

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ**

Диссертационный совет К.14.09.405

На правах рукописи

**УДК: 616.24 - 002.5-036.87-085-084.3.**

**Сидоренко Ольга Альбертовна**

**РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЁЗА В ПЕРИОД  
ВНЕДРЕНИЯ СТРАТЕГИИ ДОТС**

14.01.16 – фтизиатрия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Бишкек - 2011**

Работа выполнена на кафедре фтизиатрии Алматинского Государственного института усовершенствования врачей

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
Жангиреев Амангельды Абдрахманович

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
Чубаков Тулеген Чубакович

кандидат медицинских наук, доцент  
Маматов Кубаныч Раймжанович

**Ведущая (оппонирующая) организация:** Ташкентская медицинская академия  
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Республика  
Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2).

Защита диссертации состоится: «16» декабря 2011 года в 11 часов на заседании диссертационного совета К.14.09.405 при Национальном центре фтизиатрии МЗ Кыргызской Республики по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90<sup>а</sup>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра фтизиатрии при МЗ Кыргызской Республики по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90<sup>а</sup>.

Автореферат разослан «09» ноября 2011 г.

**Ученый секретарь диссертационного  
совета, к.м.н.**

**Сытина Л.И.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

Проблема туберкулёза в настоящее время приобрела особую медицинскую, социальную и экономическую значимость. В Республике Казахстан (РК) Указом президента от 18 мая 1998 года «О первоочередных мерах по охране здоровья граждан Республики Казахстан» борьба с туберкулёзом поставлена в ранг задач общегосударственной значимости и является одним из важных приоритетных направлений по охране здоровья населения. Во всех странах мира, в том числе и в Республике Казахстан, отмечается рост заболеваемости туберкулёзом. Также отмечается рост резистентности возбудителя туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам и увеличивается число больных с рецидивами туберкулёзного процесса [Богородская, Е.М., 2009; Алексеева, Г.И., Савилов, Е.Д., Мальцева, М.В., 2010; Богородская, Е.М., Стерликов, С.А., 2010; Маркелов, Ю.М., Нарвская, О.В., 2010.; Авдентова, В.Б., Белиловский, Е.М., Борисов, С.Е., 2011; Пунга, В.В., Русакова, Л.И., Якимова, 2011.; Сақыбаева, С.А., Рашитов, М.Р., Таджиханов, Т.И. и др., 2011. WHO/HTM/TB/ 2010.3].

Причины развития повторного туберкулёзного процесса, его характер, исходы и профилактика являются предметом повышенного внимания фтизиатрической науки и практического здравоохранения, так как реактивация туберкулёза в настоящее время является одной из причин роста числа больных с туберкулёзом лёгких. Зачастую повторные процессы проявляются разнообразием клинического течения и характеризуются трудностью в их диагностике, что способствует увеличению больных с деструктивными формами туберкулёза и повышению инвалидизации, а время их возникновения после курса проведенного лечения варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет [Махамбетова, Г.К., 2010.; Плиева, С.Л., Сельцовский, П.П., 2010.; Мухамеджанова, Д.М.; 2011.; Полякова, Н.А., Патлах, И.В., Фольц, И.В., 2011; Ракишева, А.С., Исмаилов, Ш.Ш., Хауадамова, Г.Т., 2011; Рогожина, Н.А., Ивановичева, Н.С., Лямина, Е.Л., Максимова, 2011].

В последние годы в РК проблема рецидивов туберкулёза приобрела первостепенное значение, так как, оказывая влияние на эпидемиологическую ситуацию, способствовала росту заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулёза. Так, в 80-х годах 20 века в РК отношение больных с впервые выявленным туберкулёзом к больным с рецидивами составляло 6:1 [Недлиная И.Н., 1988], а в 2010 году – 3:1, что указывает на рост числа больных с рецидивами туберкулёза. За 11 прошедших лет (с 1999 года по 2010 год) частота рецидивов туберкулёза лёгких выросла на 16,6% (с 27,8% до 44,4% соответственно), а заболеваемость снизилась с 141,0 случая на 100 000 населения (1999 год) до 105,4 (2010 год). Также выросла доля пациентов, туберкулёзный процесс у которых был вызван резистентными и мультирезистентными штаммами микобактерий туберкулёза (МБТ), как среди впервые выявленных больных, так и среди больных с рецидивами. При этом

известно, что повторный туберкулёзный процесс, вызванный резистентными к противотуберкулёзным препаратам МТБ трудно поддается лечению, эффективность которого недостаточно изучена.

Лечение рецидивов туберкулёза является менее эффективным мероприятием, чем впервые выявленного заболевания. Так, согласно отчетно-статистическим данным за 2010 год среди больных с рецидивом туберкулёза полностью излечилось 49,9% пациентов, тогда как среди больных с впервые выявленным туберкулёзом, данный показатель составлял 70,8%.

Рецидивы туберкулёза являются маркером эффективности проведенного противотуберкулёзного лечения. В настоящее время в РК в качестве основного метода лечения больных туберкулёзом используется краткосрочная контролируемая химиотерапия (ККХТ), результаты эффективности которой недостаточно изучены. Вместе с тем, в странах постсоветского пространства и, в частности, в РК отсутствуют научно-обоснованные убедительные данные об эффективности ККХТ, как основного метода лечения.

Следует отметить, что после внедрения стратегии непосредственного контролируемого лечения ТБ короткими курсами химиотерапии (DOTS, DOTC) в РК не проводилось сравнительных исследований по эпидемиологии рецидивов ТБ. При этом данные о причинах возникновения, клинико-рентгенологических проявлениях, характере бактериовыделения, частоте лекарственной устойчивости МБТ и об эффективности лечения рецидивов по стандартным протоколам DOTS недостаточно изучены.

**Связь темы диссертации с научными программами и с основными научно-исследовательскими работами.** Диссертационная работа является инициативной научно-исследовательской работой.

**Цель исследования** – анализ эпидемиологических и клинических факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулёза в период внедрения стратегии DOTS в РК.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить и сопоставить показатели частоты возникновения рецидивов туберкулёза с показателями заболеваемости в различных регионах РК в период внедрения стратегии DOTS (с 2001 по 2008 год).
2. Изучить роль рецидивов туберкулёза в формировании контингента больных легочным туберкулёзом и бактериовыделителей.
3. Изучить клинико-рентгенологические проявления рецидивов туберкулёза, течение и исходы рецидивов для выявления факторов, способствующих их возникновению.
4. Исследовать характер бактериовыделения и частоту лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза к отдельным препаратам первого ряда и их комбинациям у больных с рецидивами.

#### **Научная новизна полученных результатов**

Впервые в современных условиях РК исследована взаимосвязь частоты возникновения рецидивов туберкулёза с показателями заболеваемости туберкулёзом за период внедрения стратегии DOTS (с 2001 года по 2008 год). Установлено, что в регионах с более высокой заболеваемостью туберкулёзом

показатели частоты возникновения рецидивов достоверно выше, чем в регионах с низкой заболеваемостью. Впервые изучена роль рецидивов, в формировании контингента ежегодно выявляемых больных легочным туберкулезом и бактериовыделителей.

Впервые установлено, что в период внедрения стратегии DOTS рецидивы туберкулеза возникают в более ранние сроки после окончания лечения с развитием лекарственно-устойчивого туберкулеза и сохранением деструктивных изменений.

Впервые в современных условиях РК установлены значения различных факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза лёгких с учетом характера клинико-рентгенологических проявлений, течения и исходов рецидивов туберкулеза.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Проведенные исследования по изучению сроков возникновения рецидивов туберкулеза выявили необходимость изменения тактики лечения больных с впервые выявленным туберкулезом и позволили обосновать обязательные стандарты для перевода больного из активной группы диспансерного наблюдения в неактивную группу учета.

Результаты проведенного многоцентрового исследования по определению лекарственной устойчивости культур микобактерий, выделенных от больных с реактивацией процесса, в рамках единой стандартной панели, позволили обосновать необходимость изменения режимов терапии по II категории DOTS.

