северо-Запада. 2018. -№7(1). -С. 39-40.
131. Яковлева, О.А. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность [Текст] / О.А. Яковлева, О.М. Николова, И.А. Дорошкевич, Н.В. Щербенюк // Боль. Суставы. Позвоночник. 2017. –№2(7). – С. 73-78.
132. Abd El Aaty, H.E. Assessment of Serum Vitamin D in Patients with Bronchial Asthma [Text] / H.E. Abd El Aaty // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015. -№1(64). - pp. 1–5.
133. Adachi, K. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas [Text] / K. Adachi, K. Takahashi, K. Nakamura // Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2016. –№8(32). – pp. 646-649.
134. Aggarwal, R. Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency [Text] / R. Aggarwal, T. Akhthar, S.K. Jain // Journal Midlife Health. 2016. –№2(7). – pp.56-60.

135. Ahmad, N. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis[Text] / N. Ahmad // Lancet. 2018. –№392. -pp. 821–834.
136. Almassinokiani, F. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial [Text] / F. Almassinokiani, S. Khodaverdi, M. Solaymani-Dodaran // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2016. – Vol. 22. – pp. 4960-4966.
137. Asemi, Z. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome [Text] / Z. Asemi // Clinical Nutrition. 2015. - №4(34). -pp.586–592.
138. Aung, K.J.M. Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients[Text] / K.J.M. Aung // International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. 2014. - №18(10). - pp. 1180-1187.
139. Belyaeva, I.V. Cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis [Text] / I.V. Belyaeva, L.P. Churilov, L.R. Mikhailova, A.V. Nicolaev, A.A. Starshinova, Yu.S. Zinchenko, P.K. Yablonskiy // Russian Biomedical Research. 2017. – №2(2). – pp. 10-18.
140. Belyaeva, I.V. Autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin D insufficiency [Text] / I.V. Belyaeva, L.P. Churilov, L.R. Mikhailova, A.V. Nicolaev, A.A. Starshinova, P.K. Yablonskiy // Russian Biomedical Research. 2019. - №1(4). – pp. 9-19.
141. Belyaeva, I.V. Cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis [Text] / I.V. Belyaeva, L.P. Churilov, L.R. Mikhailova, A.V. Nicolaev, A.A. Starshinova, Yu.S. Zinchenko, P.K. Yablonskiy // Russian Biomedical Research. 2017. – №2(2). – pp. 10-18.

142. Berridge, M.J. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease [Text] / M. Berridge // *Journal Philosophy Researcher*. 2016. – №371(1700). - pii: 20150434.
143. Bikle, D. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? [Text] / D. Bikle // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017. -№173. - pp. 105–116.
144. 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. - №16. - pp. 307-312.
145. Borisov, S.E. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR – and XDR-TB: a multicentre study [Text] / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enverem // *European Respiratory Journal*. 2017. – Vol.49. - pii:1700387.
146. Calton, E.K. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation [Text] / E.K. Calton, K.N. Keane, M.J. Soares // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015. –№4(18). – pp. 367-373.
147. Caminero, J.A., Piubello A., Scardigli A. Proposal for a standardized treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases [Text] / J.A. Caminero, A. Piubello, A. Scardigli // *European Respiratory Journal*. 2017. –№1(50). - pii: 1700648.
148. Cashman, K.D. Tackling inadequate vitamin D intakes within the population: fortification of dairy products with vitamin D may not be enough [Text] / K.D. Cashman, M. Kiely // *Endocrine*. 2016. –№1(51). – pp.38-46.
149. Censani, M. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity [Text] / M. Censani // *Global Pediatric Health*. 2018. – № 5. – pp. 1-6.

