**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ**

Диссертационный совет Д.14.21.630

*На правах рукописи*

УДК 616-002.5(575.2)

**Кожомкулов Медер Джумабаевич**

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

14.01.16 – фтизиатрия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Бишкек - 2023**

Работа выполнена в Национальном центре фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

**Научный руководитель:** Доктор медицинских наук, с.н.с.

Муканбаев Касымбек Муканбаевич

**Официальные оппоненты:**

**Ведущая организация:** Национальный центр фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90 а).

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 14.21.630. при Национальном центре фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаева, 92) и в библиотеке Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44). Электронный адрес: http://www.kgma.kg

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2023 года.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** Туберкулез (ТБ), по-прежнему, является огромным бременем для глобального здравоохранения. За последние годы в мире на 300 тысяч случаев увеличилось количество случаев заражения туберкулезом, в совокупном измерении количество превысило десять миллионов человек с наибольшей концентрацией в регионах с наименее развитым экономическим и технологическим укладом развития. Напряженной остается и эпидемиологическая картина вокруг показателей мировой смертности, которая по последним подсчетам приблизилась к 500,000 (на что, в частности, повлияла пандемия коронавирусной инфекции).

ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (устойчивость, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину) повлияет на будущее глобальной борьбы с туберкулезом. По оценкам, 88% случаев МЛУ-ТБ приходится на страны со средним или высоким уровнем дохода, а 60% - на Бразилию, Китай, Индию, Российскую Федерацию и Южную Африку (Falzon D, Mirzayev F, Wares F, 2015).

В Кыргызстане эпидемиологическая ситуация, связанная с ТБ, нестабильная и сложная (WHO, 2016; Кадыров А. С., 2017; Kohli M, Schiller I, Dendukuri N et al., 2021; Huang HC, Kuo KL, Lo MH et al., 2022;). По оценкам ВОЗ, заболеваемость ТБ в Кыргызстане в 2018 году составила 116 (диапазон: 99-134) на 100 000 населения, что примерно в четыре раза выше по сравнению со средним показателем по региону и вдвое превышает средний показатель по 18 странам региона с высоким приоритетом борьбы с ТБ (WHO, 2020).

Внелегочный ТБ актуальная проблема фтизиатрии. Из-за сложности диагностики и лечения привлекает все большее внимание врачей различных специальностей. Внелегочные формы туберкулезной инфекции выглядят более грозными, чем легочные форма, из-за более высокого процента случаев выявления инфекции в запоздалой стадии (Donald, P. R. & van Helden, P. D., 2009; Wise GJ, 2009; Merchant S, Bharati A, Merchant N., 2013; WHO, 2017, 2020).

ВЛТБ понятие, объединяющее формы ТБ любой локализации, кроме легких. **Как правило, микобактерии туберкулеза развиваются и осложняют течение заболевания посредством проникновения в кровеносные пути.**

**С**татистические данные чрезвычайно варьируют, на ВЛТБ приходится в разных странах от 8 до 46% общего числа больных туберкулезом. (WHO, 2016; Gaudiano C, Tadolini M, Busato F, 2017; Zachoval R, Nencka P, Vasakova M et al., 2018; Gisso B, Hordofa M, Ormago M., 2022). Внелегочный ТБ (ВЛТБ), по оценкам ВОЗ, колеблется в пределах 20 – 25 % от числа всех больных ТБ. Заболеваемость ВЛТБ резко возрастает при широком распространении ВИЧ-инфекции среди населения и туберкулеза среди крупного рогатого скота.

Таким образом, представляется актуальным изучение современных молекулярно-генетических методов для ранней диагностики и повышения эффективности лечения внелегочного туберкулеза в нашей стране.

**Корреляция тематики диссертационной работы с тематикой научных проектов внутри страны.**

Корреляция темы диссертации проведена на основе коллаборации с научно-исследовательским проектом Национального центра фтизиатрии «Оценка чувствительности микобактерий туберкулеза в резекционном материале для повышения эффективности комплексного лечения больных с внелегочными формами» (номер государственной регистрации № 0007720).

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения внелегочного туберкулеза путем повышения эффективности диагностики с применением комбинации современных молекулярно-генетических методов исследования для определения чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

**Задачи исследования**

1. Изучить заболеваемость туберкулёзом внелегочных локализаций на территории Кыргызской Республики.
2. Изучить структуру регистрируемого внелегочного туберкулеза.
3. Изучить лекарственную чувствительность МБТ к препаратам первого и второго ряда среди случаев внелегочного туберкулеза на территории Кыргызской Республики.
4. Дать оценку чувствительности микобактерий туберкулеза в резекционном и других нереспираторных образцах у больных с внелегочными формами туберкулеза.
5. Изучить эффективность лечения больных ВЛТБ с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами.

**Научная новизна работы:**

1. Впервые проведена эпидемиологическая, комплексная клинико-лабораторная оценка внелегочного туберкулеза в Кыргызской Республике за десятилетний (2012 – 2021 гг.) временной период, где отмечается достоверное снижение уровня заболеваемости ВЛТБ. По структуре с 2018 по 2021 гг. отмечается рост КСТ, возможно связанное с улучшением выявления в результате активного внедрения инновационных методов диагностики ТБ.
2. Впервые проведена оценка теста лекарственной чувствительности МБТ больных с внелегочными формами туберкулеза, где за 2019-2021 гг. отмечается рост штаммов МБТ с сохранённой чувствительностью к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и среди профилей штаммов МБТ с ЛУ превалируют штаммы с МЛУ и ПЛУ к изониазиду.
3. Впервые установлено, что среди нереспираторных образцов (гной, резектаты, биоптаты) оперированных больных ВЛТБ по даннымтеста лекарственной чувствительности среди штаммов МБТ в большинстве случаев встречаются чувствительные к ПТП возбудители ТБ, в ⅓ случаев – МЛУ МБТ), у каждого пятого случая - ПЛУ и крайне редко – ШЛУ штаммы.
4. Впервые установлено, что применение инновационных экспресс-методов диагностики BACTEC MGIT 960, LPA MTBDRsl, Xpert/MTB-Rif способствует улучшению показателей лечения среди пациентов ВЛТБ.