Разработанный комплекс рекомендаций по лечению и профилактике рецидивов туберкулеза лёгких у впервые выявленных больных с учетом факторов, способствующих их возникновению, внедрен в практику областных противотуберкулезных диспансеров Западно-Казахстанской, Мангистауской, Акмолинской и Жамбылской областей, городских диспансеров Алматы, Уральска, Актау, Кокшетау, Тараза, что повысит эффективность проводимых профилактических и лечебных мероприятий туберкулеза у впервые выявленных пациентов.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Частота возникновения рецидивов туберкулеза имеет прямую корреляционную зависимость от заболеваемости, так в регионах РК с высокой заболеваемостью туберкулезом частота рецидивов достоверно выше, чем в регионах с низкой заболеваемостью. Рецидивы туберкулеза увеличивают количество бактериовыделителей.
2. В период внедрения стратегии DOTS рецидивы возникают в более ранние сроки после завершения лечения с развитием лекарственно-устойчивого туберкулеза и сохранением деструктивных изменений.
3. Основными факторами риска возникновения рецидива туберкулеза у больных, пролеченных по протоколам DOTS, является низкий уровень дохода, нерегулярное лечение на предшествующем этапе, наличие распада легочной ткани к моменту окончания лечения, пребывание в местах лишения свободы, алкоголизм и наркомания.

### **Личный вклад соискателя**

При выполнении исследований автором самостоятельно проведены сбор, анализ и систематизация литературных данных, изучение и анализ отчетно-статистических данных. Автор самостоятельно проводил сбор клинических данных по диагностике и лечению туберкулёза у больных с рецидивами, также проводил описание рентгенограмм и томограмм, осуществлял сбор результатов исследования мокроты, статистическую обработку цифровых данных, их анализ и обобщение. Все результаты, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные положения работы доложены и обсуждены на международном семинаре «Современные принципы лечения и мониторинг мультирезистентного туберкулёза» (Алматы, 2001); международной конференции молодых ученых Центральной Азии и Казахстана (Алматы, 2002); научно-практической конференции с международным участием «Проблемы и перспективы дополнительного профессионального образования в сфере здравоохранения» (Алматы, 2003); конференции «Новые диагностические и образовательные технологии во фтизиатрии и пульмонологии» (Алматы, 2003); I конгрессе фтизиатров Казахстана (Алматы, 2004); научно-практической конференции врачей-фтизиатров Акмолинской области (Кокшетау, 2005); научно-практической конференции врачей-фтизиатров Жамбылской области (г. Тараз, 2004); 36-й всемирной конференции по болезням лёгких (Париж, 2005); международной конференции «Глобальный контроль за туберкулёзом в странах Центральной Азии» (Алматы, 2007); 2-м республиканском съезде врачей-лаборантов (Алматы, 2006); международной научно-практической конференции «Унифицированное обеспечение качества и модернизация клинической и лабораторной диагностики» (Алматы, 2008); VI съезде фтизиатров Республики Казахстан с международным участием (Алматы, 2010); проблемной комиссии НЦПТ МЗ РК (Алматы, 2010); на заседании кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева (Бишкек, 2011).

### **Полнота отражения результатов диссертации в публикациях**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, 2-х глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, который содержит 192 наименования.

Диссертация изложена на 126 страницах текста, выполненного на компьютере шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 24 таблицами и 31 рисунком.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В первой главе «Современный взгляд на рецидивы туберкулёза лёгких»** представлен обзор литературных данных о влиянии рецидивов

туберкулёза лёгких на эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу в период внедрения в РК стратегии DOTS, а также об основных причинах их развития.

Таким образом, несмотря на многообразие литературных данных, целый ряд вопросов, касающихся эффективности лечения рецидивов туберкулёза, изучен недостаточно, а изучение факторов влияющих на возникновение рецидивов туберкулёза, и разработка на их основе новых эффективных методов профилактики является актуальной задачей, требующей научно-обоснованных решений.

**Во второй главе «Материал и методы исследования»** представлена характеристика объектов исследования, приведено описание методов исследования.

Исследование включало два этапа:

- Изучение эпидемиологии рецидивов туберкулёза.
- Изучение клинико-рентгенологических проявлений рецидивов, сроков и факторов риска их возникновения, лекарственной чувствительности выделенных от больных культур микобактерий туберкулёза (МТ) и эффективности терапии.

Исследование проводилось в четырёх регионах РК с различной эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу: западном, восточном, центральном и южном. Учитывая, что в крупных городах организация выявления и диагностики туберкулёза находятся на более высоком уровне, чем в сельской местности, в исследование были включены 5 городов РК: Уральск, Актау, Кокшетау, Семей и Тараз.

Материалом для эпидемиологического исследования явились данные о 2352 случаях рецидивов туберкулёза, выявленных в указанных городах в период с 2001 по 2008 год. Собирались данные об абсолютном числе рецидивов туберкулёза и случаев туберкулёза лёгких с отрицательным мазком мокроты, взятых на учёт, из числа ранее успешно пролеченных больных; об абсолютном числе новых случаев лёгочного туберкулёза с положительным и отрицательным мазком мокроты, взятых на учёт; сведения о среднегодовой численности населения. Также были собраны данные о зарегистрированных больных туберкулёзом (форма ТБ 07), амбулаторных и медицинских карт больных (форма ТБ 01) и сведения о численности населения. Собранные цифровые данные заносились в разработанную карту, которая заполнялась ежегодно для каждого из включённых в исследование городов.

При анализе полученной информации высчитывались интенсивные показатели частоты возникновения рецидивов, которые сопоставлялись с показателями заболеваемости туберкулёзом в указанных городах в те же годы. Также вычисляли коэффициенты линейной корреляции.

Материалом второй, клинической части исследования служили данные, собранные о 280 больных с рецидивами туберкулёза. Все пациенты, вошедшие в исследование были разделены на две группы. Первую группу составили 187 больных, у которых рецидивы туберкулёза были диагностированы в 2001 году. Все они были пролечены от туберкулёза до внедрения в РК стратегии DOTS, по протоколам, ранее принятым в республике, и сняты с диспансерного учёта.

Вторую группу составили 93 больных, у которых рецидивы туберкулёза диагностированы в период с 2003 по 2005 год. Все они были ранее пролечены по протоколам DOTS с исходами «вылечен» или «лечение завершено».

У всех пациентов учитывались клинические и рентгенологические проявления рецидивов, сроки их возникновения, соотношение различных факторов риска, возрастно-половой состав больных, лекарственная чувствительность выделенных от больных культур МБТ и эффективность химиотерапии.

Сроки возникновения рецидивов в группе больных, пролеченных ранее по протоколам DOTS, определялись по количеству полных месяцев или лет, прошедших с момента регистрации исхода ранее проведенного лечения: «вылечен» или «лечение завершено». В группе больных, пролеченных до внедрения протоколов DOTS, сроки возникновения рецидивов исчислялись не с момента перевода больных в неактивную группу диспансерного наблюдения, а по количеству полных лет, прошедших со времени фактического прекращения приёма препаратов без включения дополнительного периода наблюдения в активных группах.

Распространённость лекарственной устойчивости МБТ у больных с рецидивами определялась по фактическому проценту устойчивых культур в общем числе больных с положительными результатами культурального исследования. Анализировалась также частота устойчивости к отдельным противотуберкулёзным препаратам первого ряда и их комбинациям.

Полученные нами цифровые данные были обработаны общепринятыми статистическими методами при помощи персонального компьютера на базе прикладных статистических программ SPSS 12.0 for Windows.

Для сравнения статистической значимости между изучаемыми показателями вычисляли  $t$  – критерий Стьюдента. Изменения считались статистически значимыми (достоверными) при  $p < 0,05$ .

**Третья глава «Эпидемиология рецидивов туберкулёза в различных регионах Республики Казахстан»** посвящена изучению распространённости и частоте возникновения рецидивов туберкулёза.

Данные о распространённости рецидивов туберкулёза в популяции и о частоте их возникновения имеют важное практическое значение, так как они, отражая эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу, позволяют оценить их динамику, а также эффективность существующих подходов к лечению туберкулёза, его качество и организацию. Наиболее объективно, распространённость рецидивов туберкулёза характеризует показатель частоты возникновения рецидивов, рассчитанный на 100 000 населения. Располагая данными об абсолютном числе ежегодно возникающих случаев рецидивов туберкулёза и среднегодовой численности населения в изучаемых регионах, была рассчитана частота рецидивов в каждом из них за период с 2001 по 2008 год (Таблица 1).

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что наиболее высокие значения частоты возникновения рецидивов за указанный период были выявлены в городах Западного (Уральск, Актау) и Восточного регионов

(Семей), характеризующихся неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу. Пределы колебаний показателей в Уральске составили 26,5 - 57,4, в Актау - 19,5 - 39,1, в Семее - 23,1 - 38,8 случаев на 100 000 населения.