150. Cermisoni, G.C. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research [Text] / G.C. Cermisoni, A. Alteri, L. Corti // International Journal of Molecular Sciences. 2018. – № 8(19). – pp. 21-29.
151. Chee Cyntia, B.E. The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-east Asia eligible? [Text] / B.E. Chee Cyntia, KhinMar Kyi-Win, Sng Li-H. // European Respiratory Journal. 2017. – №2(50). – pii: 1700753.
152. Christakos, S. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects [Text] / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf, L. Verlinden, G. Carmeliet // Physiology Review. 2016. - №96(1). - pp. 365-408.
153. Chu, J. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Chu, I. Gallos, A. Tobias // Human Reproduction (Oxford, England). 2018. – №1(33). – pp. 65-80.
154. Cirule, A. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis [Text] / A. Cirule, V. Riekstina, G. Skenders, L. Kuksa // World Health Organization Journal. 2016. №1. -pp. 87-88.
155. Codecasa, I.R. Mark Access Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy [Text] / I.R. Codecasa, M. Toumi, A. D'Ausilio, A. Aiello, F. Damele, R. Termini, A. Uglietti, R. Hettle, G. Graziano, S.J. De Lorenzo // Health policy. 2017. –Vol.48. –pp.48-51.
156. Cozzolino, M. Treatment Failure of Active Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease: Predictive Factors [Text] / M. Cozzolino, A. Covic, B. Martinez-Placencia, K. Xynos // American Journal Nephrology. 2015. – №3(42). – pp.228-236.
157. Dalcolmo, M. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil [Text] / M. Dalcolmo // European Respiratory Journal. 2017. - №49 -pii: 1602445.
158. Dara, M. TB in Central Asia [Text] / M. Dara // WHO Regional office for Europe.- Journal Panorama: Public Health. 2016. –№2(1). – pp. 10-14.



159. Davaasambuu, G. Vitamin D, respiratory infections, and chronic disease: Review of meta-analyses and randomized clinical trials [Text] / G. Davaasambuu, E. Davaasambuu, N. Erdenebileg, S. Surenmaa // *Journal of Internal Medicine*. 2022. -№2(291). -pp. 141-164.
160. Diacon, A.H. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance [Text] / A.H. Diacon // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012. -№56(6). - pp. 3271–3276.
161. Diacon, A.H. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline [Text] / A.H. Diacon // *New England Journal Medicine*. 2014. -№371(8). - pp. 723-32.
162. Ehsani, S. 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 Public Health WHO*. 2016. -№1. – pp. 34-39.
163. Fanari, Z. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration? [Text] / Z. Fanari, S. Hammami, M.B. Hammami // *Journal Saudi Heart Association*. 2015. –№4(27). – pp.264-271.
164. Gandhi, N.R. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa [Text] / N.R. Gandhi, D. Weissman, P. Moodley, M. Ramathai, I. Elson, B.N. Kreiswirth // *Journal Infection Diseases*. 2013. - №207(1). –pp.9-17.
165. Ganguly, A. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function [Text] / A. Ganguly, J.A. Tamblyn, S. Finn-Sell // *Journal Endocrinology*. 2018. -№236(2) - pp. R93-R103.
166. Gler, M.T. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis [Text] / M.T. Gler // *New England Journal Medicine*. 2012. - №366(23). - pp. 2151-60.

167. Grammatiki, M. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? [Text] / M. Grammatiki, E. Rapti, S. Karras, R.A. Ajjan, K. Kotsa // Review Endocrinology Metabolism Disorder. 2017. -№3. – pp. 211-23.
168. Guglielmetti, L. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries [Text] / L. Guglielmetti, C. Hewison, Z. Avaliani, J. Hughes, N. Kiria, N. Lomtadze, N. Ndjeka, S. Setkina, A. Shabangu // International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. 2017. – №21. – pp.167-174.
169. Guglielmetti, L. French MDR-TB Management Group. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Text] / L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. Le Du, M. Lachatre // European Respiratory Journal. 2017. -№49(3). - pp. 123-29.
170. Han B. Sexual Dimorphism for the Association between Vitamin D and Insulin Resistance in Chinese People [Text] / B. Han // International Journal of Endocrinology. 2018. – №20. – pp. 1-6.
171. Harten-Gerritsen, A.S. Vitamin D Inflammation and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies [Text] / A.S. Harten-Gerritsen // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2015. –№12(24). – pp. 1820-1828.
172. Herrmann, M. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes [Text] / M. Herrmann, D.R. Sullivan, A.S. Veillard // Diabetes Care. 2015. – №38. – pp.521-528.
173. Hewison, C. Six-month response to Delamanid treatment in MDR TB patients [Text] / Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z. // Emergency Infection Diseases. 2017. –№10(23). – pp. 1746-8.
174. Jackson, J.L. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-

