**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ**

Диссертационный совет Д.14.23.683

 *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 - 2024**

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 «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 14.23.683 при Национальном центре фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90 а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаева, 92), библиотеке Национального центра фтизиатрии при министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90 а) и Ошского Государственного университета при Министерстве науки и образования Кыргызской Ресмпублики (714000, г. Ош, ул. Фрунзе, 17). Официальные сайты: [kgma.kg](http://kgma.kg); [ncf.kg](http://ncf.kg) и [www.oshsu.kg](http://www.oshsu.kg).

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2024 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).

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину) повлияет на будущее глобальной борьбы с туберкулезом. По оценкам, 88% случаев туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (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 туберкулезом (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 туберкулезом (ТБ) (WHO, 2020).

Внелегочный туберкулез (ВЛТБ) 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).

 Внелегочный туберкулез (ВЛТБ) понятие, объединяющее формы туберкулеза (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 внелегочный туберкулез (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 туберкулез (ВЛТБ), по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), колеблется в пределах 20 – 25 % от числа всех больных ТБ. Заболеваемость внелегочным туберкулезом (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 костно-суставного туберкулеза (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-ТБ и устойчивостью 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 - полирезистентные (ПЛУ) и крайне редко – с широкой лекарственной устойчивостью (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 (ВЛТБ), 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 ВЛТБ (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» ВЛТБ 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 ВЛТБ требуют тщательного научного анализа результатов операций.

Литература свидетельствует, что ВЛТБ 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 ВЛТБ, 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ, 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 (ВЛТБ) 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 ВЛТБ, 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 ВЛТБ обследованных больных за данный десятилетний временной период. Все обследованные за 10-ти летний период пациенты ВЛТБ (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 ВЛТБ 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 (BACTEC 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 ВЛТБ. 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 ВЛТБ. Заболеваемость за последние 10 лет (2012**-**2021 гг.) колебалась в пределах 32,2-14,2 случая на 100 тыс. населения. Самый высокий показатель заболеваемости ВЛТБ 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ параллельно с легочным туберкулезом снижается, начиная с 2014 г.: ЛТБ – 71,3 – 53,5, ВЛТБ – 28,5 – 12,3 на 100 тыс. населения (р <0,001), так заболеваемость легочного ТБ и ВЛТБ 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 ВЛТБ – 14,2 на 100 тыс. населения (табл. 3.1).

Таблица 3.2 – Структура клинических форм внелегочного туберкулеза за период 2012 – 2021 годы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Год | ВсегоВЛТБ | ТБ ЦНС | КСТ | МПТ | ТП | ТБ ВГЛУ | ТБ других органов | р1ОШДИ  | p2ОШДИ | p3ОШДИ | p4ОШДИ | p5ОШДИ |
| 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 | <0,0016,34(4,42-9,08) | <0,0015,16(3,70-7,19) | <0,0015,59(4,70-6,64) | <0,0013,36(2,82-4,01) | >0,051,01(0,82-1,24) |
| 2013 | 1663 | 39 | 2,3 | 170 | 10,2 | 39 | 2,3 | 706 | 42,5 | 524 | 31,5 | 185 | 11,4 | <0,0014,74(3,33-6,76) | <0,0014,74(3,33-6,76) | <0,0016,48(5,38-7,80) | <0,0014,04(3,34-4,88) | >0,051,09(0,88-1,37) |
| 2014 | 1602 | 46 | 2,9 | 182 | 11,4 | 33 | 2,1 | 782 | 48,8 | 371 | 23,1 | 188 | 11,7 | <0,0014,34(3,11-6,04) | <0,0016,09(4,18-8,89) | <0,0017,44(6,19-8,93) | <0,0012,35(1,94-2,85) | >0,051,04(0,84-1,29) |
| 2015 | 1676 | 32 | 1,9 | 181 | 10,8 | 48 | 2,9 | 787 | 47,0 | 426 | 25,4 | 202 | 12,1 | <0,0016,22(4,24-9,12) | <0,0014,11(2,96-5,69) | <0,0017,31(6,09-8,77) | <0,0012,82(2,33-3,40) | >0,051,13(0,92-1,40) |
| 2016 | 1380 | 40 | 2,9 | 179 | 13,0 | 38 | 2,8 | 650 | 47,1 | 299 | 21,7 | 174 | 12,6 | <0,0014,99(3,51-7,09) | <0,0015,26(3,68-7,53) | <0,0015,97(4,94-7,22) | <0,0011,86(1,52-2,27) | >0,051,03(0,83-1,29) |
| 2017 | 1650 | 36 | 2,2 | 215 | 13,0 | 40 | 2,4 | 740 | 44,9 | 409 | 24,8 | 210 | 12,7 | <0,0016,72(4,69-9,63) | <0,0016,03(4,27-8,51) | <0,0015,43(4,57-6,45) | <0,0012,20(1,83-2,64) | >0,051,03(0,84-1,26) |
| 2018 | 1460 | 53 | 3,6 | 278 | 19,0 | 37 | 2,5 | 682 | 46,7 | 195 | 13,4 | 215 | 14,7 | <0,0016,24(4,61-8,46) | <0,0019,05(6,36-12,86) | <0,0013,73(3,16-4,40) | <0,0011,53(1,25-1,86) | >0,051,36(1,12-1,66) |
| Продолжение таблицы 3.2 – Структура клинических форм внелегочного туберкулеза за период 2012 – 2021 годы |
| 2019 | 1418 | 45 | 3,2 | 262 | 18,5 | 40 | 2,8 | 680 | 47,9 | 193 | 13,6 | 198 | 13,9 | <0,0016,9(4,9-9,6) | <0,0017,8(5,5-10,9) | <0,0014,1(3,4-4,8) | <0,0011,4(1,2-1,8) | >0,051,4(1,1-1,7) |
| 2020 | 924 | 17 | 1,8 | 194 | 20,9 | 31 | 3,4 | 451 | 48,8 | 99 | 10,7 | 132 | 14,3 | <0,00114,2(8,6 – 23,5) | <0,0017,7(5,2 – 11,3) | <0,0013,6(2,9 – 4,4) | <0,0012,2(1,7 – 2,9) | <0,0011,6(1,3 – 2,0) |
| 2021 | 1047 | 27 | 2,6 | 263 | 25,1 | 56 | 5,3 | 400 | 38,2 | 140 | 13,4 | 161 | 15,4 | <0,00112,7(8,4 – 19,0) | <0,0015,8(4,4 – 8,0) | <0,0011,8(1,5 – 2,2) | <0,0012,2(1,7 – 2,7) | <0,0011,8(1,5 – 2,3) |
| Р\*= | <0,001 | p= 0,326 | <0,001 | <0,001 | > 0,05 | <0,001 | > 0,05 |  |  |  |  |  |
| ОШДИ | 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ. С учетом трудностей диагностики костно-суставного туберкулеза (КСТ) и внедрения инновационных микробиологических методов, которые улучшили диагностику КСТ, было проведено сравнение КСТ с другими локализациями ВЛТБ (табл. 3.2).