Таблица 3.1 - Частота возникновения рецидивов туберкулёза в различных городах РК в период с 2001-2008 гг. (на 100 тыс. населения)

Годы	Частота рецидивов в исследуемых городах (M±m)				
	Уральск	Актау	Кокшетау	Семей	Тараз
2001	37,7±0,7	39,1±0,8	24,4±0,9	28,3±0,6	15,5±0,6
2002	57,4 ±0,7	32,0±0,8	18,3±0,9	23,1±0,6	15,8±0,6
2003	40,7±0,7	27,9±0,8	10,5±0,9	29,6±0,6	12,3±0,5
2004	45,1±0,7	25,0±0,7	13,8±0,8	36,7±0,7	10,8±0,6
2005	45,3±0,7	23,4±0,7	22,2±0,8	26,4±0,6	14,9±0,6
2006	26,5±0,7	19,5±0,7	21,4±0,8	26,1±0,6	10,5±0,5
2007	26,1±0,6	29,4±0,7	16,9±0,8	34,0±0,6	13,0±0,5
2008	30,8±0,6*	22,4±0,8*	26,3±0,8**	38,8±0,6*	12,1±0,5*

**Примечание:**\* -  $p < 0,001$  (относительно данных 2001 года).

\*\* -  $p > 0,1$  (относительно данных 2001 года).

Менее высокие значения были выявлены в Кокшетау (Центральный регион), пределы колебаний - 10,5 - 26,3 на 100 000 населения. В Таразе (Южный регион) частота возникновения рецидивов была наименьшей и варьировала от 10,5 до 15,8 на 100 000 населения.

Средние за 8 лет значения частоты возникновения рецидивов были также наиболее высокими в городах Уральске, Актау (Западный регион) и Семее (Восточный регион), и в 1,4 - 2,9 раза достоверно превышали соответствующие показатели городов Кокшетау и Тараза (Центральный и Южный регионы).

При этом мы исходили из того, что совокупность неблагоприятных социальных факторов может обуславливать возникновение не только новых случаев, но и рецидивов туберкулёза, в частности, за счёт реактивации эндогенной инфекции.

С другой стороны, обнаружение такой связи свидетельствует об увеличении общего пула источников инфекции в популяции, инициирующего как новые, так и повторные случаи заболевания за счёт экзогенного заражения. Это может быть результатом необъективной регистрации туберкулёза в целом, и в частности его, наиболее контагиозных случаев, т.е. больных с положительным мазком мокроты. Таким образом, наличие такой связи может свидетельствовать о неудовлетворительном качестве лечения новых случаев туберкулёза и переводе их в резерв рецидивов. В свою очередь, больные с рецидивами туберкулёза, имея положительный мазок мокроты и являясь источниками массивной туберкулёзной инфекции, несомненно, могут способствовать возникновению новых случаев заболевания.

На рисунке 1 представлено соотношение медиан показателей заболеваемости туберкулёзом и частоты возникновения рецидивов туберкулёза в пяти городах РК за период с 2001 по 2008 год.

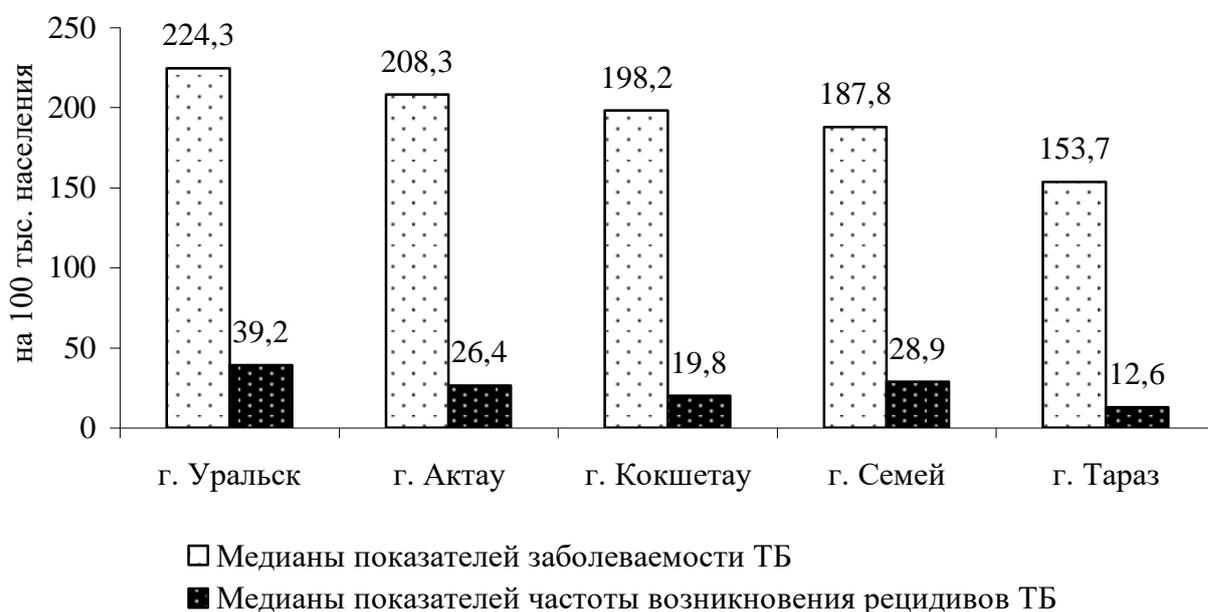


Рис. 1. Медианы заболеваемости и частоты рецидивов туберкулёза в различных городах РК в период 2001-2008 гг. (на 100 тыс. населения).

В результате проведенного исследования было установлено, что в городах с более высокой заболеваемостью туберкулёзом частота возникновения рецидивов была выше, чем в городах с более низкой заболеваемостью. Исключение в этом ряду составляет город Семей, где, несмотря на более низкую заболеваемость туберкулёзом, частота возникновения рецидивов была выше. Полученная величина коэффициента корреляции между медианами составила  $+0,85 \pm 0,3$ , что свидетельствует о наличии сильной положительной связи между изучаемыми показателями. Данная связь оказалась достоверной на 10% уровне значимости нулевой гипотезы ( $0,05 > p < 0,1$ ), что позволяет считать её доказанной с вероятностью безошибочного прогноза не меньше, чем 90%.

Продолжая исследование взаимосвязей в системе «новые случаи-рецидивы», мы сопоставили абсолютные значения числа новых случаев и рецидивов туберкулёза для всей генеральной совокупности значений (по всем городам) в динамике с 2001 по 2008 год. В результате чего была выявлена сильная положительная корреляционная связь между изучаемыми показателями ( $r = +0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные данные позволяют обоснованно утверждать, что в регионах с более высокой заболеваемостью туберкулёзом показатели частоты возникновения рецидивов достоверно выше, чем в регионах с низкой заболеваемостью.

Однако наибольшее значение коэффициента линейной корреляции было получено нами при сопоставлении абсолютного числа рецидивов, зарегистрированных в каждом конкретном году, с числом новых случаев лёгочного туберкулёза, выявленных в предыдущем году ( $r = +0,80$ , ( $p < 0,001$ )).

Последнее обстоятельство даёт основание полагать, что на протяжении восьми лет наблюдения во всех исследуемых городах значительное число ежегодно регистрируемых случаев рецидивов рекрутировалось из числа новых случаев туберкулёза, выявленных в предыдущем году. Обнаруженная закономерность свидетельствует о неудовлетворительном качестве лечения определённой части новых случаев лёгочного туберкулёза, возможно связанным с дефектами в организации лечебного процесса, отсутствием должного контроля за приёмом препаратов, неудовлетворительным качеством самих препаратов, или лекарственной устойчивостью МБТ.

На следующем этапе исследования мы проанализировали динамику показателей частоты возникновения рецидивов в каждом из исследуемых городов за период с 2001 по 2008 год (Рис. 2., 3.). Как видно из рисунков, на протяжении 8 лет наблюдения, изменения частоты рецидивов туберкулёза во всех городах носили флюктуирующий характер, т.е. периоды снижения чередовались с периодами ее повышения. При этом в городах Западного региона - Уральске и Актау, несмотря на выраженные флюктуации и исходно высокие значения показателей, тренды имели нисходящий характер, указывая на отчётливую тенденцию к снижению частоты возникновения рецидивов. Аналогичная тенденция к снижению зарегистрирована и в городе Таразе (Южный регион), где колебания, однако, были менее значительными, а сами показатели - более низкими.