**Практическая значимость полученных результатов:**

Диссертационное исследование представляет интерес и ценность для теоретической и практической фтизиатрии, обосновывая новый подход к диагностике и лечению ВЛТБ.

Практическая ценность диссертации заключается также в разработке комплексного применения инновационных экспресс-методов диагностики BACTEC MGIT 960, LPA MTBDRsl, Xpert/MTB-Rif, подхода, который может быть рекомендован к использованию в хирургических и других подразделениях общей лечебной сети и противотуберкулезных организациях КР для раннего выявления ВЛТБ и повышения эффективности их лечения.

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

1. За последние 10 лет удельный вес внелегочных форм туберкулеза уменьшился. Среди форм внелегочного ТБ почти у большинства установлен туберкулезный плеврит и костно-суставной туберкулез.
2. По результатам тестов лекарственной чувствительности МБТ больных ВЛТБ выявлен рост штаммов с сохраненной чувствительностью к ПТП, а среди профилей штаммов МБТ с ЛУ превалируют штаммы с МЛУ и ПЛУ.
3. При анализе данных результатов ТЛЧ нереспираторных образцов (гной, резектаты, биоптаты) оперированных больных ВЛТБ выявлено, что среди штаммов МБТ у преобладающего большинства встречаются чувствительные к ПТП возбудители ТБ, в ⅓ случаях встречаются МЛУ ТБ, у каждого пятого случая - ПЛУ и крайне редко – ШЛУ штаммы.
4. Анализ эффективности лечения за последние 2 года показал, что успешность лечения пациентов с ВЛТБ при сохранении лекарственной чувствительности МБТ к ПТП почти достигает целевых показателей Национальной программы (85,0%).

**Личный вклад соискателя.** Соискатель проанализировал имеющуюся мировую литературу в направлении заданной темы диссертации, выявил научно-исследовательские пробелы и наметил актуальный план работы с учетом данных пробелов (включая обоснование актуальности темы, структуру диссертации, методологию и т.д.), по итогам полученных результатов диссертант сделал ряд важных заключений с обсуждением результатов сквозь призму данных общемировой литературы.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты работы доложены на заседаниях Ученого совета Национального Центра фтизиатрии (Бишкек, 2018-2022 гг.), Научно-техническом совете в министерстве здравоохранения (Бишкек, 2020 г.), а также в министерстве образования и науки (Бишкек, 2021 г.). Работа также была апробирована на Научно-практической конференции «Туберкулез: новые вызовы и перспективы», приуроченной Всемирному дню борьбы с туберкулезом 14-15 марта 2024 г.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.**

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом Национального центра фтизиатрии: «Оценка чувствительности микобактерий туберкулеза в резекционном материале для повышения эффективности комплексного лечения больных с внелегочными формами». По материалам диссертации опубликованы 8 научных работ.

Автор участвовал в разработке Клинического руководства по внелегочному ТБ (2022 г.).

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации представлена вводной частью, 4 основными главами, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы. Объем диссертации представлен 133 страницами, 19 рисунками, 21 таблицами, список литературы состоит из 198 источников, из которых 142 зарубежных.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** диссертации представлены актуальность исследования и обоснование необходимости ее проведения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1. Современное состояние внелегочного туберкулеза (Обзор литературы).** В данной главе автор подчеркивает, что высокая распространенность внелегочного туберкулеза (ВЛТ), а также нередко поздняя его диагностика, ведущая к инвалидизации трудоспособных контингентов населения, придает проблеме не только медицинскую, но и социальную значимость.

Клиническая структура внелегочного туберкулеза у впервые выявленных больных разнообразна: туберкулезный плеврит (ТП) за период с 2012 по 2022 годы был наиболее часто диагностируемой формой среди ВЛТ (42,1% в 2012 г. и 38,2% в 2021 г.). В 2020 и 2021 г. отмечено увеличение доли костно-суставного туберкулеза (КСТ) на 20,9% и 25,1% соответственно против 11,5% в 2012 г., что возможно связано с улучшением диагностики МБТ.

«Снижение или стабилизация» ВЛТ свидетельствует о его недостаточном выявлении в связи с трудностями диагностики и особенностями патогенеза, что в большинстве случаев приводит к тяжелому течению заболевания, плохо поддающемуся лечению, что относит его к категории опасных для жизни заболеваний.

Ухудшение социально-эпидемиологических показателей по туберкулезу, неудовлетворенность в части случаев исходами хирургического лечения ВЛТ требуют тщательного научного анализа результатов операций.

Литература свидетельствует, что ВЛТ остается одной из актуальных проблем фтизиатрии в целом. Не всегда диагностируются ранние формы туберкулезного поражения органов. Поиск туберкулезной микобактерии, и тем более с наличием лекарственной устойчивости, являющейся главным признаком в распознавании ВЛТ, не всегда дает положительные результаты даже при применении комплекса различных методов исследования. Традиционные методики лучевой диагностики при туберкулезе также не позволяют достоверно судить о процессах в органах и системах внелегочной локализации.

Эффективными методами диагностики ВЛТ с наличием лекарственной резистентности (ЛР) являются применение инновационных экспресс-методов диагностики MGIT, LPA MTBDRsl, Xpert/MTB-Rif, которые способствует улучшению показателей химиотерапии среди пациентов с ВЛТ с ЛР. Применение этих инновационных экспресс-методов диагностики должно быть комплексным и ранним для повышения эффективности лечения. До настоящего времени не существует четкого алгоритма тактики ведения, диагностики и лечения больных ВЛТ, которые существенно повысят эффективность противотуберкулезной химиотерапии.

**Глава 2. Материал и методы исследования**

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



Рисунок 2.1. Методология и методы исследования

По первой задаче проведен сравнительный ретроспективный анализ отчетной документации в период с 2012 по 2021 гг. среди больных внелегочным туберкулезом (ВЛТ) на территории Кыргызской Республики (по данным государственных отчетов Национального центра фтизиатрии, формы №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и №089/у-туб «Извещение о больном туберкулезом»).