- dwellingsadults [Text] / J.L. Jackson // Journal of clinical & translational endocrinology. 2016. -№5. - pp.21-25.
- 175.Jaruvongvanich, V. Vitamin D and histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[Text] / V. Jaruvongvanich // Digestive and Liver Disease. 2017. -№6(49). - pp. 618–622.
- 176.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. Barselona, Spain. 2014.–№11(18) .– pp. 56–57.
- 177.Ke, L. Vitamin D status and hypertension: a review[Text] / L. Ke , R.S. Mason , M. Kariuki // Integrated Blood Press Control. 2015. – №8. – pp.13-35.
- 178.Konstantinidis, I. Vitamin D3 deficiency and its association with nasal polyposis in patients with cystic fibrosis and patients with chronic rhinosinusitis [Text] / I. Konstantinidis, M. Fotoulaki, I. Iakovou // American Journal Rhinology and Allergy. 2017. -№31(6). - pp. 395–400.
- 179.Konstantinopoulou, S. Vitamin D and the lung [Text] / S. Konstantinopoulou // Paediatric Respiratory Reviews. 2017. - №24. - pp. 39–43.
- 180.Kuaban, C. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon [Text] / C. Kuaban // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2015. -№19(5). - pp. 517-524.
- 181.Lee, M. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / M. Lee, J. Lee, M.W. Carrol// New England Journal Medicine. 2012. -№367(16). – pp.1508-18.
- 182.Lee, S.M. Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg? [Text] / S.M. Lee // Clinical Nutrition. 2017. -№1(36). - pp. 191–197.

183. Makarevich, A.E. Effects of vitamin D3 in obstructive lung diseases (review) [Text] / A.E. Makarevich // Практикуючий лікар. 2017. – №1(6). – pp. 21-31.
184. Mitnick, C.D. RESIST-TB (Research Excellence to stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative). Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda [Text] / C.D. Mitnick, C.A. Rodriguez, M.I. Hatton // PloS One. 2016. – №11(5) - pii: e0155968.
185. Miyashita, M. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis [Text] / M. Miyashita, K. Koga, G. Izumi // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016. – №6(101). – pp. 2371-2379.
186. Mohammadi, S.M. The effects of vitamin D supplementation on adiponectin level and insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blinded controlled trial [Text] / S.M. Mohammadi [et al.] // Diabetes & metabolism journal. 2016. – №8. – pp. 2849-54.
187. Moschonis, G. Vitamin D insufficiency is associated with insulin resistance independently of obesity in primary schoolchildren. The healthy growth study [Text] / G. Moschonis // Pediatric Diabetes. 2018. – №5(19). – pp. 866-873.
188. Muscogiuri, G. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D [Text] / G. Muscogiuri, B. Altieri, C. De Angelis // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2017. – №3(18). – pp. 273-283.
189. Muscogiuri, G. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art [Text] / G. Muscogiuri, B. Altieri, C. Annweiler // Archives of Toxicology. 2017. – №1(91). – pp. 97-107.
190. Nakashima, A. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease [Text] / A. Nakashima, K. Yokoyama, T. Yokoo, M. Urashima // World Journal Diabetes. 2016. – №5(7). – pp. 89-100.

191. Nunn, A.J. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis [Text] / A.J. Nunn // *New England Journal Medicine*. 2019. -№380. - pp. 1201-1213.
192. Nusrath Unissa, A., Hassan S., Indira Kumari V. Insights into RpoB clinical mutant in mediating rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / A. Nusrath Unissa, S. Hassan, V. Indira Kumari // *Journal Molecularly Graphic Model*. 2016. – №23. – pp.20-32.
193. Pasquali, M. Calcitriol/calcifediol ratio: An indicator of vitamin D hydroxylation efficiency? [Text] / M. Pasquali , L. Tartaglione , S. Rotondi , M.L. Muci et al. // *BBA Clinicien*. 2015. – №3. – pp.251-256.
194. Pelczyńska, M. Hypovitaminosis D and adipose tissue - cause and effect relationships in obesity [Text] / M. Pelczyńska, T. Grzelak, M. Walczak, K. Czyżewska // *Annual Agricultural Enviromental Medicine*. 2016. –№3(23). – pp.403-409.
195. Pereira-Santos, M. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Pereira-Santos // *Obesity Reviews*. 2015. –№4(16). – pp. 341-349.
196. Plesner, J.L. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents [Text] / J.L. Plesner // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018. –№1(31). – pp. 53-61.
197. Pludowski, P. Vitamin D supplementation guidelines [Text] / P. Pludowski // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018. – №175. – pp. 125-135.
198. Piubello, A.H.S. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses [Text] / A.H.S. Piubello, M.B. Souleymane, I. Boukary, S. Morou, M. Daouda // *International Journal Tuberculoses and Lung Diseases*. 2014. -№18(10). - pp. 1188–94.
199. Protsiuk, T.L. The course of bronchial asthma associated with metabolic syndrome in children with different phenotypes depending on vitamin D level