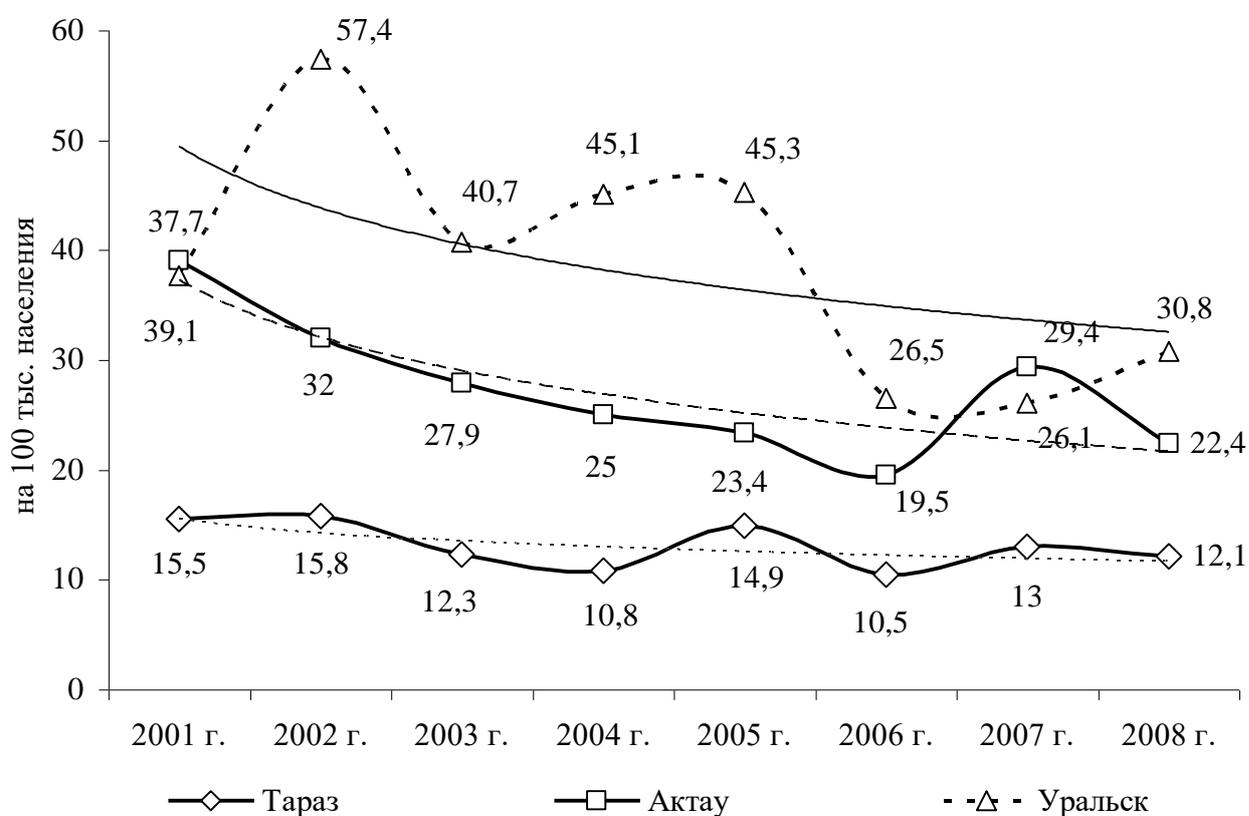


Рис. 2. Динамика частоты рецидивов туберкулёза в городах Западного (г. Уральск, г. Актау) и Южного (г. Тараз) регионов в период с 2001-2008 гг. (на 100 тыс. населения)

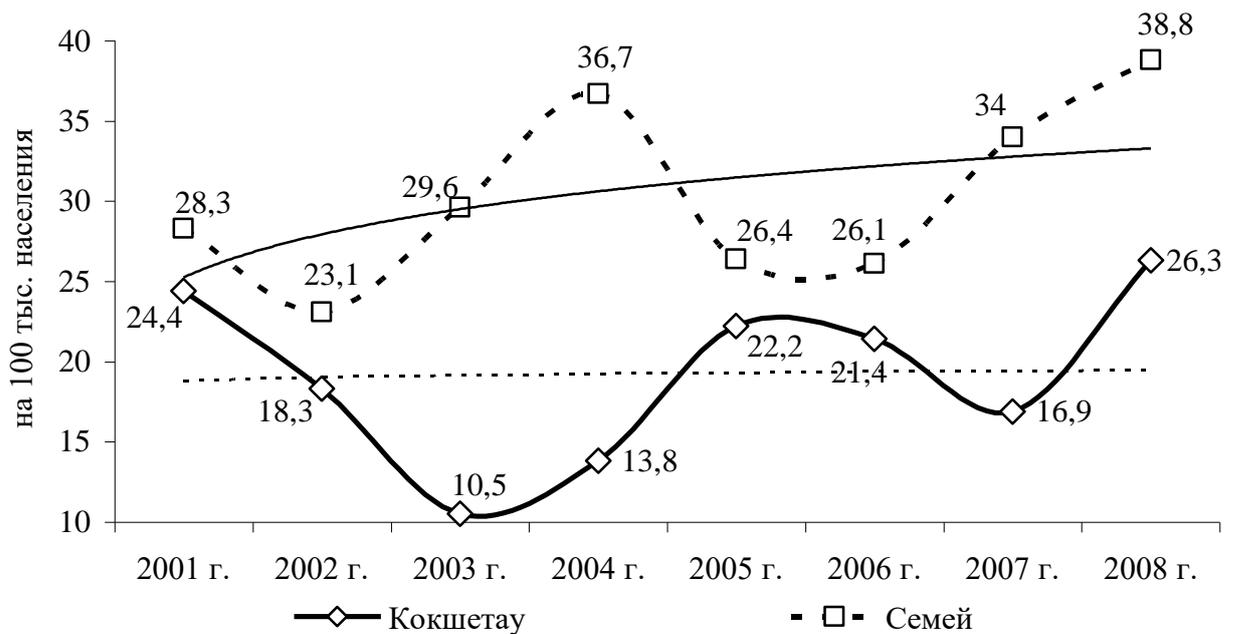


Рис. 3. Динамика частоты рецидивов туберкулёза в городах Центрального (г. Кокшетау) и Восточного (г. Семей) регионов в период с 2001-2008 гг. (на 100 тыс. населения)

При сравнительной оценке значений 2001 и 2008 годов, было установлено, что к концу 2008 года по сравнению с 2001 годом в городах Уральске, Актау и Таразе интенсивные частоты возникновения рецидивов туберкулёза достоверно ( $p < 0,001$ ) снизились на 18,3%, 42,7% и 21,9% соответственно.

Иная картина наблюдалась в городах Центрального и Восточного регионов - Кокшетау и Семее. Здесь исходно невысокие показатели после серии флюктуаций имели явную тенденцию к повышению, на что указывает восходящая направленность трендов (Рис. 3.). В городе Семее в 2008 году по сравнению с 2001 годом показатель частоты возникновения рецидивов достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличился на 37,1% (с  $28,3 \pm 0,6$  до  $38,8 \pm 0,6$  на 100 000 населения). В городе Кокшетау за тот же период соответствующий показатель возрос с  $24,4 \pm 0,9$  до  $26,3 \pm 0,8$  на 100 000 населения, прирост составил 7,8%, однако выявленные различия оказались статистически недостоверным ( $p > 0,1$ ).

Анализ динамики рецидивов показал, что в течение последнего года (с 2007 года по 2008 год) во всех городах, за исключением Актау и Тараза, наблюдалось не снижение, а достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение частоты возникновения рецидивов: в Уральске – на 18% (с  $26,1 \pm 0,6$  до  $30,8 \pm 0,6$ ), в Кокшетау – на 55,6% (с  $16,9 \pm 0,8$  до  $26,3 \pm 0,8$ ), в Семее – на 14,1% (с  $34,0 \pm 0,6$  до  $38,8 \pm 0,6$ ), что отражает неблагоприятную тенденцию в эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в указанных регионах.

Таким образом, полученные нами данные позволяют обоснованно утверждать, что в регионах с более высокой заболеваемостью туберкулёзом показатели частоты возникновения рецидивов достоверно выше, чем в регионах с низкой заболеваемостью.

С целью установления роли рецидивов в формировании контингента больных лёгочным туберкулёзом нами ежегодно собирались сведения о числе больных лёгочным туберкулёзом, взятых на учёт противотуберкулёзными диспансерами в каждом из исследованных городов. В исследование включались впервые выявленные больные лёгочным туберкулёзом с положительным и отрицательным мазком мокроты и повторные случаи лёгочного туберкулёза также с положительным (рецидивы) и отрицательным мазком мокроты. Так, удельный вес рецидивов среди больных лёгочным туберкулёзом, которые ежегодно берутся на учёт противотуберкулёзными диспансерами, на протяжении 8 лет наблюдения варьировал в широких пределах – от 4,6% (2003 год – г. Кокшетау) до 17,7% (2008 год - г. Семей) (Рис. 4.).