На 1 этапе в разработку включены сведения о 14607 впервые диагностированном больном ВЛТ, зарегистрированном в период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г. Идентификация пациента проводилась по уникальному номеру, присвоенному в ТБ регистре.

Была проанализирована структура клинических форм ВЛТ обследованных больных за данный десятилетний временной период. Все обследованные за 10-ти летний период пациенты ВЛТ (n=14607) были разделены на следующие клинические формы: туберкулез центральной нервной системы (ТБ ЦНС), костно-суставной туберкулез (КСТ), мочеполовой туберкулез (МПТ), туберкулезный плеврит (ТП), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ) и ТБ других органов.

В диагностике ВЛТ в качестве исследуемого материала использовались биопсийный, резекционный и другие патологические материалы (гной, моча, жидкости). Применялись бактериоскопия, тесты лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическими (Xpert/MTB-RIF, Hain-test) и фенотипическими методами (MGIT-960 и Левенштейна-Йенсена).

В анализ были включены отчетные данные по Республике за 2021 г., по формам ТБ-06 всего внелегочный туберкулез составляет 942 абсолютное число случаев.

Для решения 2 задачи для решения задачи по результат исследований на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза в резекционном материале у больных внелегочными формами туберкулеза» были использованы результаты исследований образцов (биоптаты, гной), взятых во время операции у 280 больных с подозрением на ВЛТ. Среди них были образцы больных с лимфоаденопатией и изменениями костно-суставной системы (n=205) и с подозрением на наличие урогенитального ТБ (n=75).

При получении результатов исследований были установлены диагноз туберкулез и при этом с новыми случаями ТБ были 245 человек (87,5 %), рецидивами туберкулеза – 18 (6,4 %) и как ранее леченые случаи ТБ – 17 (6,1 %).

Всем поступившим в лабораторию образцам были проведены тесты лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Для решения задачи было комплексно обследовано 9574 больных, вошедших в когорту больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью МБТ к ППР, зарегистрированных в КР за период с 2019 по 2020 годы и 454 больных, вошедших в когорту больных с туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ к ППР, зарегистрированных в городском центре борьбы с туберкулезом (ГЦБТ) г. Бишкек за период с 2018 по 2019 годы.

Для решения 3 задачи по данным ГЦБТ проведен анализ результатов лечения 454 больных, вошедших в когорту больных с туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ к ППР, зарегистрированных в ГЦБТ г. Бишкек за период с 2018 по 2019 годы.

**Статистический анализ полученных результатов.** Статистический анализ проводился методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica6.0 (StatsoftInc., США). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку среднего значения(±m) для абсолютных величин и относительные доли (p, %) для качественных величин. Различия между показателями считали статистически значимыми при р <0,05. Для выяснения статистической значимости проводили тест хи-квадрат Пирсона (*χ2*). При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий *χ²* должен рассчитываться с поправкой Йейтса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа должен использоваться точный критерий Фишера (ТТФ).

**Соблюдение этических норм.** Данное исследование проводилось с соблюдением врачебных этических норм, с согласия Комитета по Этике Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Все данные от больных деидентифицированы, результаты тестов анонимизированы и врачебная тайна сохранена.

**Глава 3. Распространенность и структура внелегочного туберкулеза.**

По отчетным данным, в КР в 2021 г. было зарегистрировано всего 942 случая ВЛТ. Заболеваемость за последние 10 лет (2012**-**2021 гг.) колебалась в пределах 32,2-14,2 случая на 100 тыс. населения. Самый высокий показатель заболеваемости ВЛТ отмечен в 2012 г. - 32,2 на 100 тыс. населения, который достоверно различался от уровня легочных форм ТБ (р <0,001,χ2, ОШ = 4,6 (2,57-8,41)). В результате активно проводимых мероприятий в стране достигнуто снижение, как данного показателя, так и легочных форм ТБ. При соотношении эпидемиологических показателей общего ТБ, ЛТБ и ВЛТ отмечается заметная тенденция к снижению показателей. Так, показатель заболеваемости туберкулеза (в общем) снизился с 101,2 в 2012 году до 53,5 на 100 тыс. населения в 2020 году. В результате влияния пандемии COVID-19 выявляемость ТБ снизилась на 32,2% (данные ОИиЭ, 2021 г.).

Таблица 3.1 - Соотношение показателей заболеваемости ЛТБ и ВЛТ на 100 тыс. населения

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Забоева-емость | Годы | | | | | | | | | |
| 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| Общий ТБ | 101,2 | 99,8 | 98,8 | 95,4 | 91,3 | 88,5 | 80,8 | 78,9 | 53,5 | 58,6 |
| Легочной ТБ | 69,3 | 70,8 | 71,3 | 67,3 | 68,6 | 64,8 | 61 | 59,4 | 41,2 | 44,4 |
| Внелегочной ТБ | 32,2 | 29,9 | 28,5 | 28,1 | 22,7 | 23,7 | 19,8 | 19,5 | 12,3 | 14,2 |
| р= | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| ОШ | 4,6 | 5,6 | 6,4 | 5,7 | 8,7 | 7,1 | 9,3 | 8,7 | 5,0 | 9,4 |
| ДИ 95% | 2,57 – 8,4 | 3,06 – 10,2 | 3,46 – 11,9 | 3,07 – 10,7 | 4,48 – 17,1 | 3,66 – 13,8 | 4,55 – 19,0 | 4,25 – 17,8 | 2,47 –  10,5 | 4,1 –  21,8 |
| *Примечание: расчет значений р-величины проводился по методу критерия* χ2 *Пирсона; ОШ – отношение шансов; ДИ 95% – доверительный интервал* | | | | | | | | | | |

Заболеваемость ВЛТ параллельно с легочным туберкулезом снижается, начиная с 2014 г.: ЛТБ – 71,3 – 53,5, ВЛТ – 28,5 – 12,3 на 100 тыс. населения (р <0,001), так заболеваемость легочного ТБ и ВЛТ были в 2020 г. 41,2 и 12,3 соответственно (р <0,001*,* χ2, ОШ =11,04 (4,51 – 27,01)). В 2021 году в КР наблюдается незначительное повышение (на 5%) показателя заболеваемости туберкулезом после резкого снижения в 2020 году во время пандемии COVID-19. Заболеваемость впервые выявленным туберкулезом в 2021 году составила 58,9, легочного туберкулеза – 44,4 и ВЛТ – 14,2 на 100 тыс. населения (табл. 3.1).