- [Text] / T.L.Protsiuk, Ye.V. Herasymova, L.O. Protsiuk, N.M. Surkova // Патологія. 2018. – №1(42). – pp. 68-72.
- 200.Pym, A.S. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis [Text] / A.S.Pym, A.H. Diacon, S.-J. Tang // European Respiratory Journal. 2016. –№2(47). – pp.564-74.
- 201.Rajabzoda, A. Implementation of active Drug Safety Monitoring (aDSM) for monitoring adverse events in DR-TB treatment with bedaquiline in the Republic of Tajikistan [Text] / A. Rajabzoda, P. Mahmudova, A. Soliev, S. Ziyoyeva, O. Bobokhojaev // International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. 2017. - №21(11). –pp. 688-13.
- 202.Ruggiero, B. Vitamin D metabolism and regulation in pediatric MSCs [Text] / B.Ruggiero, B.L. Padwa, K.M. Christoph, S. Zhou, J. Glowacki // Journal Steroid Biochemical Molecularly Biology. 2015. - №15. - pii: S0960-0760(15)30085-6.
- 203.Rusconi, R.E. Vitamin D insufficiency in obese children and relation with lipid profile [Text] / R.E. Rusconi // International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2015. – №2(66). – pp. 132-134.
- 204.Saggese, G. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement [Text] / G. Saggese, F. Vierucci, A.M. Boot // European Journal Pediatric. 2015. –№5(174). – pp.565-576.
- 205.Samaha, H.M. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma [Text] / H.M. Samaha // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015. -№4(64). - pp. 779–783.
- 206.Schiller, A. Prognostic significance of 25-hydroxivitamin D entirely explained by a higher comorbidity burden: experience from a South-Eastern European Dialysis Cohort [Text] / A. Schiller, M. Apetrii, M. Onofriescu // Hemodialysis International. 2015. –№2(19). – pp.249-255.

207. Siroka, A. Association between spending on social protection and tuberculosis burden: a global analysis [Text] / A. Siroka, N. Ponce, K. Lonroth // *Lancet Infectious Diseases*. 2016. - №16. - pp. 473-479.
208. Skripconoka, V. Delamanid improves outcomes and reduced mortality in multidrug-resistant tuberculosis [Text] / V. Skripconoka, M. Danilovits, L. Pehme // *European Respiratory Journal*. 2016. - №6(41). - pp. 1393-1400.
209. Tang, S. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China [Text] / S. Tang, L. Yao, X. Hao, X. Zhang // *European Respiratory Journal*. 2015. - №45(1). - pp. 161-70.
210. Trebucq, A. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence [Text] / A. Trebucq // *Journal Clinical Medicine*. 2020. - №9(1). - pp. 55.
211. Tibeti, S. The challenge of the new tuberculosis drugs [Text] / S. Tibeti, R. Buchanan, J.A. Caminero, R. Centis, M.A. Arbx // *Presse Medicines*. 2017. - №2. - pp. 41-51.
212. Trummer, C. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review [Text] / C. Trummer, S. Pilz, V. Schwetz // *Endocrine Connections*. 2018. - №3. - pp. R95-R113.
213. Van der Werf, M.J. Eligibility for shorter treatment of multi-drug resistant tuberculosis in the European Union [Text] / M.J. Van der Werf, V. Hollo, C. Kodmon // *European Respiratory Journal*. 2017. - №3(49). - pii: 1601992.
214. Von Groote-Bidlingmaier, F. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial [Text] / F. Von Groote-Bidlingmaier // *Lancet Respiratory Medicine*. 2019 - №7(3). - pp. 249-259.
215. Wang, X. Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis [Text] / X.