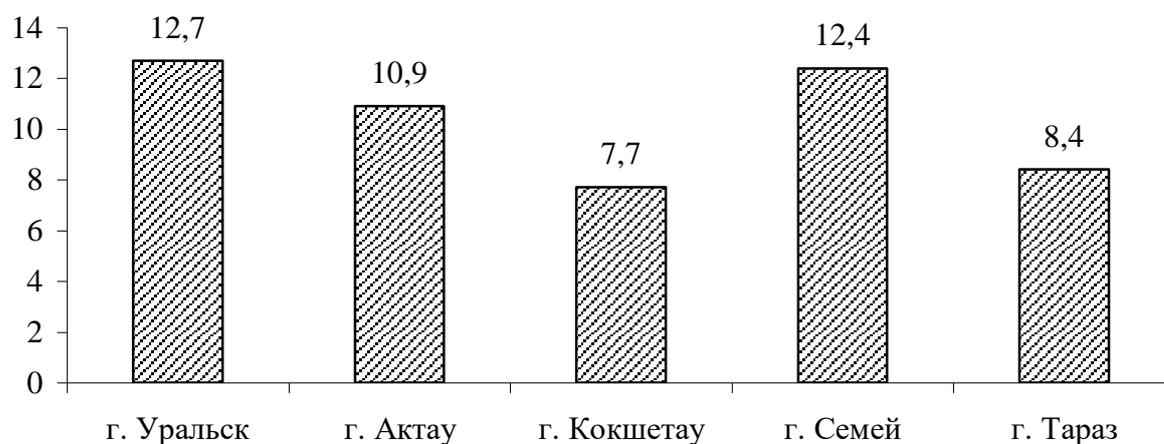


Рис. 4. Средние значения удельного веса рецидивов среди больных легочным туберкулёзом, взятых на учёт в противотуберкулёзные диспансеры РК с 2001 по 2008 год

Наиболее высокие значения зарегистрированы в городах Западного (Уральск, Актау) и Восточного регионов (Семей). Так, в Уральске пределы колебаний изучаемого показателя составили 9,7 – 17,4%, в Актау – 9,1 – 13,6%, в Семее – 9,6 – 17,7%, а средние значения соответственно –  $12,7 \pm 0,9\%$ ,  $10,9 \pm 0,5\%$  и  $12,4 \pm 1,0\%$ . Более низкие показатели регистрировались в городах Центрального (Кокшетау) и Южного (Тараз) регионов: в Кокшетау пределы их колебаний составляли 4,6 - 10,6%, в Таразе – 6,7 – 10,0%, а средние значения – соответственно –  $7,7 \pm 0,7\%$  и  $8,4 \pm 0,3\%$ . Следует отметить, что взятые в среднем за 8 лет значения показателей в каждом из городов Западного и Восточного регионов – Уральске, Актау и Семее – были статистически значимее ( $p < 0,01$ ) соответствующих показателей городов Центрального (Кокшетау) и Южного (Тараз) регионов РК. Таким образом, было выявлено, что с 2001 по 2008 год из числа ежегодно принимаемых на учёт больных лёгочным туберкулёзом, каждый 8-ой случай в Уральске и Семей, каждый 9-ый случай в Актау, каждый 12-ый случай в Таразе и каждый 13-ый случай в Кокшетау являлись рецидивами заболевания.

Для установления роли рецидивов туберкулёза в формировании контингента бактериовыделителей был проведен анализ данных абсолютного

числа бактериовыделителей и больных с рецидивами туберкулёза. Удельный вес рецидивов среди ежегодно берущихся на учёт бактериовыделителей в течение 8 лет был значительным и варьировал в пределах от 13,6% в 2002 году в Кокшетау до 51,5% в 2008 году в Семей. Средние значения за восьмилетний период составляли от 23,2±2,9% – в Кокшетау и 24,0±1,2% – в Таразе и до 35,5±2,9 в – Уральске и Семей (Таблица 2).

Таблица 2 - Удельный вес рецидивов среди больных бактериовыделителей, взятых на учёт с 2001 – 2008 гг. в городах РК (%)

Годы	Уральск	Актау	Кокшетау	Семей	Тараз
2001	29,0±2,7	29,7±3,1	16,6±2,7	31,0±2,8	25,1±3,1
2002	35,6±2,5	22,1±2,8	13,6±2,6	26,1±2,7	20,4±2,5
2003	34,9±2,5	22,5±2,9	14,9±3,7	30,5±2,7	21,9±2,8
2004	36,2±2,9	19,7±2,7	20,4±4,2	30,0±2,7	18,6±2,8
2005	38,1±2,9	20,7±2,8	28,7±4,3	35,9±3,2	28,0±3,4
2006	31,9±3,4	25,9±3,7	26,3±4,1	38,8±3,4	23,5±3,5
2007	34,7±3,6	34,1±3,6	28,6±4,9	40,1±3,0	28,2±3,6
2008	43,5±3,8	32,4±4,6	36,9±4,7	51,5±3,3	26,3±3,5

Таким образом, на протяжении 8 лет наблюдения в каждом из городов изменения показателей удельного веса рецидивов в контингенте взятых на учёт бактериовыделителей имели флюктуирующий характер - периоды повышения и снижения показателей чередовались. Однако направленность динамики во всех случаях имела восходящий характер, указывая на чётко выраженную тенденцию к увеличению удельного веса больных с рецидивами туберкулёза в контингенте бактериовыделителей во всех исследуемых городах.

По данным 2008 года, в сравнении с 2001 годом, увеличение показателей колебалось в пределах от 9% (г. Актау) до 122,3% (г. Кокшетау), причём, в трёх городах – Уральске, Кокшетау и Семей – оно было статистически достоверным ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

На заключительном этапе исследования мы провели интегральную оценку распространённости рецидивов туберкулёза и их роли в формировании контингента больных туберкулёзом и бактериовыделителей в различных регионах РК путем сопоставления медиан всех исследованных показателей за период с 2001 по 2008 год (Рис. 5.).

Как видно из рисунка 5, наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по рецидивам туберкулёза в период с 2001 по 2008 была зарегистрирована в городах Западного и Восточного регионов Казахстана. Все три показателя – интенсивный показатель частоты возникновения рецидивов, удельный вес рецидивов в контингенте взятых на учёт больных лёгочным туберкулёзом и контингенте бактериовыделителей были наиболее высокими в Западном и Восточном регионах РК и низкими – в Центральном и Южном регионах РК.

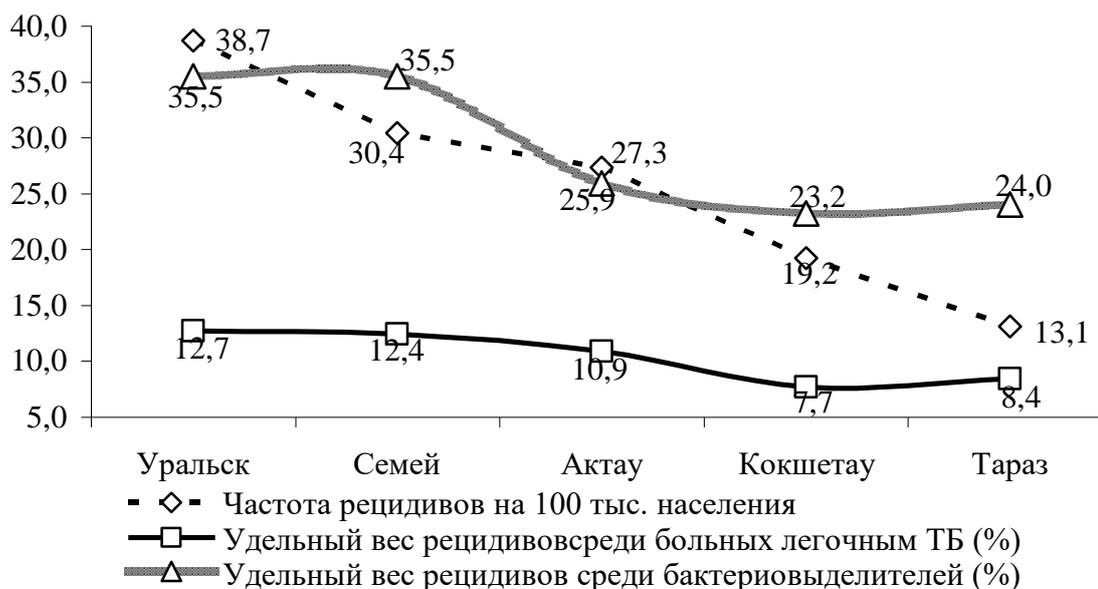


Рис. 5. Средние значения частоты возникновения рецидивов на 100 000 населения, удельного веса рецидивов (%) среди больных туберкулёзом лёгких и бактерийовыделителей, взятых на учет в период с 2001 по 2008 год

**Четвертая глава «Клинические аспекты рецидивов туберкулёза»** посвящена вопросам изучения клинических проявлений рецидивов туберкулёза среди больных рецидивы, у которых были диагностированы до и после внедрения в РК стратегии DOTS.