Таблица 2 – Структура клинических форм внелегочного туберкулеза за период 2012 – 2021 годы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Год | Всего  ВЛТ | ТБ ЦНС | | КСТ | | МПТ | | ТП | | ТБ ВГЛУ | | ТБ других органов | | р1  ОШ  ДИ | p2  ОШ  ДИ | p3  ОШ  ДИ | p4  ОШ  ДИ | p5  ОШ  ДИ |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 2012 | 1787 | 36 | 2,0 | 206 | 11,5 | 44 | 2,5 | 753 | 42,1 | 544 | 30,4 | 204 | 11,4 | <0,001  6,34  (4,42-9,08) | <0,001  5,16  (3,70-7,19) | <0,001  5,59  (4,70-6,64) | <0,001  3,36  (2,82-4,01) | >0,05  1,01  (0,82-1,24) |
| 2013 | 1663 | 39 | 2,3 | 170 | 10,2 | 39 | 2,3 | 706 | 42,5 | 524 | 31,5 | 185 | 11,4 | <0,001  4,74  (3,33-6,76) | <0,001  4,74  (3,33-6,76) | <0,001  6,48  (5,38-7,80) | <0,001  4,04  (3,34-4,88) | >0,05  1,09  (0,88-1,37) |
| 2014 | 1602 | 46 | 2,9 | 182 | 11,4 | 33 | 2,1 | 782 | 48,8 | 371 | 23,1 | 188 | 11,7 | <0,001  4,34  (3,11-6,04) | <0,001  6,09  (4,18-8,89) | <0,001  7,44  (6,19-8,93) | <0,001  2,35  (1,94-2,85) | >0,05  1,04  (0,84-1,29) |
| 2015 | 1676 | 32 | 1,9 | 181 | 10,8 | 48 | 2,9 | 787 | 47,0 | 426 | 25,4 | 202 | 12,1 | <0,001  6,22  (4,24-9,12) | <0,001  4,11  (2,96-5,69) | <0,001  7,31  (6,09-8,77) | <0,001  2,82  (2,33-3,40) | >0,05  1,13  (0,92-1,40) |
| 2016 | 1380 | 40 | 2,9 | 179 | 13,0 | 38 | 2,8 | 650 | 47,1 | 299 | 21,7 | 174 | 12,6 | <0,001  4,99  (3,51-7,09) | <0,001  5,26  (3,68-7,53) | <0,001  5,97  (4,94-7,22) | <0,001  1,86  (1,52-2,27) | >0,05  1,03  (0,83-1,29) |
| 2017 | 1650 | 36 | 2,2 | 215 | 13,0 | 40 | 2,4 | 740 | 44,9 | 409 | 24,8 | 210 | 12,7 | <0,001  6,72  (4,69-9,63) | <0,001  6,03  (4,27-8,51) | <0,001  5,43  (4,57-6,45) | <0,001  2,20  (1,83-2,64) | >0,05  1,03  (0,84-1,26) |
| 2018 | 1460 | 53 | 3,6 | 278 | 19,0 | 37 | 2,5 | 682 | 46,7 | 195 | 13,4 | 215 | 14,7 | <0,001  6,24  (4,61-8,46) | <0,001  9,05  (6,36-12,86) | <0,001  3,73  (3,16-4,40) | <0,001  1,53  (1,25-1,86) | >0,05  1,36  (1,12-1,66) |
| 2019 | 1418 | 45 | 3,2 | 262 | 18,5 | 40 | 2,8 | 680 | 47,9 | 193 | 13,6 | 198 | 13,9 | <0,001  6,9  (4,9-9,6) | <0,001  7,8  (5,5-10,9) | <0,001  4,1  (3,4-4,8) | <0,001  1,4  (1,2-1,8) | >0,05  1,4  (1,1-1,7) |
| 2020 | 924 | 17 | 1,8 | 194 | 20,9 | 31 | 3,4 | 451 | 48,8 | 99 | 10,7 | 132 | 14,3 | <0,001  14,2  (8,6 – 23,5) | <0,001  7,7  (5,2 – 11,3) | <0,001  3,6  (2,9 – 4,4) | <0,001  2,2  (1,7 – 2,9) | <0,001  1,6  (1,3 – 2,0) |
| 2021 | 1047 | 27 | 2,6 | 263 | 25,1 | 56 | 5,3 | 400 | 38,2 | 140 | 13,4 | 161 | 15,4 | <0,001  12,7  (8,4 – 19,0) | <0,001  5,8  (4,4 – 8,0) | <0,001  1,8  (1,5 – 2,2) | <0,001  2,2  (1,7 – 2,7) | <0,001  1,8  (1,5 – 2,3) |
| Р\*= | <0,001 | p= 0,326 | | <0,001 | | <0,001 | | > 0,05 | | <0,001 | | > 0,05 | |  |  |  |  |  |
| ОШ  ДИ | 1,2  (1,1-1,3) | 2,6  (2,1-3,1) | | 2,2  (1,5-3,3) | | 1,2  (1,01-1,4) | | 2,8  (2,3-3,5) | | 0,7  (0,6-0,9) | |  |  |  |  |  |

Примечание: р\* - расчет значений р-величины в сравнении 2012 и 2021 годами проводился по методу критерия χ2 Пирсона; ОШ – отношение шансов; ДИ 95% – доверительный интервал; р1 - между КСТ и ТБ ЦНС; р2 – между КСТ и МПТ; р3 – между КСТ и ТП; р4 – между КСТ и ТБ ВГЛУ; р5 – между КСТ и ТБ других органов.