В структуре ВЛТБ 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 ВЛТБ в 2012 и 2021 годах отмечены следующие данные: в 2012 г. зарегистрированы 1787 всего ВЛТБ, 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 ВЛТБ (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. 3.2). 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 ВЛТБ, 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. 3.1).

Рис. 3.1 - 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ 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. 4.1.).

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 4.1. – 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 ВЛТБ | 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 ВЛТБ | 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. 4.2.).

Таблица 4.2. – 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** | 2611% | 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** | 21189% | 25 | 11,8 | 116 | 60,0 | **22**12-ТБ10-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 ВЛТБ с МЛУ МБТ к ППР за 2019 г.** |
| Случаи ТБ | Всего  | Лечениезавершено | Излечен | Умерло | Потерян | Успех лечения |
| абс.ч | % | абс.ч | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч | % |
| **ВЛТБ** | 2712,4% | 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** | 19087,6% | 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 ВЛТБ 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 ВЛТБ. Однако все еще сохраняются проблемы диагностики ВЛТБ 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 ВЛТБ 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. (2018). Использование ускоренных методов выявления внелегочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Вестник Авиценны*, 20(2-3), 224-229.
2. Кожомкулов, Д. К., Муканбаев, К. М., & Кожомкулов, М. Д. (2019). Роль молекулярно-генетических диагностических методов при диагностике костно-суставного туберкулеза с лекарственной устойчивостью. *Здравоохранение Кыргызстана*, 1, 21-25.
3. Токтогонова, А. А., Кожомкулов, Д. К., Муканбаев, К. М., & Кожомкулов, М. Д. (2019). Результативность хирургического лечения у больных с множественной лекарственной устойчивостью. *Здравоохранение Кыргызстана*, 1, 40-44.
4. Муканбаев, К., Кожомкулов, Д. К., Кожомкулов, М. Д., & Кудайбердиев, Т. Х. (2020). Распространенность внелегочного туберкулеза в Кыргызской Республике. *Здравоохранение Кыргызстана*, 1, 115-120.
5. Токтогонова, А. А., Муканбаев, К. М., Кожомкулов, М. Д., & Кожомкулов, Д. (2021). Заболеваемость туберкулезом внелегочных локализаций на территории Кыргызской Республики. *Туберкулез и болезни легких*, 99(10), 23-27.
6. Кожомкулов, М. Д., & Муканбаев, К. М. (2022). Результаты микробиологических, молекулярно-генетических и гистологических исследований резекционного и операционного материалов, полученные у больных внелегочными формами туберкулеза. *Здравоохранение Кыргызстана*, 2, 41-46.
7. Кожомкулов, М. Д. (2022). Распространенность различных профилей резистентности возбудителя туберкулеза у пациентов с внелегочными формами туберкулеза. *Здравоохранение Кыргызстана*, 2, 47-51.
8. Кожомкулов, М. Д., & Муканбаев, К. М. (2022). Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая характеристика внелегочных форм туберкулеза. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*, 7, 103-106.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – абдоминальный туберкулез

ВЛТБ – 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