В результате проведенного исследования было выявлено, что среди больных (I группа), закончивших лечение до внедрения в республике протоколов DOTS, преобладали лица среднего возраста - 30-49 лет, в сумме составлявшие 50,5%. Наименьшим было число больных в возрасте 70 лет и старше (3,7%). Во второй группе (пациенты, пролеченные по протоколам DOTS) наблюдения удельный вес лиц старших возрастов – 50-59 и 60-69 лет – был достоверно ниже, чем в первой ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$ ), а процент лиц молодого возраста – 18-29 лет – наиболее высоким ( $38,7 \pm 5,0\%$ ). В обеих группах преобладали лица мужского пола, соответственно –  $70,1 \pm 3,3\%$  и  $75,0 \pm 4,5\%$  ( $p > 0,2$ ).

У 29,4% больных I группы рецидивы возникали в срок от 3 до 7 лет и ещё у 17,1% - через 7 – 10 лет после завершения лечения. Наибольшее число рецидивов (48,7%) зарегистрировано по прошествии 10 и более лет после проведенного лечения (Таблицы 3, 4).

Из таблиц 3 и 4 видно, что подавляющее большинство рецидивов больных II группы (85%) возникло в течение первых двух лет после завершения предыдущего этапа лечения, и ещё 15% - в сроки от 2 до 3 лет. Среди больных I группы, рецидивы возникали в более поздние сроки. Только 4,8% из них развивались через 2-3 года после предыдущего этапа лечения, 29,4% рецидивов возникали через 3-7 лет и ещё 65,8% – через 7 и более лет после завершения лечения.

Таблица 3 - Сроки возникновения рецидивов у пациентов 1 группы

Сроки возникновения рецидивов	Группа наблюдения № 1 (n=187)	
	абс.	P±m
менее чем через 2 года	0	-
от 2 до 3 лет	9	4,8±1,6
от 3 до 7 лет	55	29,4±3,3
от 7 до 10 лет	32	17,1±2,7
свыше 10 лет	91	48,7±3,7

Таблица 4 - Сроки возникновения рецидивов у пациентов 2 группы

Сроки возникновения рецидивов	Группа наблюдения № 2 (n=93)	
	абс.	P±m
до 6 месяцев	25	27,0±4,6
через 6-12 месяцев	24	26,0±4,5
от 1 года до 2 лет	30	32,0±4,8
от 2 до 3 лет	14	15,0±3,7
свыше 3 лет	0	-

Далее мы сравнили частоту различных факторов способствующих развитию рецидивов в двух сравниваемых группах. Всего нами было выделено 8 наиболее часто встречающихся факторов риска:

- контакт с больными туберкулёзом;
- пребывание в местах лишения свободы;
- низкий уровень материального дохода (в данную категорию были отнесены безработные и пенсионеры);
- алкоголизм и наркомания;
- беременность и роды;
- нерегулярное лечение на предшествующем этапе;
- наличие остаточных изменений после ранее перенесенного туберкулёзного процесса (для больных, пролеченных до внедрения стратегии DOTS);
- сохранение распада лёгочной ткани к моменту окончания предшествующего курса терапии (для лечившихся по протоколам DOTS).

В обеих группах ведущим фактором риска рецидивов был низкий уровень материального дохода. В первой группе также имело значение наличие больших остаточных изменений в лёгких после перенесенного ранее туберкулёзного процесса. Реже встречались алкоголизм и наркомания, пребывание в местах лишения свободы, контакт с больными туберкулёзом, роды и беременность.

Во второй группе больных достоверно чаще, чем в первой группе, встречался контакт с больными туберкулёзом и пребывание в пенитенциарных

учреждениях, где контакт с больными туберкулёзом также был весьма вероятен. Однако принципиальным отличием второй группы являлось наличие фактора нерегулярного лечения на амбулаторном этапе в период предшествовавшего курса и сохранение полостей распада в лёгких к моменту окончания лечения. Последние два фактора выявлялись в 53,8% и 60,2% случаев соответственно.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии должной организации и контроля химиотерапии в поддерживающей фазе лечения, а сохранение деструкции к моменту окончания предшествующего курса терапии является свидетельством её неэффективности и, возможно, отражает скрывающуюся за ней лекарственную устойчивость к противотуберкулёзным препаратам, что было подтверждено нашими исследованиями. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что установление исхода лечения «вылечен» или «лечение завершено» при сохранении деструктивных изменений в лёгочной ткани к моменту завершения терапии является категорически недопустимым.

Из 280 больных с рецидивами туберкулёза, находившихся под нашим наблюдением, положительные результаты культурального исследования мокроты были получены у 147. Из них 95 были в первой группе наблюдения и 52 – во второй. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) лекарственная устойчивость к противотуберкулёзным препаратам у МБТ регистрировалась во II группе больных (в  $80,8 \pm 5,5\%$  случаев), в сравнении с больными I группы ( $64,2 \pm 4,9\%$ ). Обнаруженная закономерность свидетельствует о нарастании лекарственной устойчивости к препаратам первого ряда у больных с рецидивами туберкулёза, что требует индивидуализации лечебной тактики при проведении химиотерапии таким больным.

При рецидивах, развившихся после лечения по протоколам DOTS, удельный вес монорезистентных культур (к изониазиду, стрептомицину), напротив, был сравнительно невысоким – 11,5%, а удельный вес больных, выделяющих поли- и мультирезистентные штаммы МБТ, увеличивался до 69%.

При сравнительном анализе частоты отдельных вариантов резистентности среди больных, пролеченных по протоколам DOTS, установлено достоверное нарастание удельного веса больных с резистентностью культур одновременно к изониазиду и стрептомицину (с  $7,4 \pm 2,7\%$  до  $19,2 \pm 5,5\%$ ;  $0,05 > p < 0,1$ ), а также к комбинации изониазида, рифампицина и стрептомицина (с  $4,2 \pm 2,0$  до  $15,4 \pm 5\%$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные нами данные представляют значительный интерес, прежде всего, в эпидемиологическом плане.

Очевидно, что зарегистрированная лекарственная устойчивость больных I группы не является результатом некачественного лечения ранее диагностированного туберкулёзного процесса, а отражает экзогенное суперинфицирование de novo резистентными штаммами. Напротив, у больных второй группы, учитывая достоверно более ранние сроки возникновения рецидивов и сохранение в большинстве случаев к окончанию предшествующего курса терапии деструктивных изменений в лёгких, наличие резистентности могло быть связано, как с нарушением режима

предшествующего курса химиотерапии, так и, возможно, с качеством применяемых противотуберкулёзных препаратов.

Среди больных с рецидивами, пролеченными до введения в РК лечения ТБ по протоколам DOTS, в 57,3% случаев пациенты выписывались с исходом «вылечен», «неблагоприятный исход» наблюдался у каждого пятого больного – 19,8%. Больные с исходом «умер» составили 13,9%. Исходы «переведен» и «нарушение режима» встречались соответственно в 3,7% и 5,3% случаев.

У больных второй группы с рецидивами, возникшими после лечения по протоколам DOTS, учитывая достоверно более ранние сроки возникновения рецидивов и сохранение, в большинстве случаев, к окончанию предшествующего курса терапии, деструктивных изменений в лёгких, преобладающим (50,5%) являлся исход «вылечен», значение которого было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у пациентов первой группы. Напротив «неблагоприятный исход» в данной группе встречался в 1,7 раза чаще, чем в первой группе (32,8%) ( $p < 0,01$ ). Больные с исходом «умер» составляли 9,7%, что в 1,5 раза меньше, чем в I группе ( $p < 0,05$ ). Исход «переведен» составлял 4,3%. Исход «нарушение режима» встречался чаще почти в 1,5 раза, чем в I группе (5,3%) ( $p < 0,001$ ).