Удельный вес ВЛТ в КР по-прежнему немного превышает рекомендуемые ВОЗ нормативы до 20% (по данным ОИиЭ НЦФ) составляя 22,9 % из числа всех зарегистрированных впервые выявленных случаев в 2020 году и 24,2 % в 2021 году.

Проведен анализ частоты различных локализаций ВЛТ. С учетом трудностей диагностики костно-суставного туберкулеза (КСТ) и внедрения инновационных микробиологических методов, которые улучшили диагностику КСТ, было проведено сравнение КСТ с другими локализациями ВЛТ (табл.2).

В структуре ВЛТ за период с 2012 по 2017 г. на территории страны наиболее чаще распространены плеврит (ТП) и туберкулез внутригрудных лимфоузлов ТБ ВГЛУ (р <0,001) (табл. 2). Так, в 2012 г. уровни ТП и ТБ ВГЛУ составляли 42,1% (n=753) и 30,4% (n=544) и такой уровень сохранялся до 2017 г., составляя 44,9% (n=740) и 24,8% (n=210) соответственно. С 2018 года уровни как ТП, так и ТБ ВГЛУ имели тенденцию уменьшения (ТП - 46,7%, n=682 и ТБ ВГЛУ - 13,4%, n=195). А в 2021 году они были равны 38,2 % (n=400) и 13,4 % (n=140). С 2018 г. уровень костно-суставного ТБ (КСТ) повысился по сравнению с ТБ ВГЛУ, возможно с улучшением выявления первого в результате активного внедрения инновационных методов диагностики. КСТ выявлялся в 2012 г. у 11,5 % (n=206) случаев и в 2018 г. был вторым по частоте случаев среди ВЛТ, составляя 18,1% (n=227) и продолжал держать второе место по частоте в 2021 году - 25,1 % (n=263). За 10 лет (2012 – 2021 гг.) в Кыргызской Республике количество выявленных внелегочных форм туберкулеза уменьшилось на 740 случаев, т.е. на 41,4 %.

При сравнительном анализе общего уровня ВЛТ в 2012 и 2021 годах отмечены следующие данные: в 2012 г. зарегистрированы 1787 всего ВЛТ, а в 2021 г. их количество уменьшилось до 1047 (р <0,001, χ2, ОШ = 1,2, 95 % ДИ 1,1 – 1,3).

Ежегодный анализ в течение с 2012 по 2021 гг. абсолютного числа клинических форм выявил достоверно большее различие КСТ от всех форм ВЛТ (р<0,001), кроме ТБ других органов, где уровень достоверности различия количества КСТ был неотличительным (р>0,05) с 2012 по 2018 гг., а в 2020 и 2021 г. уровень КСТ по отношению ТБ других органов стал выше и составил 20,9 % (n=194) и 14,3 % (n=132) в 2020 г., р <0,001, χ2, ОШ = 1,6, 95 % ДИ (1,3 – 2,0), 25,1 % (*n=*263) и 15,4 % (n=161) в 2021 г., р <0,001, χ2, ОШ = 1,8 (1,5–2,3) (табл.2). Число случаев КСТ увеличилось (n=206 и n=263 соответственно годам, р <0,001, χ2, ОШ = 2,6, 95% ДИ (2,1-3,1)) возможно, связанное с улучшением диагностики обусловленное внедренными экспресс методами диагностики ТБ.

При анализе структуры различных форм ВЛТ, что большую долю среди них занимали ТП (M±m - 45,4±0,2 с 2012 по 2021 годы) и ТБ ВГЛУ (М±m – 24,4±0,1 с 2012 по 2017 годы), но последние 4 года данная форма имеет тенденцию к снижению, т.е. до 13,4 (рис. 1).

Рис. 1 - Структура клинических форм ВЛТ за период 2012 – 2021 годы

Выявлено, что за этот же период ТБ КСТ, наоборот, увеличивается (с 13,0 до 25,1, р <0,001, *χ2*, ОШ = 2,8, 95% (2,3-3,5)). Следует отметить факт значительного снижения уровня ТП (на 10%) за последний год с 48,8% до 38,2%.

ТБ ВГЛУ с 2017 по 2021 гг. - отмечено снижение с 24,8% – 13,4 %. Другие формы ВЛТ за анализируемый период не претерпели особых изменений (р>0,05, χ2).

Таким образом, за последние 10 лет удельный вес внелегочных форм туберкулеза уменьшился, также среди форм внелегочного ТБ почти у половины установлен туберкулезный плеврит и у ¼ - костно-суставной туберкулез.

Среди ВЛТ преобладающе большинства были новыми случаями туберкулеза и за последние 3 года данное явление не изменилось, культуральные исследования проводятся в 68,0%-71,4% случаев, а бактериологически подтверждается - в 47,6%-31,1%.

При исследовании 950 положительных результатов посева среди 3389 больных ВЛТБ, прошедших микробиологическое исследование в Кыргызской Республике за 3 года (2019-2021гг.), установлен рост штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью к ПТП с 40,0 % в 2019 г. до 53,9 % в 2021 г.

Среди профилей штаммов МБТ с ЛУ за указанный период с 2019 г. по 2021 г. превалируют штаммы с МЛУ и ПЛУ к Изониазиду. Штаммы МЛУ-ТБ составили 17,9% в 2019 г. и 26,5% в 2021 г. и ПЛУ-ТБ (Н) – 22,6 % и 11,2 % соответственно.

**Глава 4. Общая характеристика результатов по тестам лекарственной чувствительности и эффективность лечения больных внелегочным туберкулезом.**

При анализе результатов 280 исследований теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ), проведенных методом Левенштейна – Йенсена, MGIT и Hain-test, взятых во время оперативных вмешательств установлено, что 245 относятся к больным с новыми случаями ТБ (87,5%,) (ОШ=101,9, 95% ДИ – 56,2-184,6, р<0,001, χ2), 18 – к пациентам с рецидивами (7,3%,) и 17 – к ранее леченым больным (6,9%,). Выявлено, что в целом среди случаев ВЛТ чувствительные формы составили 46,1% (n=129), а устойчивые формы – 53,9% (n=151), р = 0,063, χ². Анализ результатов данных теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ), проведенных из операционного материала выявил, что случаи с сохраненными чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам встречается у большинства (45,1%, n=129), с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя ТБ у каждого третьего случая (32,9 %, n=92), с полирезистентностью (20,7%, n=58) у каждого пятого и крайне редко с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (0,4%, n=1).