- Wang // International Journal Clinical Experimental Medicine. 2015. -№8. - pp.17221-34.
216. Wall, C.R. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy<sup>1,2</sup> [Text] / C.R. Wall // The American Journal of Clinical Nutrition. 2016. –№2(103). – pp. 382-388.
217. Wang, Y. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study [Text] / Wang Y., Li H., Zheng M. // PloS One. 2018. - №13(4). - pii:e0195700.
218. Wierzbicka, J.M. Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes [Text] / J.M. Wierzbicka, M.A. Żmijewski, A. Piotrowska, B. Nedoszytko // Molecularly Cellularly Endocrinology. 2016. – № 437. – pp. 312–322.
219. Wintermeyer, E. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System [Text] / E. Wintermeyer, C. Ihle, S. Ehnert // Nutrients. 2016. –№6(8). – pii: E319.
220. Wirth, D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany [Text] / D. Wirth, R. Dass, R. Hettle // European Respiratory Journal. 2016. – №48. –pp.182-183.
221. Yuste, C. The effect of some medications given to CKD patients on vitamin D levels [Text] / C. Yuste, B. Quiroga, S.G. De Vinuesa // Nefrología. 2015. - № 2(35). – pp.150–156.
222. Zhao, J. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Zhao, X. Huang, B. Xu // Reproductive Biology Endocrinology. 2018. - №16(1). -pp. 13-14.



**Диссертации:**

- 223.Нуралиев, М.М. Оценка статуса питания в зависимости от биохимических маркеров и гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / дисс. ... канд. биол. наук: 03.01.04 / Нуралиев Муслихиддин Махмадрасулович. -Душанбе, 2018. -128 с.
224. Шоев, С.Х. Экстракция и идентификация биологически активных органических компонентов природного мумиё [Текст] / дисс. ... канд.хим.наук: 02.00.03. / Шоев Сухбатулло Нусратуллоевич. –Душанбе, 2019. -111 с.

## **Публикации по теме диссертации**

### **Статьи в рецензируемых журналах**

[1-А] Абдурахимов А.А. Эффективность включения препарата Холекальциферол в комплекс химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / Бобоходжаев О.И., Раджабзода А.С., Бобоходжаев Ф.О. // Научно-медицинский журнал «Симург». Типография ООО «Бебок». -2021. -№11(3). -С. 82-91. -Включён в перечень рецензируемых изданий от 26.03.2021. №3. -ISSN 2707-9562.

[2-А] Абдурахимов А.А. Новые взгляды на биологические эффекты и клиническое действие витамина D / Бобоходжаев О.И. // Журнал «Вестник АМН Таджикистана». -Душанбе. - 2021, -№12. -С.126-132. -№197 в перечне рецензируемых изданий. ISSN 2221-7355.

[3-А] Абдурахимов А.А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам // Журнал «Здравоохранение Таджикистана». -Душанбе. - 2022, -№1(352). -С.11-17. - №884 в перечне рецензируемых изданий. ISSN 0514-2415.

[4-А] Абдурахимов А.А. Оценка эффективности при индивидуальном режиме лечения больных с ШЛУ-ТБ с включением в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол // Научно-медицинский журнал «Симург». Типография ООО «Бебок». -2022. -№1. -С. 42-46. -Включён в перечень рецензируемых изданий от 26.03.2021. №3. -ISSN 2707-9562.

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

[5-А] Абдурахимов А.А. Алгоритми дарёфт, ташхис, табобат ва бистарикунонии беморони сирояти нави коронавирус COVID-19/сил / Сангинов А.Б. // Дар маводҳои конференсия: «Сирояти коронавирус дар Чумхурии Тоҷикистон». –Душанбе, 2020. – С. 12.

[6-А] Абдурахимов А.А. Лечение и реабилитация больных после COVID-19, осложненного пневмофиброзом / Сангинов А.Б. // В материалах конференции: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан». - 2020. – С. 12-13.

[7-А] Абдурахимов А.А. Ситуация по туберкулёзу в Республике Таджикистан в до-в-пост-ковидные периоды / Бобоходжаев Ф.О. // Тезисы Международного симпозиума «Проблемы инфекционной патологии». – Душанбе, 27 мая 2022 года.

[8-А] Абдурахимов А.А. Практические рекомендации по применению способа лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол / Бобоходжаев О.И., Бобоходжаев Ф.О. // 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. -Т.2. -С.35-37.

[9-А] Абдурахимов А.А. Иммунокорригирующая эффективность глутоксима в лечении диссеминированного туберкулеза легких / Бобоходжаев О.И., Русских О.Е. // 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. -Т.2. -С.37-38.

### **Патент**

[1-А] Абдурахимов А.А. Способ лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза путём включения в комплекс химиотерапии препарата Холекальциферол / О.И. Бобоходжаев, Ф.О. Бобоходжаев // Патент на изобретение. –Душанбе. -2022. -02/02/2022. -№ТJ 1299.