Среди больных первой группы наблюдений преобладающей причиной смерти являлась казеозная пневмония, наблюдающаяся более чем в половине случаев – 53,8% ( $p < 0,001$ ) что чаще почти в 2,5 раза, чем во II группе. В 26,9 % случаев отмечалось сочетание гигантских полостей распада и лёгочного кровотечения ( $p < 0,01$ ). У 11,5 и 7,7% случаев соответственно наблюдались лёгочно-сердечная недостаточность и милиарный туберкулёз ( $p < 0,05$ ).

У больных с рецидивами, возникшими после лечения по протоколам DOTS (вторая группа наблюдений), преобладающей (44,4%,  $p < 0,001$ ) причиной смерти было сочетание гигантских полостей распада и лёгочного кровотечения, что чаще почти в 1,6 раза, чем в I группе. В 22,2% случаев наблюдалась казеозная пневмония ( $p < 0,05$ ). Милиарный туберкулёз, туберкулёзный менингит и лёгочное кровотечение встречались с одинаковой частотой – 11,1% ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах преобладающими причинами смерти явились казеозная пневмония и сочетание гигантских полостей распада и лёгочного кровотечения ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, полученные данные имеют и важное практическое значение, и свидетельствуют о том, что в условиях установленного у больных с рецидивами туберкулёза уровня лекарственной резистентности к препаратам первого ряда, назначение им стандартного лечения в режиме II категории DOTS является нецелесообразным. Результаты проведенных исследований убедительно доказывают необходимость обязательного проведения всем больным с рецидивами туберкулёза культурального исследования мокроты до начала терапии с определением антибиотикорезистентности у выделенных штаммов МБТ.

## **ВЫВОДЫ**

1. Частота рецидивов туберкулёза прямо пропорциональна заболеваемости. В регионах с более высокой заболеваемостью туберкулёзом показатели частоты возникновения рецидивов достоверно выше, чем в регионах с низкой заболеваемостью.
2. Рецидивы туберкулёза оказывают существенное влияние на эпидемиологическую ситуацию, ежегодно увеличивая общее количество больных на 4,6-17,7% и количество бактериовыделителей до 51,5%.
3. Рецидивы туберкулёза в период внедрения стратегии DOTS возникают в более ранние сроки (у 53% в первый год после лечения) и в молодом возрасте (в 38,7% случаев в возрасте 18-29 лет). Главными причинами, способствующими развитию рецидивов, являются: низкий уровень материального дохода, неэффективное, нерегулярное лечение, наличие контакта с больными туберкулёзом и пребывание в местах лишения свободы, алкоголизм, наркомания.
4. У больных с рецидивами туберкулёза лёгких бактериовыделение культуральным методом обнаружено в 52,5 % случаев и в 70,0% выявлена устойчивость к ПТП первого ряда. Среди больных, пролеченных по стратегии DOTS, достоверно чаще выделялись поли- и мультирезистентные штаммы микобактерий (по 42,9% соответственно).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В рамках единой стандартной панели целесообразно проведение многоцентровых исследований по определению лекарственной устойчивости культур, выделенных от больных со всеми повторными случаями ТБ для решения вопроса о целесообразности использования стандартных режимов химиотерапии по II категории DOTS у данной категории больных.
2. Необходима не только работа по формированию приверженности к лечению среди больных, но и создание реальных организационных условий для полноценного проведения поддерживающей фазы, как при впервые выявленном туберкулёзе, так и при рецидивах. Проведение контролируемого лечения в условиях специализированных санаториев, закрытых учреждениях для принудительного лечения для уклоняющихся от лечения больных.
3. Установленные факторы возникновения рецидивов позволяют рекомендовать создание новых стандартов для перевода больного из активной группы диспансерного наблюдения в неактивную группу учёта, а также необходим пересмотр целесообразности продолжения использования стандартного лечения по II категории DOTS у больных с рецидивами ТБ.
4. Перед определением исхода лечения, как у впервые выявленных больных, так и у больных с рецидивами, необходимо введение в число обязательных стандартов бактериоскопического и культурального исследований индуцированной мокроты и промывных вод бронхов. В период ожидания результатов культурального исследования необходимо наблюдать больных в

активной группе диспансерного учета.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сидоренко, О.А. Результаты поддерживающего курса краткосрочной химиотерапии впервые выявленных больных туберкулёзом [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко и др. // Современные принципы лечения и мониторинг мультирезистентного туберкулёза: сб. науч. тр. Межд. сем. – Алматы, 2001. – С. 79–85.
2. Сидоренко, О.А. Характеристика туберкулёзного процесса и бактериовыделения у впервые выявленных больных в период внедрения DOTS стратегии [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко. и др. // Вопросы морфологии и клиники: сб. науч. тр., посвященный 70-летию КГМУ. – Алматы, 2001. – С. 365–371.
3. Сидоренко, О.А. Характер устойчивости микобактерий туберкулёза у впервые выявленных больных и лиц с рецидивом заболевания [Текст] / О.А. Сидоренко, Т.Я. Ильина, Э.Ж. Абжаркенова и др. // Актуальные вопросы фтизиатрии: сб. науч. тр. молодых учёных. – Алматы, 2002. – С. 135–139.
4. Сидоренко, О.А. Результаты внедрения расширенной программы ВОЗ по выявлению и лечению больных туберкулёзом органов дыхания [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко и др. // Проблемы туберкулёза. – Москва, 2002. – № 6. – С. 15–18.
5. Сидоренко, О.А. Эффективность лечения туберкулёза органов дыхания при резистентности БК к химиопрепаратам [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев О.А. Сидоренко и др. // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2002. – № 1 (1). – С. 59–61.
6. Сидоренко, О.А. Влияние рецидивов на эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу и формирование контингента больных [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко и др. // Новые диагностические и образовательные технологии во фтизиатрии и пульмонологии: материалы Межд. конф. – Алматы, 2003. – С. 22–23.
7. Сидоренко, О.А. Распространенность рецидивов и некоторые их особенности при туберкулёзе органов дыхания без бактериовыделения [Текст] / О.А. Сидоренко // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2003. – №1 (3). – С. 97–100.
8. Сидоренко, О.А. Резистентность микобактерий туберкулёза у впервые выявленных больных и лиц с рецидивом заболевания [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – Москва, 2003. – № 5. – С. 19–21.

9. Сидоренко, О.А. Абациллярные рецидивы туберкулёза органов дыхания [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – Москва, 2004. – № 2. – С. 33–35.
10. Сидоренко, О.А. Распространенность рецидивов туберкулёза органов дыхания при напряженной эпидемиологической ситуации [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко и др.// Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – Москва, 2005. – № 7. – С. 15–17.
11. Сидоренко, О.А. Диагностика абациллярных рецидивов туберкулёза лёгких [Текст] / О.А. Сидоренко // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2007. – № 2 (12). – С. 44–46.
12. Сидоренко, О.А. Особенности бактериовыделения и чувствительности МБТ к химиопрепаратам у больных с рецидивами туберкулёза лёгких [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко и др.// Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – Москва. – 2008. – № 5. – С. 20–22.
13. Сидоренко, О.А. Эффективность лечения больных с рецидивами туберкулёза и факторы, на неё влияющие [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко, // Туберкулёз и болезни лёгких. – Москва, 2009. – № 12. – С. 38–42.
14. Сидоренко, О.А. Мультирезистентность МБТ к химиопрепаратам и её влияние на результаты лечения рецидивов туберкулёза [Текст] / О.А. Сидоренко // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2010. – № 2 (17). – С. 20–23.
15. Сидоренко, О.А. Рецидивы туберкулёза лёгких и факторы, способствующие их возникновению [Текст] / О.А. Сидоренко // Интернет журнал. НАК КР. – Бишкек, 2011. – № 1. – [www.nakkr.rg](http://www.nakkr.rg).
16. Сидоренко, О.А. Характеристика бактериовыделения и чувствительности МБТ к химиопрепаратам у больных с рецидивами туберкулёза лёгких [Текст] / О.А. Сидоренко // Интернет журнал. НАК КР. – Бишкек, 2011. – № 2. – [www.nakkr.rg](http://www.nakkr.rg).