В качестве объекта для сравнения со всеми формами ВЛТБ использована лекарственно-чувствительная форма ТБ. У больных с новыми случаями внелегочного туберкулеза при сравнении лекарственно-чувствительных форм ТБ с полирезистентными формами установлено, что ПЛУ ТБ в 3,3 раза (ОШ-3,27, 95% ДИ (2,25-4,75, р<0,001, χ²), а множественно-лекарственно устойчивые формы в 1,7 раза встречаются реже (ОШ-1,75, 95% ДИ (1,24-2,46, р=0,002, χ²).

Проведенный анализ по профилю ПЛУ показал, что наиболее часто встречались штаммы МБТ устойчивые к Н и чувствительные к R (13,9%, n=34), затем устойчивые к HSE и чувствительные к R, Z (2,0%, n=5), в равной доле устойчивые HS, чувствительные к REZ (1,2%, n=3) и устойчивые HSZ, чувствительные к RE (1,2%, n=3).

Наиболее частыми сочетаниями МЛУ-ТБ профиля к противотуберкулезным препаратам первого ряда среди новых случаев были сочетания лекарственной устойчивости (ЛУ) к HR – 12,7% (n=31) и ЛУ к HRSEZ – 7,8% (n=19).

Среди 18 больных ВЛТ с ранее лечеными случаями доли МЛУ и ПЛУ профилей были одинаковы по 22,2%, а по рецидивам было 47,1% и 41,2% соответственно, ШЛУ-ТБ случаев в обоих типах случаев ТБ не зарегистрированы.

Среди МЛУ-ТБ профиля к противотуберкулезным препаратам 1 ряда (ППР) среди РЛ случаев были сочетания лекарственной устойчивости (ЛУ) к HR – 11,1% и ЛУ к R – 11,1%. По ПЛУ-ТБ профилю РЛ случаев ВЛТБ чаще встречались штаммы МБТ устойчивые к Н и чувствительные к R – 22,2%. Среди 17 рецидивов по 23,5% составили штаммы устойчивые к HR и РУ-ТБ. Оставшиеся 41,2% составил ПЛУ штамм устойчивый к H (рисунок 4.1.).

Рисунок 4.1. - Частота различных штаммов возбудителя ТБ среди резекционных образцов прооперированных больных ВЛТ НЦФ за 2019 -2021 гг., n=280

Проведен анализ результатов лечения 2064 больных, вошедших в когорту больных с ВЛТБ с сохраненной чувствительностью МБТ к ППР, зарегистрированных в КР за период с 2019 по 2020 годы (табл. 5.1.).

В 2019 г. из 1257 больных, вошедших в эту когорту НС ВЛТБ было 1134 (90,1%), рецидивов – 71 (5,6%), ранее леченных – 52 (4,1%). По всем случаям ВЛТБ лечение было завершено в 1060 (84,3 %) случаев, неэффективность лечения была отмечена в 18 (1,4%) случаев, умерло - 55 (4,4%) больных, потеряны для наблюдения – 115 (9,1%) больных и успех лечения составил – 84,3%.

В 2020 году количество случаев ТБ по сравнению с 2019 годом снизилось до 807 больных, среди которых НС ВЛТБ было 717 (88,8%), рецидивов – 52 (6,4%), РЛ – 38 (4,7%). Исход «лечение завершено» остается на уровне предыдущего года (83,3%, n=672), исход «неэффективное лечение» и «умерло» увеличилось, в первом случае с 1,4% до 2,5% (n=20) и во втором с 4,4% до 6,4% (n=52). Однако исход «потеряны для наблюдения» уменьшились – с 9,4% до 6,8% (n=55) больных. Показатель «успех лечения» сохранился на прежнем уровне, составляя 83,3%.

Выявлено, что пациенты с ВЛТБ чаще умирают от других причин (2,8% против 1,6% от ТБ в 2019 г. и 4,2% против 2,2% от туберкулеза в 2020 г.).

Таблица 5.1. – Результаты лечения больных ВЛТБ с сохраненной чувствительностью МБТ к ППР за 2019 – 2020 гг.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Результаты лечения больных ВЛТБ с сохраненной чувствительностью МБТ к ППР за 2019 г.** | | | | | | | | | | | | | |
| Случаи ВЛТ | Всего | Лечение завершено | | Неэффективное лечение | | Умер | | | | Потерян для наблюдения | | Успех лечения | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | от ТБ | | не от ТБ | | абс | % | абс.ч. | % |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Новые случаи | 1134 | 976 | 86,1 | 14 | 1,2 | 18 | 1,5 | 30 | 2,6 | 87 | 7,7 | 976 | 86,1 |
| Рецидивы | 71 | 49 | 69,0 | 2 | 2,8 | 1 | 1,4 | 4 | 5,6 | 15 | 21,1 | 49 | 69,0 |
| Ранее леченные | 52 | 35 | 67,3 | 2 | 3,8 | 1 | 1,9 | 1 | 1,9 | 13 | 25,0 | 35 | 67,3 |
| **Итого:** 1257 | | 1060 | 84,3 | 18 | 1,4 | 20 | 1,6 | 35 | 2,8 | 115 | 9,1 | 1060 | 84,3 |
| **Результаты лечения больных ВЛТБ с сохраненной чувствительностью МБТ к ППР за 2020 г.** | | | | | | | | | | | | | |
| Случаи ВЛТ | Всего | Лечение завершено | | Неэффективное лечение | | Умер | | | | Потерян для наблюдения | | Успех лечения | |
| от ТБ | | не от ТБ | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс | % | абс.ч. | % |
| Новые случаи | 717 | 602 | 84,0 | 19 | 2,6 | 17 | 2,4 | 31 | 4,3 | 41 | 5,7 | 602 | 84,0 |
| Рецидивы | 52 | 42 | 80,8 | 1 | 1,9 | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 | 7 | 13,5 | 42 | 80,8 |
| Ранее леченные | 38 | 28 | 73,7 | 0 | 0 | 1 | 2,6 | 1 | 2,6 | 7 | 18,4 | 28 | 73,7 |
| **Итого** | 807 | 672 | 83,3 | 20 | 2,5 | 18 | 2,2 | 34 | 4,2 | 55 | 6,8 | 672 | 83,3 |

В связи с тем, что сведения о результатах лечения больных ВЛТБ с множественной лекарственной устойчивостью за 2019 г. и 2020 г. вошли в данные больных с общим туберкулезом, а анализ проведенного лечения больных ВЛТБ с МЛУ по КР за 2021 год по данным ОИиЭ НЦФ будет завершен в апреле 2023 года. Поэтому проведен анализ эффективности лечения больных ВЛТБ с ЛУ за 2018 и 2019 гг. по данным ГЦБТ г. Бишкек.

Проведен анализ результатов лечения 454 больных, вошедших в когорту больных с туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ к ППР, зарегистрированных в ГЦБТ г. Бишкек за период с 2018 по 2019 годы (табл. 5.2.).

Таблица 5.2. – Результаты эффективности лечения больных с МЛУ МБТ к ППР за 2018 и 2019 гг.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Результаты эффективности лечения больных ВЛТ с МЛУ МБТ к ППР за 2018 г.** | | | | | | | | | | | |
| Случаи ТБ | Всего | Лечение завершено | | Излечен | | Умерло | | Потерян | | Успех лечения | |
| абс.ч | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч | % |
| **ВЛТБ** | 26  11% | 11 | 42,3 | 8 | 30,8 | **1**-ТБ | 3,8 | 6 | 23,1 | 19 | 73,1 |
| р |  | <0,001 | | 0,020 | | 0,285 | | 0,970 | | 0,220 | |
| **ЛТБ** | 211  89% | 25 | 11,8 | 116 | 60,0 | **22**  12-ТБ  10-др | 10,4 | 48 | 22,7 | 141 | 66,8 |
| Итого | 237 | 36 | 15,9 | 124 | 52,3 | **23**  13-ТБ | 9,7 | 54 | 22,8 | 160 | 67,5 |
| **Результаты эффективности лечения больных ВЛТ с МЛУ МБТ к ППР за 2019 г.** | | | | | | | | | | | |
| Случаи ТБ | Всего | Лечение  завершено | | Излечен | | Умерло | | Потерян | | Успех лечения | |
| абс.ч | % | абс.ч | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч | % |
| **ВЛТБ** | 27  12,4% | 15 | 55,6 | 7 | 25,9 | **1**-ТБ | 3,7 | 4 | 14,8 | 22 | 81,5 |
| р |  | <0,001 | | <0,001 | | 0,902 | | 0,952 | | 0,907 | |
| **ЛТБ** | 190  87,6  % | 37 | 19,5 | 116 | 61,1 | **8**  1-ТБ | 4,2 | 29 | 15,3 | 153 | 80,5 |
| Итого | 217 | 52 | 23,9 | 123 | 56,7 | **9**  2-ТБ | 4,1 | 33 | 15,2 | 175 | 80,6 |
| Примечание: р - достоверное различие между сравниваемыми группами | | | | | | | | | | | |

В 2018 г. из 237 больных данной когорты лечение было завершено в 36 (15,9 %) случаев, излечены были в 124 (52,3%) случаев, умерло - 23 (9,7%) больных, потеряны для наблюдения – 54 (22,8%) больных и успех лечения составил – 67,5%. Среди общего количества с ЛУ больных (n=237) с внелегочными формами было 26 (11,0 %) и легочным ТБ – 211 (89,0 %).

В 2019 году количество случаев ТБ по сравнению с 2018 годом снизилось до 217 больных за счет уменьшения числа легочных форм ТБ (n=190 (87,6%), а ВЛТБ n=27 (12,4%)). Исход «потеряны для наблюдения» достоверно уменьшился с 22,8% до 15,2%, р=0.041. Показатель «успех лечения» также повысился с 67,5% до 80,6%, р <0,001, χ².

Выявлено, что пациенты с ВЛТБ с ЛУ немного чаще имеют успех лечения по сравнению с легочным ТБ (73,1 % против 66,8 % в 2018 г. и 81,5 % против 80,5 % в 2019 г.), а также несколько реже умирают (3,8% против 10,4% в 2018 г. и 3,7% против 4,2% в 2019 г.).