**«ДОТС стратегиясын киргизүү мезгилиндеги кургак учуктун кайталанасуусу» темасында Сидоренко Ольга Альбертовнанын, 14.01.16 – фтизиатрия адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

**КОРУТУНДУ**

**Ачкыч сөздөр:** өпкө кургак учугунун кайталануусу, ДОТС стратегиясы, өпкө кургак учугунун кайталануусунун кездешүү саны, кооптуулук факторлор, кургак учук микобактерияларынын (КМБ) дарыга туруктуулугу.

**Изилделүүчү объект:** ДОТС стратегиясын киргизүү мезгилине чейинки жана андан кийинки кургак учук оорусу кайталанган оорулуулар, демографиялык маалыматтар, кургак учук (КУ) менен ооруу көрсөткүчү боюнча расмий статистикалык маалыматтар, КМБ штаммдары.

**Изилдөөнүн максаты:** Казахстан Республикасындагы ДОТС стратегиясын киргизүү мезгилиндеги кургак учуктун кайталанасуусуна ыңгайлык түзгөн эпидемиологиялык жана клиникалык шарттарды тактоо.

**Изилдөөнүн ыкмасы:** эпидемиологиялык жана бактериологиялык ыкмалар менен изилдөө (КМБнын дарыга туруктуулугун аныктоо), клиникалык жана статистикалык ыкмалар менен изилдөө (статистикалык SPSS 12.0 for Windows программасы).

**Изилдөөнүн жыйынтыгы:** кургак учуктун кайталануусунун кездешүү саны кургак учук менен ооруу көрсөткүчүнө түз пропорционалдуу. Кургак учуктун кайталануусу жыл сайын оорулуулардын жалпы санын 4,6 - 17,7%га жана бактерияларды бөлүп чыгаруучулардын санын 51,5%га чейин көбөйтөт. ДОТС стратегиясын киргизүү мезгилинде кургак учуктун кайталануусу өтө эрте мөөнөттөрдө (оорулуулардын 53%ында дарылануу бүткөндөн кийинки биринчи жылда) жана көбүнчө оорулуулардын жаш мезгилинде (оорунун кайталануусунун 53% 18 – 29 жаштагыларда) пайда болот.

Кургак учуктун кайталануусу менен жабыркаган оорулуулардын 70,0%да КМБнын биринчи катардагы кургак учукка каршы дарыларга (ККД) туруктуулугу аныкталган. ДОТС стратегиясы боюнча дарылангандардын арасында микобактериялардын дарылардын бир нечесине туруктуулугу жана мультитуроктуулугу туура так көбүрөөк кездешүүсү (ар бири 42,9%дан) аныкталган.

**Илимий жаңылыгы:** 2001-жылдан 2008-жылга чейинки мезгилде кургак учуктун кайталануусунун кездешүүсү менен кургак учук менен ооруу көрсөткүчүнүн байланышы биринчи жолу изилденген; оорунун кайталануусунун, жыл сайын табылуучу өпкө кургак учугу менен жабыркаган оорулуулардын жана бактерияларды бөлүп чыгаруучулардын санын түзүүдөгү мааниси изилденген; кургак учуктун кайталанасуусу, дарылануу бүткөндөн кийинки өтө эрте мөөнөттөрдө, дарыга туруктуу түрүндө, пайда боло тургандыгы аныкталган.

**Пайдалануу тармагы:** коомдук саламаттык сактоо тармагы, кургак учукка каршы кызматы.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Сидоренко Ольги Альбертовны на тему: «Рецидивы туберкулёза в период внедрения стратегии ДOTS» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

**Ключевые слова:** рецидивы туберкулёза лёгких, DOTS стратегия, частота рецидивов туберкулёза лёгких, факторы риска, лекарственная устойчивость МБТ.

**Объект исследования:** больные с рецидивами туберкулёза лёгких до и после внедрения стратегии DOTS; демографические данные; данные официальной статистической отчетности по заболеваемости ТБ; штаммы МБТ.

**Цель исследования:** анализ эпидемиологических и клинических факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулёза в период внедрения стратегии DOTS в РК.

**Методы исследования:** эпидемиологические методы, бактериологические методы исследования (определение лекарственной чувствительности МБТ), клинические методы, статистические методы (статистическая программа SPSS 12.0 for Windows).

**Результаты исследования.** Частота рецидивов туберкулёза прямо пропорциональна заболеваемости. Рецидивы туберкулёза ежегодно увеличивают общее количество больных на 4,6-17,7% и количество бактериовыделителей до 51,5%. Рецидивы туберкулёза в период внедрения стратегии DOTS возникают в более ранние сроки (у 53% в первый год после лечения) и часто в молодом возрасте (в 38,7% случаев в возрасте 18-29 лет).

У больных с рецидивами туберкулёза лёгких в 70,0% случаев выявлена устойчивость к ПТП первого ряда. Среди больных, пролеченных по стратегии DOTS, достоверно чаще выделялись поли- и мультирезистентные штаммы микобактерий (по 42,9%).

**Научная новизна.** Впервые исследована взаимосвязь частоты возникновения рецидивов туберкулёза с заболеваемостью за период с 2001 по 2008 год; изучена роль рецидивов, в формировании контингента ежегодно выявляемых больных лёгочным туберкулёзом и контингента бактериовыделителей; установлено, что рецидивы туберкулёза возникают в более ранние сроки после окончания лечения с развитием лекарственно-устойчивого туберкулёза.

**Область применения:** общественное здравоохранение, противотуберкулёзная служба.

## Summary

**for Abstract of dissertation of Sidorenko Olga Albertovna on the theme “The Relapses of Tuberculosis on the stage of DOTS strategy implementation” for conferring the academic degree of Candidate (PhD) of Medical Sciences  
Specialization 14.01.16 – Phthisiatry**

**Key words:** pulmonary tuberculosis relapses, DOTS strategy, pulmonary TB relapse frequency, risk factors, M. tuberculosis drug resistance

**Subject of this study:** patients with relapses of pulmonary tuberculosis before and after DOTS strategy implementation, demographic data, data of official statistical recording on TB incidence

**Target of study:** Analysis of epidemiological and clinical factors leading to TB relapse development during period of DOTS strategy implementation in RK.

**Methods of the study:** Epidemiological methods, bacteriological methods of investigation (MBT drug sensitivity testing), clinical methods, statistical methods (statistical programmed SPSS 12.0 for Windows)

**Results of the investigation:** frequency of TB relapses is directly proportional to TB incidence. Yearly TB relapses increase the total number of patients by 4.6% to 17.7% and number of patients with positive sputum smears by 51.5%. On the stage of DOTS strategy implementation TB relapses emerge in the earlier terms (in 53.0% during first year after treatment completed) and often in the young age (in 38.7% of cases in the age of 18 to 29 years).

Among patients with TB relapses resistance to the anti-TB drugs of the first line was revealed in 70.0%. Among patients treated under DOTS strategy regimens polyresistance and multiple drug resistance is revealed reliably more frequently: both in 42.9%.

**Scientific novelty:** Firstly interrelation between frequency of TB relapses emergence and TB incidence during period over 2001 to 2008 is investigated, and role of relapses is studied in the formation of the group of patients which yearly are detected with pulmonary tuberculosis and, also, group of patients with positive sputum smears; we determined that TB relapses emerge in the earlier terms after treatment completion with followed development of drug resistant tuberculosis.

**Field of implementation:** Public health, Anti-tuberculosis Service

### Список условных обозначений

<b>АБП</b>	–	Антибактериальные препараты
<b>ВИЧ</b>	–	Вирус иммунодефицита человека
<b>ВОЗ</b>	–	Всемирная организация здравоохранения
<b>РК</b>	–	Республика Казахстан
<b>ККХТ</b>	–	Краткосрочная контролируемая химиотерапия
<b>КУБ</b>	–	Кислотоустойчивые бактерии
<b>МБТ</b>	–	Микобактерии туберкулёза
<b>НЦПТ</b>	–	Национальный центр проблем туберкулёза
<b>ПТД</b>	–	Противотуберкулёзный диспансер
<b>ПТП</b>	–	Противотуберкулёзные препараты
<b>РПТД</b>	–	Районный противотуберкулёзный диспансер
<b>ТБ</b>	–	Туберкулёз
<b>ТЛЧ</b>	–	Тест на лекарственную чувствительность
<b>ХНЗЛ</b>	–	Хронические неспецифические заболевания лёгких
<b>DOTS</b> <b>(ДОТС)</b>	–	Непосредственно контролируемое лечение короткого курса
<b>Е</b>	–	Этамбутол
<b>Н</b>	–	Изониазид
<b>Р</b>	–	Рифампицин
<b>С</b>	–	Стрептомицин
<b>Z</b>	–	Пиразинамид