Таким образом, успешность лечения пациентов с ВЛТ с ЛУ за 2018 год был близким к целевому показателю Национальной программы – 75%, составляя 73,1 %, в 2019 г. превысил данный показатель и составил 81,5 %. За анализируемые последние 2 года исход «умерло» и исход «потеряны для наблюдения» уменьшились. Результаты проводимых исследований показали, что в настоящее время в Кыргызской Республике с активным проведением противотуберкулезных мероприятий снижается уровень, как легочного ТБ, так и ВЛТ. Однако все еще сохраняются проблемы диагностики ВЛТ среди населения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. За последние 10 лет (2012-2021 годы) отмечается достоверное снижение уровня внелегочного ТБ (р <0,001, χ2, ОШ = 1,2 (1,1– 1,3) с 32,2 в 2012 году против до 14,2 в 2021 году), данный показатель в 2021 г. достоверно ниже, чем легочные формы ТБ (р <0,001, χ2, ОШ = 9,4 (4,1– 21,8); за исследуемый десятилетний период выявлено, что с 2012 по 2017 годы большую долю среди них занимали ТП и ТБ ВГЛУ. В 2012 г. уровни ТП и ТБ ВГЛУ составляли 42,1% (n=753) и 30,4% (n=544). Уровень ТП увеличился к 2017 году, составляя 44,9% (n=740), а ВГЛУ, наоборот, уменьшился составляя 24,8% (n=210). Уровень плеврита в общей структуре ВЛТБ в дальнейшем еще увеличивался до 48,8% (n=451) в 2021 году, однако снижение установлено на 10% в 2021 году до 38,2%. С 2018 года отмечается увеличение уровня КСТ с 19,0% до 25,1% в 2021 г. и за последние 10 лет увеличение достоверное (р <0,001, χ², ОШ = 1,7, 95% ДИ 1,4-2,0), возможно связанное с улучшением выявления в результате активного внедрения инновационных методов диагностики ТБ.
2. При анализе данных результатов ТЛЧ среди образцов резекционного материала (гноя) и биоптатов оперированных больных ВЛТБ выявлено, что среди штаммов МБТ у 46,1% случаях встречаются чувствительные к ПТП возбудители ТБ, в ⅓ случаях встречаются МЛУ ТБ (32,8%), у каждого пятого случая - ПЛУ (20,7%) и крайне редко – ШЛУ штаммы (0,4%).
3. Анализ результатов посева больных ВЛТБ в КР за 3 года (2019 – 2021 гг.) показал, что рост штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью к ПТП вырос с 40,0 % в 2019 г. до 53,9 % в 2021 г. Среди профилей штаммов МБТ с ЛУ за указанный период с 2019 г. по 2021 г. превалируют штаммы с МЛУ и ПЛУ к изониазиду. Штаммы МЛУ-ТБ составили 17,9% в 2019 г. и 26,5% в 2021 г. и ПЛУ-ТБ (Н) – 22,6 % и 11,2 % соответственно. Наиболее частыми сочетаниями МЛУ-ТБ профиля к противотуберкулезным препаратам первого ряда среди новых случаев были сочетания лекарственной устойчивости (ЛУ) к HR – 12,7% (n=31) и ЛУ к HRSEZ – 7,8% (n=19).
4. По данным ГЦБТ г. Бишкек успешность лечения пациентов с ВЛТБ при сохранении лекарственной чувствительности МБТ к ПТП почти достигает целевых показателей Национальной программы – 85%, составляя 84,3-83,3%. За анализируемые последние 2 года, исходы «неэффективное лечение» и «умерло» увеличилось, а исход «потеряны для наблюдения» уменьшились.
5. Исходы лечения больных ВЛТБ с ЛУ немного чаще имеют успех лечения по сравнению с легочным ТБ (73,1 % против 66,8 % в 2018 г. и 81,5 % против 80,5 % в 2019 г.), а также несколько реже умирают (3,8% против 10,4% в 2018 г. и 3,7% против 4,2% в 2019 г.). Успешность лечения пациентов с ВЛТБ с ЛУ за 2018 год была близкой к целевому показателю Национальной программы – 75%, составляя 73,1 %, в 2019 г. превысила данный показатель и составила 81,5 %. Исход «потеряны для наблюдения» уменьшился в 1,6 раза.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

* Для повышения эффективности лечения у больных ВЛТ необходимо раннее, по возможности, исследование патологических образцов для выявления МБТ и определения его чувствительности к противотуберкулезным препаратам.
* Рекомендуется дальнейшее активное внедрение инновационных экспресс методов диагностики в выявлении ВЛТБ на уровне ПМСП.
* В 2022 году разработано Клиническое руководство по внелегочному ТБ и подготовлен комплект документов для рассмотрения и утверждения отделом доказательной медицины Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д., Кудайбердиев Т.Х., Ботобеков О.Р., Байназаров Э.А. Использование ускоренных методов выявления внелегочного туберкулза с множественной лекарственной устойчивостью. // Вестник Авиценны  • 2018 • Том 20 • № 2-3, с. 224-229.
2. Кожомкулов Дж.К., Муканбаев К.М. Кожомкулов М.Д. Роль молекулярно-генетических диагностических методов при диагностике костно-суставного туберкулеза с лекарственной устойчивостью. // Здравоохранение Кыргызстана • 2019 • № 1, с. 21-25.
3. Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д. Результативность хирургического лечение у больных туберкулезом у больных с множественной лекарственной устойчивостью. // Здравоохранение Кыргызстана • 2019 • № 1, с. 40-44.
4. Муканбаев К., Кожомкулов Д.К., Кожомкулов М.Д., Кудайбердиев Т.Х. Распространенность внелегочного туберкулеза в Кыргызской Республике // Здравоохранение Кыргызстана. №1, 2020.- С. 115 – 120.
5. Токтогонова А.А., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д., Кожомкулов Д. Заболеваемость туберкулезом внелегочных локализаций на территории Кыргызской республики // Туберкулез и болезни легких. - Москва. Том 99. - №10. – 2021. – С. 23-27.
6. Кожомкулов М.Д., Муканбаев К.М. Результаты микробиологических, молекулярно-генетических и гистологических исследований резекционного и операционного материалов, полученные у больных внелегочными формами туберкулеза // Здравоохранение Кыргызстана. №2, 2022.- С. 41 – 46.
7. Кожомкулов М. Д. Распространенность различных профилей резистентности возбудителя туберкулеза у пациентов внелегочными формами туберкулеза // Здравоохранение Кыргызстана. №2, 2022.- С. 47 – 51.
8. Кожомкулов М.Д., Муканбаев К.М. Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая характеристика внелегочных форм туберкулеза // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана, № 7, 2022.- С. 103 - 106.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – абдоминальный туберкулез

ВЛТ – внелегочной туберкулез

ГЦБТ – городской центр борьбы с туберкулёзом

КСТ - костно-суставной туберкулез

КР – Кыргызская Республика

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

ЛТБ – легочный туберкулёз

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МБТ - Mycobacterium tuberculosis

МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

МПТ – мочеполовой туберкулез

НС – новые случаи

НЦФ – Национальный центр фтизиатрии

ОЛС- общая лечебная сеть

ПВР – препараты второго ряда

ПЛУ ТБ – полирезистентный туберкулёз

ППР – препараты первого ряда

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ОИиЭ НЦФ - отдел информатики и эпидемиологии НЦФ

РЛ – ранее леченные

РРЛ – Республиканская референс лаборатория

РУ – рифампицин устойчивый

ТБ – туберкулез

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

ТБ ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов

ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

ТБ ЦНС – туберкулез центральной нервной системы

ТП – туберкулезный плеврит

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость