

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013 Тiб.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХАМРАЕВ АТАДЖАН КАРИМОВИЧ

**ОРОЛ БЎЙИ МИНТАҚАСИДА СИЛГА ҚАРШИ ХИЗМАТНИ
СИЛ КАСАЛЛИГИНИНГ ДОРИГА БАРДОШЛИ ШАКЛЛАРИНИНГ
ТАРҚАЛГАНЛИГИНИ ИНОБАТГА ОЛГАН ҲОЛДА
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ
(Қорақалпоғистон Республикаси мисолида)**

**14.00.33 – Жамият саломатлиги. Соғлиқни сақлашда менежмент
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Хамраев Атаджан Каримович Орол бўйи минтақасида силга қарши хизматни сил касаллигининг дори воситаларига бардошли шакллари тарқалганлигини инобатга олган ҳолда такомиллаштириш (Қорақалпоғистон Республикаси мисолида).....	3
Хамраев Атаджан Каримович Совершенствование противотуберкулезной помощи с учетом распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в регионе Приаралья (на примере Республики Каракалпакстан).....	31
Khamraev Atadjan Karimovich Improving TB care, taking into account the prevalence of drug-resistant tuberculosis in the Aral Sea region (in example of the Republic of Karakalpakstan).....	58
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	83

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013 Тiб.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХАМРАЕВ АТАДЖАН КАРИМОВИЧ

**ОРОЛ БЎЙИ МИНТАҚАСИДА СИЛГА ҚАРШИ ХИЗМАТНИ
СИЛ КАСАЛЛИГИНИНГ ДОРИГА БАРДОШЛИ ШАКЛЛАРИНИНГ
ТАРҚАЛГАНЛИГИНИ ИНОБАТГА ОЛГАН ҲОЛДА
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ
(Қорақалпоғистон Республикаси мисолида)**

**14.00.33 – Жамият саломатлиги. Соғлиқни сақлашда менежмент
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Tib515 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифасининг www.tipme.uz ҳамда “ZiyoNet” ахборот-таълим портали www.ziynet.uz манзилига жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Асадов Дамин Абдурахимович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Искандарова Шахноза Тулкиновна,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шарипова Мадина Каримовна,
тиббиёт фанлари доктори

Парпиева Наргиза Нусратовна,
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи
ташкилот:**

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги фан доктори илмий даражасини берувчи 16.07.2013.Tib.19.01 рақамли илмий кенгашнинг 2016 й. «__» _____ соат ____⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс (99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz.

Докторлик диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2016 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2016 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.М. Сабилов,
фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.Н.Убайдуллаева,
фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.н.

Х.Е. Рустамова,
фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар
раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё бўйича 8,8 млн. силга чалинган беморлар қайд қилиниб, уларнинг 1,5 миллион нафари вафот этган¹. Сил касаллигининг дори воситаларига кўп бардошли (СК-ДВКБ) шаклига чалинган беморлар сони 450,0 мингга яқин бўлиб, мазкур хасталик беморларнинг яшаш муддатига таъсир кўрсатади ва улар касалликни юқтиргандан кейин бир неча йил яшайди. Шу сабабли СК-ДВКБ шаклига чалинган беморларнинг тарқалганлик даражаси унинг қайд қилинган сонидан уч баробар юқори бўлиб, дунё бўйича улар сонининг бир миллиондан ошгани башорат қилинмоқда².

СК-ДВКБ шакли дунёдаги кўплаб малакатларда силга қарши самарали курашда қийинчилик туғдирмоқда ва жамият соғлиғини сақлаш тизими учун жиддий муаммога айланиб бормоқда. СК-ДВКБ шакллариининг тарқалиш даражаси Шарқий Европа ва собиқ иттифоқ таркибига кирган давлатларда энг юқори ҳисобланади.

Республикаимизда сил касаллигини ташхислаш ва самарали даволаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, бу борада Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсияларига алоҳида аҳамият қаратилмоқда. Мақсадли дастурларнинг амалга оширилиши натижасида сил касаллигига чалинган беморларга барвақт ташхис қўйиш, унинг дори воситаларига бардошли шакллариини қисқа муддатларда молекуляр-генетик экспресс усуллар ёрдамида аниқлаш имконияти яратилди.

Мамлакатимиз, жумладан, Қорақалпоғистон Республикасида силга қарши ўтказилаётган кенг кўламли чора-тадбирлар натижасида мазкур касаллик билан касалланиш кейинги 10–12 йил мобайнида камайишига эришилди. Айни пайтда, Қорақалпоғистон Республикасида силдан ўлим ҳолатлари ва унинг дорига бардошли шакллари тарқалиш даражаси юқори эканига алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Сил касаллигининг дорига бардошли (ДБ) шакллариини қисқа муддатларда аниқлаш усуллариини, унинг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиш хавфини бартараф қилишга доир чора-тадбирларни такомиллаштириш, дорига бардошли силни даволаш самарадорлигини ошириш, дори воситаларига кўп ва кенг бардошли силни даволашда ножўя таъсири камроқ ва самарали янги дори воситалариини қўллаш тиббиёт оламидаги энг долзарб муаммолардан ҳисобланади.

Шу борада Қорақалпоғистон Республикасида сил касаллигининг дори воситаларига бардошли шакллари тарқалиш даражаси юқорилиги, унга ташхис қўйиш ва даволаш имкониятларининг кенгайгани, силга қарши курашнинг ташкилий асосларини қайта кўриб чиқишни, ушбу касалликнинг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалишининг олдини олишга

¹ World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva, Switzerland 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/-10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1

² World Health Organization. World Health Report 2011. Health systems: improving performance. Geneva, 2011.

қаратилган эпидемияга қарши чора-тадбирлар комплексини такомиллаштиришни талаб қилади.

Шулар билан бир қаторда жамият саломатлигини таъминлашнинг тиббий-ташкилий жихатлари ва мақсадли кўрсаткичлари негизида силга қарши кураш хизмати фаолиятини сил касаллигининг дорига бардошли шакллари тарқалишини инобатга олган ҳолда самарали ташкил этишнинг илмий асосларини такомиллаштириш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. Бу борада Қорақалпоғистон шароитида сил касаллигининг дорига бардошли шаклларида чалинган беморларни аниқлашнинг молекуляр–генетик усулини ташкилий жихатдан қўллаш бўйича тавсияларни асослаб бериш ҳамда амбулатор шароитда беморларни даволаш жараёнини ташкил қилишнинг маҳаллий шароитларга мослаштирилган ёндашувлари ишлаб чиқиш, шунингдек, аҳолига силга қарши ёрдам кўрсатишнинг ташкилий тамойилларини қайта кўриб чиқиш бўйича тавсияларни асослаш ўта муҳим илмий вазифа саналади.

Амалга оширилиши мақсадга мувофиқ бўлган илмий-ташкилий тадбирлар таркибида сил касаллигининг дорига сезувчан ва дорига бардошли шаклларида даволаш жараёнини амбулатор шароитда муваффақиятли ташкил қилиш ҳамда силнинг оилавий ўчоқлари узоқ муддат сақланиб қолишига сабаб бўладиган асосий омиллар ўчоқлардаги касаллик манбасининг дорига бардошлилиги, санитар-гигиеник шароитларнинг қониқарсизлиги ва уларда олиб борилаётган профилактик ва соғломлаштириш тадбирларининг ташкилий жихатдан муайян вазиятга номуносиблиги сабабларини аниқлаш ҳамда силга қарши шифохона ўринлари қувватини, шунингдек, силга қарши шифохоналар тармоғи ва улардаги ўринлар сонини оптималлаштиришни илмий жихатдан асослаш алоҳида ўрин тутadi.

Тадқиқотнинг долзарблиги сил касаллиги бўйича эпидемиологик вазият мураккаб ҳудудларда, хусусан, Қорақалпоғистон Республикасида силнинг дори воситаларига бардошли шаклларида тарқалганини инобатга олган ҳолда унинг дори воситаларига бардошли шаклларида аниқлаш ва даволаш усуллари самарадорлигини ошириш ҳамда силга қарши хизматни ташкил этиш бўйича самарали ёндашувни ишлаб чиқиш асосида тиббий хизмат сифатини ошириш, аҳолига малакали ва самарали тиббий хизмат кўрсатишни ташкил этиш бўйича илмий асосланган тавсияларни асослаш билан ҳам тавсифланади.

Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2011 йил 5 мартдаги 62-сон “Ўзбекистон Республикасида 2011-2015 йилларда сил касаллигини камайтириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарори билан тасдиқланган Давлат дастурида сил касаллигига барвақт ташхис қўйиш, унинг дорига бардошли шаклига чалинган беморларни даволаш усулларида такомиллаштириш бўйича белгиланган вазифаларни муайян даражада ҳал этишга мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг ДИТД-9 «Инсон касалликларининг олдини олиш, уларни ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. Силга қарши хизматни сил касаллигининг дорига бардошли шакллари тарқалганлигини инобатга олган ҳолда такомиллаштиришнинг илмий-ташкилий масалалари Сил ва ўпка касалликларига қарши кураш Халқаро уюшмаси (Франция), Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг тропик тиббиёт соҳасида мутахассислар тайёрлаш ва илмий изланишлар олиб бориш бўйича Махсус SORT IT дастури (Швейцария), Кейптаун университети тиббиёт микробиологияси бўлими ҳамда юқумли касалликлар ва молекуляр тиббиёт институти (Жанубий Африка) ва Тарту университети клиникаси бирлашган лабораторияси каби йирик илмий марказлар томонидан амалга оширилмоқда.

Кейинги йилларда сил касаллигини амбулатор шароитда даволаш жараёнида унинг атрофдагилар учун юқумлилик муаммолари бўйича илмий изланишлар натижалари бўйича сил микобактерияларининг дорига сезувчан ва дорига бардошли штаммлари экспериментал шароитда самарали даво чоралари бошлангандан кейин 3–7 кунда атрофдагилар учун хавф туғдирмаслиги; Шарқий Европа давлатларида силнинг дорига кўп бардошли шакллари тарқалганлик даражаси 41% га, дорига кенг бардошли шакллари 9% гача етгани, даволаш самарадорлиги ўртача 54% ни ташкил қилгани (SORT IT дастури, Швейцария); сил микобактериялари штаммларида дорига бардошлик ривожланиш механизмининг структураси полиморф эканлиги (Кейптаун университети тиббиёт микробиологияси бўлими ҳамда юқумли касалликлар ва молекуляр тиббиёт институти, Жанубий Африка); сил микобактериялари штаммларининг типлари ва уларнинг дорига бардошлик ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлиги асосида дорига бардошлик ривожланган ҳолатларнинг 90% Beijing штамми оиласига мансублигини аниқланган (Тарту университети);

Барселонада ўтказилган 45-Халқаро конференцияда (2014) силнинг дорига бардошли шакллари тарқалишининг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш борасида устувор йўналиш сифатида унинг тарқалганлик даражаси энг юқори бўлган 27 та давлатлар ҳудудида ушбу касалликнинг назокомиал трансмиссиясини камайтириш, ресурслари чекланган ҳудудларда сил касаллигига чалинган беморларни даволашга янги ёндашувларни жорий қилиш орқали беморлар учун даволаш ва диагностика хизматларидан фойдалана олиш имкониятларини кенгайтириш масалалари белгиланган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мавжуд илмий адабиётларда СК-ДВКБ шакллари тарқалиш даражаси юқори бўлган шароитларда силнинг дори воситаларига бардошли шаклларини аниқлаш ва даволаш жараёнларини

ташкиллаштириш, силнинг дори воситаларига бардошли шакллари-нинг худуддаги эпидемиологик вазиятга таъсир кўрсатиши масалалари кам ёритилган.

Сил касаллигининг дори воситаларига бардошли шакллари-ни аниқлаш ва даволашнинг клиник муаммолари чет давлатлардаги S. Cox³, M. Bonnet⁴ ва бошқа олимлар илмий ишларида кенг ёритилган. Ҳамдўстлик давлатлари олимларидан В.Ю. Мишин⁵, Е.П. Шилова⁶, республика-мизнинг олимлари А.М. Убайдуллаев⁷, Н.Н. Парпиева⁸, Д.З. Мухтаров⁹, Ф.Қ. Ташпўлатова¹⁰, Д. Улмасовалар¹¹ сил касаллигининг этиопатогенетик фармакотерапияси борасида бир қатор илмий изланишлар олиб боришган. Республика-миз миқёсида силнинг ижтимоий-гигиеник аспектларига бағишланган қатор тадқиқотлар болалар ва ўсмирлар ўртасида (Х.П. Алимова, Т.Г. Ахмедов.), фертил ёшдаги аёллар ўртасида ўтказилган (Ф.Ф. Абдалова), шунингдек, сил оқибатида касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларининг ўзаро нисбати таҳлил қилинган (Х.Е. Рустамова). Қорақалпоғистон Республикасида силнинг дори воситаларига бардошли шакллари-ни аниқлаш ва даволаш самарадорлиги аввал таҳлил қилинмаган. Бундан ташқари, шу кунгача силнинг дори воситаларига сезувчан (ДС) ва дори воситаларига бардошли (ДБ) шакллари-ни комплекс даволашни миллий ва худудий дастурлар доирасида интеграциялаш жараёни кўриб чиқилмаган ва амалга оширилмаган. Бу махсус тадқиқот ўтказишни ва силга қарши ёрдамни ташкил қилишга тегишли ўзгартиришлар киритишни талаб қилади.

Қорақалпоғистон Республикаси минтақасида сил бўйича нохуш эпидемиологик вазият шароитида оилавий сил ўчоғининг эпидемиологик вазиятга таъсири таҳлил қилинмаган, ушбу ўчоқларнинг ижтимоий-гигиеник тавсифи баҳоланмаган. Шунингдек, силнинг ДС ва ДБ шакллари-ни амбулатор даволаш имкони баҳоланмаган.

Сил бўйича нохуш эпидемиологик вазият шароитида Қорақалпоғистон Республикасида сил касаллигининг ДБ шакллари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиши ва шифохона шароитида даволаш дори воситаларига бардошлик тобора ошиб бориш хавфи таҳлил қилинмаган ва баҳолаш ўтказилмаган.

³ Cox HS, Orozco JD, Male R, Ruesch-Gerdes S, Falzon D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in central Asia. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 865–872.

⁴ Bonnet M, Pardini M, Meacci F, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS one*. 2011; 6(8):e23081. doi:10.1371/journal.pone.0023081.

⁵ Мишин В. Ю., Комиссарова О. Г., Чуканов В. И., Кононец А. С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №2. - С. 50-51.

⁶ Шилова В.М. Противотуберкулезные стационары России: потребность, перспективы развития. // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №5. - С. 9-15.

⁷ Убайдуллаев А.М., Хамракулов Р.Ш., Мамарасулова О.У. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Узбекистан и меры по ее стабилизации // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. 2010. - №3-4. - С. 15

⁸ Парпиева Н.Н., Мухтаров Д.З., Белоцерковец В.Г., Саидова Ш.М., Мурмусаева Г.К. Частота и характер множественной лекарственной устойчивости среди больных с различными формами туберкулеза легких // Сборник трудов V-международного конгресса пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. 2008. - С. 111

⁹ Мухтаров Д. З., Султанова Р.А. Эффективность лечения больных с рецидивами туберкулеза и факторы, на неё влияющие // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №12. - С. 45-50.

¹⁰ Ташпўлатова Ф.Қ., Тарасова Н.В., Шкурина Н.Ю. Повышение эффективности лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. 2010. - №3-4. - С. 42-43

¹¹ Ulmasova D, Tillyashayov M, Turayev L, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Eurosurveillance* 2013; 18: 20609. (+36-3)

Бу омиллар эса сил касаллигини барвақт аниқлаш ва даволаш усуллари янада такомиллаштиришни, ўтказилаётган терапиянинг самарадорлигини ошириш ва касалликнинг ДВКБ шакллари тарқалишининг профилактикаси учун жуда муҳимдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг «Инфекцион, гигиеник, техноген ва экологик омилларнинг аҳоли соғлиғига таъсири илмий-тадқиқот ишлари тематик режаларига мувофиқ бажарилган. Давлат рўйхатидан ўтказиш рақами 02090010.

Тадқиқотнинг мақсади: Қорақалпоғистон Республикасида сил касаллигининг дори воситаларига бардошли шакллари тарқалганлигини инобатга олган ҳолда силнинг дори воситаларига бардошли шакллари аниқлаш ва даволаш усуллари самарадорлигини ошириш ҳамда силга қарши хизматни ташкил этиш бўйича самарали ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

Қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги тадқиқот **вазифалари** хал этилган:

Қорақалпоғистон Республикасида силнинг дори воситаларига бардошли шакллари тарқалганлик даражаси таҳлили негизида минтақадаги сил бўйича мураккаб эпидемиологик вазият сабабларини аниқлаш;

сил касаллигининг дорига бардошли шаклига чалинган беморлар ўртасида ўлимга олиб келувчи омилларни аниқлаш;

силнинг оилавий ўчоқлари узок муддат давомида сақланиб қолишига сабаб бўладиган ижтимоий-гигиеник ва тиббий омиллар таҳлили асосида ушбу ўчоқларни соғломлаштириш бўйича тавсияларни ишлаб чиқиш;

сил микобактерияларининг дори воситаларига сезувчанлигини аниқлаш усуллари самарадорлигини ва Қорақалпоғистон шароитида уларнинг ташкилий жиҳатдан қўлланилиш имкониятларини баҳолаш ва тегишли хулосаларни асослаш;

силнинг дорига бардошли шакллари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиш хавфини баҳолаш ва тегишли хулосаларни асослаш;

минтақада силнинг бардошли шакллари даволашда турли ташкилий ёндашувлар самарадорлигини ўрганиш асосида тегишли хулосаларни асослаш;

силни амбулатор ва стационар шароитда даволаш жараёнини ташкил қилишнинг самарадорлигини қиёсий баҳолаш ва силга қарши хизматни ташкиллаштиришда янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Қорақалпоғистон Республикасида 1990–2012 йиллар давомида қайд қилинган сил касаллиги билан касалланиш, у туфайли ногиронлик ва ўлим ҳолатлари бўйича статистик маълумотлар; DOTS ва DOTS-Плюс дастурларини амалга ошириш бўйича маълумотлар базаси; 204 оилавий сил ўчоғи ва шу ўчоқлардаги 440 нафар беморлар; СК-ДВКБ шаклига чалинган 2275 нафар беморлар, шу жумладан, 76 нафар

тиббиёт муассасалари ходимлари, амбулатор ва стационар шароитда даволанган 3187 нафар силга чалинган беморлар танлаб олинди.

Тадқиқотнинг предмети: сил микобактерияларининг дорига сезувчанлигини аниқлаш усуллари, дорига бардошли сил шакллариининг тарқалганлик даражаси, уларни аниқлаш ва даволаш.

Тадқиқотнинг усуллари: логистик регрессия ва ишончлилиқ интервали усуллариини қўллаб статистик таҳлил юритиш, социологик сўров, корреляцион таҳлил, тиббий хужжатларни ўрганиш ва уларни эксперт баҳолаш.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудидаги сил бўйича мураккаб эпидемиологик вазият унинг дорига бардошли шакллари тарқалиш даражаси юқорилиги билан боғлиқ экани исботлаб берилган;

силнинг оилавий ўчоқлари узоқ муддат сақланиб қолишига сабаб бўладиган асосий омиллар ўчоқлардаги касаллик манбасининг дорига бардошлиги, санитар-гигиеник шароитларнинг қониқарсизлиги ва уларда олиб борилаётган профилактик ва соғломлаштириш тадбирларининг ташкилий жиҳатдан муайян вазиятга номутаносиблиги сабабли экани аниқланган;

силга чалинган беморлар даволаш жараёнини амбулатор шароитда ташкил қилишнинг маҳаллий шароитларга мослаштирилган ёндашувлари ишлаб чиқилган;

сил касаллигининг ДС ва ДБ шаклларига чалинган беморлар даволаш жараёнини амбулатор шароитда муваффақиятли ташкил қилиш мумкинлиги исботланган;

сил касаллигининг ДБ шаклларига чалинган беморларни аниқлашнинг молекуляр генетик усули “олтин стандарт” усули билан солиштириш негизида ташкилий жиҳатдан унинг Қорақалпоғистон шароитида қўллаш мумкинлиги ва мақсадга мувофиқлиги асослаб берилган;

силнинг ДБ шаклига чалинган беморларни шифохонада даволаш жараёнида дорига бардошлик даражасининг ўсиши ва унинг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиши сил микобактериялари (СМБ) штаммлари генетик таҳлили асосида исботлаб берилган ва тиббиёт муассасалари ходимларига юқиш хавф омиллари аниқланган;

мавжуд силга қарши шифохона ўринлари қуввати эҳтиёждан ортиқлиги аниқланиб, силга қарши шифохоналар тармоғи ва улардаги ўринлар сонини оптималлаштириш зарурлиги исботланган;

аҳолига силга қарши ёрдам кўрсатишнинг ташкилий тамойилларини қайта кўриб чиқиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

оилавий сил ўчоқларидаги профилактик ва соғломлаштириш тадбирларини ташкил қилишда касаллик манбасининг дорига

сезувчанлигини ва яшаш жойидаги санитар-гигиеник шароитларини инобатга олган ҳолда дифференциал ёндашиш тавсия этилган;

силнинг дорига бардошли шакллари чалинган беморларнинг даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган ташкилий ёндашувларда уларда даволанишга бўлган иштиёқни оширишга қаратилган психосоциал қўллаб-қувватлаш тадбирларини амалга ошириш тавсия этилган;

сил касаллигининг назокомиал трансмиссиясини камайитириш мақсадида силга чалинган беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг ташкилий асосларини қайта кўриб чиқиш, бунда беморларни шифохонага ётқизишдан олдин экспресс молекуляр генетик усулларни қўллаган ҳолда дорига сезувчанлик профилини аниқлашни, барча даволаш профилактика муассасаларида инфекция назорат чора-тадбирлари режасини ишлаб чиқиш ва унга қатъий риоя қилишни назарда тутувчи ташкилий иложларни амалга ошириш зарурлиги кўрсатилган;

сил касаллигининг дорига бардошли шакллари тарқалганлик даражаси юқори бўлган вазиятда силга чалинган беморларни даволаш жараёнини ташкил қилишда уларни даволашнинг жадал босқичида қоида тариқасида шифохонага ётқизиш амалиётидан воз кечиш, мавжуд силга қарши шифохона ўринлари сонини ҳақиқий эҳтиёждан келиб чиққан ҳолда оптималлаштириш тавсия этилган;

силга чалинган беморларни даволашни ташкил қилишда улар эҳтиёжларини қондиришга йўналтирилган, иқтисодий ва тиббий жиҳатдан самарали бўлган амбулатор шароитда даволашга ҳар бир бемор клиник ҳолати, атрофдагилар учун хавфлилик даражаси, унинг яшаш жойидаги социал-гигиеник шароитларни инобатга олган ҳолда индивидуал ёндашиш зарурлиги кўрсатилган.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги: Танлаб олинган ҳудудлар аҳолиси популяцияси даражасида ва репрезентатив клиник материал асосида ўтказилгани, қўлланилган тадқиқот усуллариининг объективлиги, ўтказилган статистик қайта ишловлар (ишончлилик интервали, логистик регрессия, бир ва кўп ўлчамли солиштирма таҳлиллар) илмий тадқиқотнинг ишончлилигини тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Илмий изланиш натижасида минтақадаги сил касаллиги бўйича мураккаб эпидемиологик вазият силнинг дорига бардошли шакллари тарқалганлик даражаси билан боғлиқлиги, силнинг беморлар ва тиббиёт муассасалари ходимлари ўртасида шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиш хавфи юқорилиги, уни бартараф қилиш учун силга қарши хизматнинг ташкилий асосларини қайта кўриб чиқиш зарурлиги исботлаб берилган. Ўтказилган тадқиқот натижалари ҳавола индекси юқори бўлган етакчи хорижий илмий журналларда ҳаммуаллифликда чоп этилган иккита инглиз тилидаги мақолаларга 19 та ҳавола қайд қилинган.

Аниқланган омилларни инобатга олган ҳолда аҳолига кўрсатилаётган силга қарши хизматни ташкил қилишни такомиллаштириш бўйича илмий

асосланган таклифлар ишлаб чиқилган. Инфекцион назорат бўйича услубий қўлланма ва СК-ДВКБ шакллари барвақт аниқлаш ва амбулатор шароитда даволашни ташкил этиш, силнинг оилавий ўчоқларини соғломлаштиришни ташкил қилиш бўйича тавсиялар Қорақалпоғистон Республикаси ва Ўзбекистоннинг бошқа минтақаларидаги даволаш-профилактика муассасаларида “сил касаллигини комплекс даволаш” лойиҳасини амалга ошириш жараёнини ташкил қилишда қўлланилиши мумкин. Силнинг ДС ва ДБ шакллари амбулатор шароитда даволашни ташкил қилиш мумкинлиги исботланган, бу эса силга қарши хизмат тармоғи ва ундаги шифохона ўринлари сонини оптималлаштиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Силнинг дорига сезувчанлигини экспресс молекуляр тестни қўллаган ҳолда ишлаб чиқилган диагностик ва даволаш алгоритми Қорақалпоғистон Республикаси даволаш профилактика муассасалари амалиётга жорий қилинган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2015 йил 16 январдаги 8к-2/39-сонли хати; Соғлиқни сақлаш вазирлиги хулосаси; Қорақалпоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2011 йил 30 ноябрдаги 298-сонли буйруғи);

«Даволаш-профилактика муассасаларида силга қарши инфекцион назорат бўйича қўлланма» даволаш-профилактика ва санитария-эпидемиология муассасалари фаолиятига татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 12.05.2012 йилдаги хулосаси); Бунинг натижасида сил касаллигининг беморлар ва тиббиёт ходимлари ўртасидаги шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиш хавфини 40% га камайтиришга эришилган;

сил касаллигини бирламчи тиббиёт бўғин муассасаларида барвақт аниқлаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган натижалар «Нафас йўллари касалликларига чалинган беморларни даволаш» мавзусидаги услубий қўлланма»га киритилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (12.07.2010 й.);

«Силга чалинган беморларни амбулатор шароитда даволаш учун танлаб олиш мезонлари» тўғрисидаги йўриқнома Қорақалпоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 3 февралдаги 39-сонли буйруғи билан 8 та туман ва шаҳар ҳудудидаги силга қарши ва бирламчи тиббий ёрдам муассасалари амалиётига жорий қилинган. Илмий натижаларнинг жорий этилиши сил касаллигини даволашга ихтисослашган шифохона ўринларини 25 фоизга қисқартирган (Қорақалпоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 16 январдаги 1/28-сонли хати);

«Сил касаллигининг дори воситаларига кўп бардошли шакллари (СК-ДВКБ) даволашни ташкил қилиш бўйича қўшма консилиум тўғрисидаги Қоида», «Болалар ва ўсмирларда СК-ДВКБ шакллари даволашни ташкил қилиш тўғрисидаги Қоида», «СК-ДВКБ шакллари билан даволанаётган беморларни амбулатор даволашга эрта чиқариш мезонлари тўғрисидаги Қоида», «СК-ДВКБ шакллари DOTS Плюс дастурида

даволашни нохуш натижа билан якунлаган беморларни паллиатив даволаш бўлими тўғрисидаги Қоида» Қорақалпоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирининг 2.12.2011 йилдаги 299-сон буйруғи билан тасдиқланган ва ҳудуддаги даволаш-профилактик ва санитария-эпидемиология муассасалари фаолиятида қўлла-нилган;

«Силни барвақт аниқлаш ва амбулатор шароитларда даволашнинг умумлаштирилган тажрибаси, унинг ўчоқларини дорига бардошлик про-филини инобатга олган ҳолда таснифлаш, силга чалинган беморларни паллиатив даволаш қондаси» Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирининг 24.10.2014 йилдаги «Силга қарши хизматни такомиллаштириш тўғрисида»ги 383-сон буйруғини ишлаб чиқишда фойдаланилган.

Ишнинг апробацияси. Диссертация ишининг асосий қоидалари «42-Халқаро ўпка касалликлари конференцияси»да (Лилль, Франция, 2011); «43-Халқаро ўпка касалликлари конференциясида» (Куала-Лумпур, Малайзия, 2012); «44-Халқаро ўпка касалликлари конференциясида» (Париж, Франция, 2013); Унутилган касалликларни даволаш соҳасидаги илмий ютуқлар бўйича симпозиумда (Нью-Йорк, АҚШ, 2012); «Сил касаллигига қарши хизмат тизими: бемор эҳтиёжларига йўналтирилган ёндашув. Марказий Осиёда ва Шарқий Европада сил касаллигини даволаш» Халқаро симпозиумида (Бишкек, Қирғизистон, 2012); Марказий Осиё ва Шарқий Европа минтақасида силни амбулатор даволашни кенгайтириш ва болаларга кўрсатилаётган парваришни такомиллаштириш» халқаро симпозиумида (Душанба, Тожикистон, 2013); «Марказий Осиёда сил касаллигини даволашни кенгайтириш учун кучларимизни бирлаштирайлик» Халқаро симпозиумида (Тошкент, 2011); сил касаллигининг дорига бардошли шакллари аниқлаш ва даволаш муаммолари бўйича илмий-амалий семинарда (Самарқанд, 2011; Нукус, 2012), «Орол бўйи аҳолисининг соғлиғини сақлаш ва тиббий-экологик муаммолар» халқаро ташкилотлар вакиллари иштирокидаги республика илмий-амалий конференциясида (Нукус, 2012); «Сил касаллиги ва ўпканинг сурункали носпецефик касалликлари муаммолари» илмий-амалий семинарида (Урганч, 2011); Маъмун академиясининг «Геронтологияда Авиценнанинг меросини ўрганиш» илмий-амалий конференциясида (Хива, 2013) тақдим этилган. Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг «Соғлиқни сақлашни ташкил қилиш, молиялаштириш ва бошқариш» кафедраси ва кафедралараро мажлисида (Тошкент, 2016), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.19.01 рақамли Илмий Кенгаш қошидаги илмий семинарда (2016, Тошкент) апробация қилинган.

Натижаларнинг эълон қилиниши. Диссертация тадқиқоти натижа-лари асосида 27 та илмий иш, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий нати-жаларини нашр қилиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган миллий нашрларда 12 та мақола ва тиббиёт фанлари юқори даражада

ривожланган хорижий давлатларнинг нуфузли илмий нашрларида 4 та мақола чоп этилган. Шунингдек, 11 та илмий конференцияларда чоп этилган маъруза тезислари, жумладан, уларнинг 8 таси халқаро ва 3 таси республика конференциялари материаллари таркибида чоп қилинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертациянинг ҳажми 195 саҳифадан иборат. Унинг тузилиши қуйидаги таркибий қисмлардан ташкил топган: титул varaғи; мундарижа; докторлик диссертацияси аннотацияси; асосий қисм (4 та боб); хулоса; 254 та номдаги фойдаланилган адабиётлар рўйхати; иловалар (24 та жадвал ва 26 та расм).

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

КИРИШ. Диссертациянинг кириш қисми авторефератнинг «Докторлик диссертацияси аннотацияси» бўлимига айнан келтирилган. Унда диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси ҳамда тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги ёритиб берилган. Шунингдек, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти, предмети ва усуллари тизимли равишда келтирилган. Мазкур қисмда диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги ва амалий натижалари очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги кўрсатилган, ишнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган ҳамда тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши ифодаланган. Шулар билан бир қаторда ишнинг апробацияси, натижаларнинг эълон қилиниши ҳамда ишнинг ҳажми ва тузилишига оид маълумотлар берилган.

Диссертациянинг I боби «Дориға бардошли силни аниқлаш ва даволашни ташкил қилишда замонавий ёндашувлар» деб номланиб, унда сил касаллиги бўйича эпидемиологик вазиятнинг, СК-ДВКБ ва бошқа бардошли шакллари тарқалишининг ҳозирги ҳолати баён қилинган. Силнинг ДБ шакллари аниқлаш ва даволаш жараёнини ташкил этишдаги асосий муаммолар, силнинг ДБ шакллари дунёдаги ушбу касаллик бўйича умумий эпидемиологик вазиятга таъсири кўрсатилган, шунингдек, ресурслари чекланган ҳудудларда шифохона шароитида сил касаллигининг бардошли шакллари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиш хавфи юқорилигини кўрсатувчи илмий адабиётлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг II боби “Тадқиқот объектлари ва уларни ўрганишда қўлланилган усуллар тансифи” деб номланиб, унда танлаб олинган тадқиқот материаллари, объектлари ва уларни ўрганишда қўлланилган тадқиқот усуллари баён қилинган. Тадқиқот объектлари Қорақалпоғистон Республикаси силга қарши даволаш профилактика муассасаларида назоратда турган беморлар, минтақадаги 4-та шаҳар ва туманлари аҳолиси ва тиббиёт муассасалари ходимлари ҳамда

Қорақалпоғистон Республикасининг 8 та туман ва шаҳарлари силга қарши даволаш муассасаларида силнинг ДБ шакли аниқланган ва даволанган барча беморлар ташкил қилди.

Қорақалпоғистон Республикасида 1991-2011 йиллардаги сил касаллиги билан касалланиш ва унинг оқибатидаги ўлим кўрсаткичлари бўйича статистик ҳисоботлар, Худудий DOTS марказининг лойиҳани 1998-2011 йиллар давомида амалга ошириш бўйича маълумотлар базаси, 2003-2011 йиллар давомида аниқланган сил касаллигининг ДБ шаклларида чалинган беморлар ва 1-сон республика сил касалликларига қарши кураш диспансери бактериологик лабораториясининг маълумотлар базаси, Нукус шаҳридаги 2-сонли силга қарши даволаш шифохонасида 2007 йилда СК-ДВКБ шакли билан даволанган 87 нафар беморнинг СМБ штаммларининг генетик таҳлили ва дорига сезувчанликни текшириш натижалари, Қорақалпоғистон Республикасида мавжуд бўлган барча 204 та оилавий сил ўчоқларини комплекс ўрганиш натижалари, Қорақалпоғистон Республикаси 4 та худудининг (Тахтақўпир, Қораўзак, Чимбой туманлари ва Нукус шаҳри) тиббиёт муассасалари ходимлари ўртасида қайд қилинган барча СК-ДВКБ ҳолатлари, 2011-2014 йиллар давомида минтақанинг 11 та туман ва шаҳарларида аниқланиб, амбулатор ва шифохона шароитида даволанган 3187 нафар беморни даволаш натижалари таҳлил қилинган.

Сил касаллигининг дори воситаларига турли даражада бардошли бўлган шаклларида чалинган беморларни даволаш самарадорлиги силнинг ДБ шакли ташхиси тасдиқланиб, DOTS-Плюс дастурига киритилган 2259 нафар беморни даволаш жараёни натижалари бўйича баҳоланган. СК-ДВКБ шакллари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиши хавфини аниқлаш Нукус шаҳридаги 2-сон сил касаллигига қарши даволаш шифохонасида 2007 йил давомида даволанган 87 нафар беморнинг СМБлари штаммларининг дорига сезувчанлиги ва улар ДНКси генетик текшируви натижалари асосида ўрганилган. Ушбу беморларда шифохона шароитида даволашдан аввал ва даволангандан сўнг олинган СМБ штаммлари генетик бир хиллиги (СМБ штаммларининг ДНК сполинготиплаш) текшируви ўтказилган. Шундан, даволаниш даврида дорига бардошлиқ ўсиши кузатилган 18 нафар беморда даволанишдан аввал ва даволанишдан сўнг СМБ штаммлари ДНК си “бармоқ излари” солиштириб кўрилган.

СК-ДВКБ шакллари касбга боғлиқ юқтириш хавф даражаси 2003-2011 йиллар давомида Қорақалпоғистон Республикасининг 4 та худудидаги тиббиёт ходимлари ўртасида қайд қилинган барча (76 нафар) СК-ДВКБ шакли билан касалланиш ҳолатлари таҳлили асосида ўтказилган. Шу минтақалардаги тиббиёт ходимлари ва аҳолининг умумий популяцияси ўртасида СК-ДВКБ шакли билан кумулятив касалланиш кўрсаткичининг қиёсий таҳлили ўтказилиб, унинг натижалари бўйича тиббиёт муассасалари ходимлари турли тоифалари ўртасида касалланишнинг нисбий хавфи ҳисоблаб чиқилган.

Қорақалпоғистон Республикасида силнинг оилавий ўчоқлари узоқ муддат сақланиб қолишига сабаб бўлаётган ижтимоий-гигиеник ва тиббий-биологик омилларни аниқлаш мақсадида ҳудудда қайд қилинган барча 204 та оилавий сил ўчоқлари ва уларда яшайдиган 440 нафар сил касаллигига чалинган беморлар ўрганилган. Шунингдек, оилавий сил ўчоқларидаги барча оилада (668) ва оиладан ташқарида (558) мулоқатда бўлган шахслар текширилган. Силнинг оилавий ўчоқларининг ижтимоий-иқтисодий аҳволи Ўзбекистон Республикаси иқтисодиёт вазирлиги ва Давлат статистика қўмитасининг 2011 йил 22 мартдаги қўшма қарори асосида аҳолининг жами даромадини ҳисоблаш услубига мувофиқ аниқланган. Моддий-маиший шароитлар оиланинг ҳар бир аъзосига тўғри келадиган даромадлар ҳажми бўйича баҳоланган.

Сил касаллигининг ДБ ва ДС шаклларида чалинган беморларни амбулатор ва шифохона шароитида даволаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили Қорақалпоғистон Республикасининг 11 та туманида 2011-2013 йиллар давомида амбулатор ва шифохона шароитида даволанишни бошлаган ва 2014 йил сентябрь ҳолатига даволаш натижалари аниқланган 3187 нафар беморнинг даволаш самарадорлиги солиштирма таҳлили мисолида ўтказилган. Даволаш натижаси аниқланган беморнинг 1990 нафари силнинг ДС ва 1197 нафари ДБ шаклига чалинган.

Тадқиқотнинг асосий усуллари қуйидагилардан иборат: расмий статистик маълумотлар таҳлили, касалланиш, ногиронлик ва ўлим ҳолатларининг интенсив кўрсаткичлари, DOTS ва DOTS Плюс дастурларини амалга ошириш самарадорлиги (соғайганлар, даволанишни якунлаганлар, даволашни ноҳуш натижа билан якунлаганлар, даволаш тартибини бузиш, ўлим) кўрсаткичлари, беморларнинг тиббий ҳужжатларидан нусха олиш ва уларни эксперт баҳолаш, тиббий муассасалар ходимлари ўртасидан СК-ДВКБ шаклига чалинган беморлар диспансер назорат карталари ва шифохона шароитида даволашда дори воситаларига бардошлик ошган беморлардан олинган СМБ штаммлари бактериологик ва генетик текшириш натижалари таҳлили, махсус тузилган анкета бўйича сўров ўтказиш, сил касаллигининг оилавий ўчоқлари узоқ вақт давомида сақланиб қолишига сабаб бўладиган омилларни аниқлаш, сил касаллигининг ДБ шакллари даволаш натижаларини бир ва кўп ўлчамли таҳлили, логистик регрессия ва ишонччилик интервалини аниқлаш усуллари қўлланган ҳолда таҳлил қилиш.

Диссертациянинг III боби “Қорақалпоғистонда силнинг дорига бардошли шакллари тарқалганлиги ва унинг минтақадаги эпидемиологик вазиятга таъсири” деб номланиб, унда Қорақалпоғистон Республикасида СК-ДВКБ шакллари тарқалишини ўрганиш натижалари, сил касаллиги бўйича эпидемиологик вазиятга унинг ДБ шакллари тарқалганлиги даражасининг таъсири, оилавий сил ўчоқларининг узоқ сақланиб қолишига таъсир қилувчи омиллар ва уларнинг ҳудуддаги мураккаб эпидемиологик вазиятга таъсири баён қилинган.

Сил билан касалланиш, ундан ногиронлик ва ўлим ҳолатлари бўйича ретроспектив таҳлиллар Қорақалпоғистоннинг барча ҳудудлари DOTS стратегияси билан қамраб олиниши натижасида сил бўйича эпидемиологик вазият барқарорлашганлигини кўрсатди. Шунга қарамадан, минтақада сил билан касалланиш кўрсаткичлари Ўзбекистон Республикасининг ўртача кўрсаткичларидан икки марта, ўлим кўрсаткичлари эса уч марта юқори бўлиб қолмоқда. Сўнгги 12 йил мобайнида ҳудудда DOTS дастури бўйича даволаш самарадорлиги 15% га пасайиб, даволашни нохуш натижа билан яқунлаганлар улуши ошмоқда. Бу ҳолат айниқса, биринчи маротаба силга чалинган бациляр (БК+) беморлар ўртасида яққол кузатилмоқда. Бу эса барча беморларни DOTS дастури доирасида дорига сезувчанлик профилини инобатга олмасдан биринчи қатор препаратлар билан стандарт даволаш оқибатида дорига бардошликнинг “амплификация эффекти” юзага келиши сабабли ҳудудда дори воситаларига бирламчи бардошлик ошганлигидан далолат беради.

Таҳлиллар сўнгги 10 йилдаги вазият силнинг ДБ шакллари тарқалганлик даражаси ошганлигини (27% дан 60% гача) кўрсатди. СК-ДВКБ шакли бирламчи аниқланган беморлар ўртасида 3,2 марта ўсган (2001 й. 13% дан 2010 й. 42% гача). Мазкур динамика ҚРсида сил касаллиги бўйича нохуш эпидемиологик вазият силнинг ДБ шакллари тарқалиш даражаси юқорилиги сабабли юзага келганлигини тасдиқлайди.

Оилавий сил ўчоқларидаги ижтимоий-гигиеник ва тиббий-биологик омилларни ўрганиш, бу ўчоқларнинг узок муддат сақланиб қолиш асосий сабаблари ўчоқлардаги беморларнинг аксарият кўпчилигидаги касаллик манбасининг ДБ сил шаклига чалинганлиги (72%), улардаги санитар-гигиеник ва ижтимоий-иқтисодий яшаш шароити паст даражадалиги ва ушбу ўчоқларни соғломлаштиришга қаратилган даволаш-профилактика чоратadbирларининг самарасизлиги эканлигини кўрсатди.

Мазкур тадқиқот доирасида аниқланган ижтимоий-гигиеник омиллар таҳлили оилавий сил ўчоқларидаги оилаларнинг 51% да 5 нафардан ортиқ киши яшаши, 68,4% ҳолатларда оила аъзолари куз-қиш фаслида хонани шамоллатиш имконияти чекланган ноқулай маиший шароитларда яшашини кўрсатди. Бу эса оилавий сил ўчоқларида бемор билан мулоқатда бўлган шахсларга касаллик юқиш хавфини оширади. Сўров-интервью маълумотларига кўра, кўпчилик оилаларда овқатланиш миқдори ва сифати, айниқса, оқсил моддаларини истеъмол қилиш хажми санитар-гигиеник истеъмол меъёрларига тўғри келмайди. Буларнинг барчаси силнинг оилавий ўчоқлари узок муддат давомида сақланиб қолишига олиб келадиган муҳим ижтимоий омиллар ҳисобланади.

Оилавий сил ўчоқларида бемор билан мулоқатда бўлган шахсларда сил касаллигига чалиниш ҳолатларининг атига учдан бирида (34%), касаллик уларни мақсадли профилактик текшириш жараёнида аниқланган, 43% оилавий ўчоқларда мулоқатда бўлган шахсларда касаллик бемор тиббиёт муассасасига фаол сил белгилари билан мурожаат қилганидан сўнг

аниқланган. Бу ҳолат жойлардаги фтизиатрия хизмати фаолиятидаги жиддий камчиликлардан ва давлат санитария-эпидемиология назорати хизмати томонидан оилавий сил ўчоқларида ўтказилаётган эпидемияга қарши чора-тадбирлар ижроси суи назорат қилинишидан далолат беради.

Оилавий сил ўчоқларидаги беморлар биринчи маротаба силга қарши даволаниш жараёнида даволаш самарадорлиги 57% ни ташкил қилиб, 19 % ҳолатларда даволаниш нохуш натижа билан якунланган. Бу эса оилавий сил ўчоқларидаги беморларни DOTS дастури доирасида силга қарши биринчи қатор препаратлар билан даволаш етарли самара бермаслигидан далолат беради. 56% ҳолатларда сил ўчоқларидаги беморларда касалликнинг қайталаниши (рецидив), учдан бирида эса—икки мартадан кўп рецидив қайд этилган. Рецидив қайд қилинган беморларда даволаниш самарадорлиги 35% ташкил қилиб, бу натижа DOTS стратегияси мақсадли кўрсаткичлардан 2,5 марта паст. Дориға сезувчанлик таҳлили натижалари мавжуд бўлмаса-да, рецидив ҳолатларининг учдан бирида (33%) фтизиатрлар томонидан беморларға эмпирик тарзда DOTS дастуридан ташқари, даволаш схемасиға иккинчи қатор икки ёки уч препарат қўшилиб, такроран даво тайинланган. Бу эса, ўз навбатида беморлардаги дориға бардошликнинг ошишиға олиб келади.

Ўрганилган сил ўчоқлардаги 668 нафар оилада ва 558 нафар оиладан ташқарида мулоқатда бўлган шахслар, шу жумладан 309 нафар бола тиббий кўрикдан ўтказилди. Ушбу шахслар текширувға соғлом ҳисобланиб, текшириш давомида уларнинг 28 нафарида силнинг ДБ ва 29 нафарида ДС шакллари аниқланган. Бундан ташқари, сил ўчоғида мулоқатда бўлганларнинг 45%и силга қарши хизмат мутахассислари томонидан ҳисобға олинмаган ва айнан ҳисобға олинмаган мулоқатдаги шахсларнинг 19 нафарида силнинг фаол шакли аниқланган.

Силнинг оилавий ўчоқларида мулоқатда бўлган шахслар ўртасида сил билан касалланиш кўрсаткичи тегишли контингентнинг ҳар 10 минг нафарига 465 ни ташкил қилди. Умуман Қорақалпоғистон Республикаси бўйича сил билан мулоқатда бўлган шахслар ўртасида бу кўрсаткич расмий статистик маълумотларға кўра 58,4ни ташкил қилади. Бу эса оилавий сил ўчоғидаги мулоқатда бўлган шахсларни текширишда аниқланганидан 8 марта кам.

Қорақалпоғистонда DOTS дастурини амалға ошириш даврида силнинг бациляр ҳолатлари ўртасида вафот этган беморлар улуши динамикада анча ўсган. (1998 йилда 9,4% дан 2009 йилда 18,6% гача). Минтақада дастурни амалға ошириш давомида аввал силга қарши даволанган бациляр ҳолатлар ўртасида вафот этганлар улуши бирламчи аниқланган беморлар улушидан икки марта кўп бўлиб, 2000-2009 йиллар давомида бу тафовут 3,5-4 мартани ташкил қилган. Силға чалинган беморларни аввал силға қарши даволанган ва бирламчи аниқланган ҳолатлари ўртасида ўлим кўрсаткичлари тафовути аввал силдан даволанган беморлар ўртасида дориға бардошликнинг юқорилиги ва унинг динамикада ўсиши оқибатидир.

Барча СК-ДВКБ шаклига чалинган беморлар ўртасида ўлим ҳолатлари улуши 9,9% ни, даволанишни бошлаганлар ўртасида 6,1% ни, даволанишни бошламаган беморлар ўртасида 23,3% ни ташкил қилиб, бу СК-ДВКБ шаклида даволашни кечиктириш бемор учун ўлим хавфини уч мартага ошишини кўрсатади. Даволанишни бошлаган СК-ДВКБ шаклига чалинган беморлардаги ўлим ҳолатларининг асосий сабаблари даволаниш тартибини бир неча маротаба бузиш ва тавсия этилган даволашдан бош тортишдир ($P < 0.001$). 2003-2011 йиллар давомида DOTS Плюс дастури доирасида силнинг ДБ шаклига чалинган беморлар ўртасида ўлим кўрсаткичлари динамикада пасайиши (23% дан 7% гача), бу беморларда бардошли сил ташхиси барвақт аниқланиши ва самарали даволаниш жараёнини эрта бошлаш натижасидир.



1-расм. Силнинг ДБ шаклига чалинган беморларда ўлим кўрсаткичлари (100 нафар мос гуруҳдаги беморга).

Таҳлиллар ўлим кўрсаткичлари дорига бардошлик даражасига ва бемор силга қарши аввал даволанганлигига боғлиқлигини кўрсатди. Моно ва полирезистент ҳолатлар ўртасида бу кўрсаткич 4% ни, ДВКБ ҳолатларда 7,1% ни, силнинг дори воситаларига кенг бардошли (СК-ДВКенгБ) шаклига чалинган беморларда 18,8% ни ташкил қилди. DOTS дастури доирасида аввал даволанган беморлар ва даволашни нохуш натижа билан яқунланган беморлар ўртасида ўлим ҳолатлари 10% ни, даволаниш тартибини бузган беморлар ўртасида 7,1% ни ташкил қилди. СК-ДВКБ шакли аниқланган янги ҳолатлари ўртасида ўлим кўрсаткичлари энг паст бўлиб, ўртача 3,5% ни ташкил қилди.

Тадқиқотда иккинчи қатор препаратларга бардошлик ва даволаш бошлагунга қадар беморнинг клиник аҳволи оғир бўлиши ўлим ва даволаш нохуш натижа билан яқунланишига тифиз боғлиқ факторлар эканлиги, шунингдек, анамнезида алкоголизм, касалхонага ётқизиш даврида балғам билан қон ташлаш, ўзгаларнинг ёрдамисиз ҳаракатлана олмаслик, энтикиш (тинч аҳволда минутига 30 мартадан ортиқ нафас олиш), тана вазни дефецити ва иккинчи қатор силга қарши дори воситаларига бардошлик даволашнинг

ўлим ёки нохуш натижа билан якунланишини башоратловчи муҳим омиллари эканлиги аниқланди ($P < 0.001$).

2003-2012 йиллар давомида Қорақалпоғистонда диагностика мақсадида 4398 нафар беморлар балғамини дорига сезувчанликка текширишда силнинг ДС шакллари улуши 16,5% ни, монорезистент шакли 8,6% ни, полирезистент сил улуши 8,8% ни, СК-ДВКБ шакллари 65,1% ни ва СКДВКенгБ шакли улуши 0,9% ни ташкил қилган. 2010 йилда Ўзбекистоннинг барча минтақаларида дорига бардошлик тарқалишини ўрганиш натижалари бўйича хавотирга соладиган кўрсаткичлар аниқланган. Тадқиқотда Қорақалпоғистонда СК-ДВКБ шаклининг тарқалиш даражаси энг юқори эканлиги, яъни янги бациляр ҳолатлар ўртасида СК-ДВКБ шакли улуши 42,2% ни, аввал даволанган бациляр ҳолатлари ўртасида 80% ни (ЎзР да мос равишда 22,4% ва 60% ни) ташкил қилган. Дори воситаларига бирламчи бардошлик кўрсаткичларининг бундай тафовутининг эҳтимолли сабабларидан бири ҳудудда аввалдан дорига бардошлик даражаси юқорилиги бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, Қорақалпоғистонда DOTS стратегиясини амалга ошириш бошқа минтақалардан 4-5 йил олдин бошланган ва барча беморларни биринчи қатор препаратлар билан стандарт даволаш мамлакатимизнинг бошқа минтақаларига нисбатан узоқ муддат давом этган.

Силнинг ДБ шакллари тарқалганлик даражасининг динамикада ўсиши ҳам алоҳида эътибор қаратишни талаб қилади. 2001-2010 йиллар давомида дорига бирламчи бардошлик уч баробар (13% дан 42% гача), аввал даволанган беморлардаги орттирилган бардошлик эса икки баробар (40% дан 80% гача) ўсган. Шу муддат давомида силдан аввал даволанган беморлар билан сил бирламчи аниқланган беморлар ўртасида дорига бардошлик даражаси тафовути 3 мартадан 1,8 мартагача камайиши силда дорига бирламчи бардошликнинг олдини олиш учун фақат DOTS стратегияси амалга ошириш етарли самара бермаслигини тасдиқлайди. Қорақалпоғистонда СК-ДВКБ шакллариининг тарқалиш даражасининг ўсиш суръатлари, айниқса бирламчи аниқланган беморлар ўртасида, мамлакатимизнинг бошқа минтақалари ва қўшни давлатларга солиштирганда жадалроқ рўй бермоқда. СК-ДВКБ шаклларнинг бундай ўсиш суръатлари ҳудудда сил касаллиги устидан назорат қилишга жиддий хавф солади.

Диссертациянинг тўртинчи боби “Дорига бардошли силни тезкор аниқлаш усуллариининг самарадорлиги ва унинг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалишига таъсири” деб номланиб, унда минтақада дорига сезувчанликни аниқлашнинг ҳар хил усуллари самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш, тиббиёт муассасалари ходимларининг СК-ДВКБ шаклини шифохона ичи инфекцияси сифатида юқтириш хавфи ва шифохона шароитида даволашда дорига бардошлик ўсиши хавфини баҳолаш натижалари тақдим этилган.

Тадқиқотда сил микобактерияларининг дорига сезувчанлигини аниқлашда “олтин стандарт” усул ҳисобланган суяқ муҳитда

микобактериялар ўсиши индикатор трубкаси (MGIT тизими) ва тезкор молекуляр генетик усул *Hain*-тест ёрдамида дорига сезувчанликни аниқлаш самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш мақсадида 102 балғам намунасининг дорига сезувчанлик таҳлили (ДСТ) натижалари солиштирилган. *Hain*-тест натижаларига кўра, 102 балғам намунасидан 67 таси (65,7%) ҳар икки препаратга ҳам (изониазид ва рифампицин) бардошли, 24 таси (23,5%) сезувчан эканлиги, 10 та намуна (9,8%) изониазидга бардошли, аммо рифампицинга сезувчан; 1 та (0,98%) намуна изониазидга сезувчан ва рифампицинга бардошли эканлиги аниқланган.

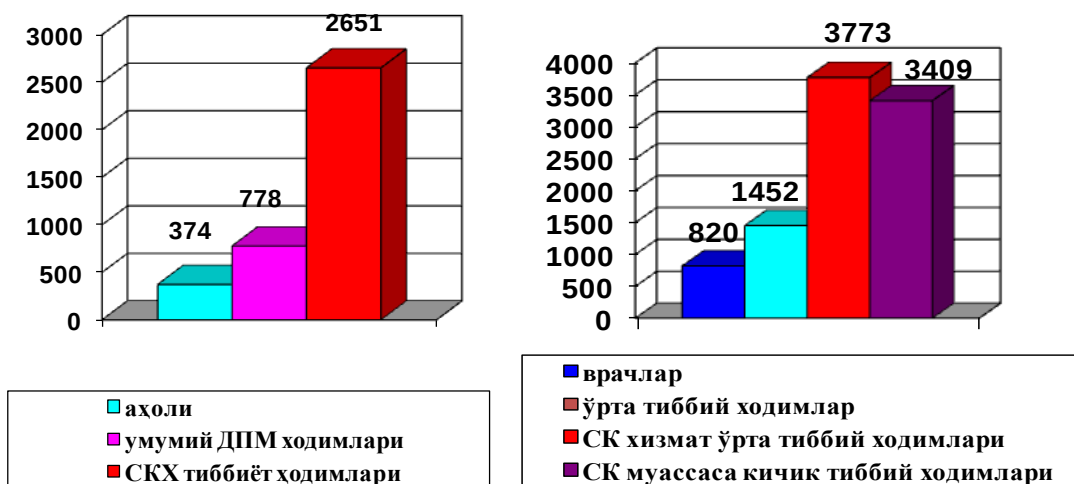
Шу беморларнинг 102 балғам намуналарини MGIT тизими ёрдамида ДСТ ўтказилганда, 67 та (65,7%) намуна изониазид ва рифампицинга бардошли, 19 таси (18,6%) икки препаратга ҳам сезувчан ва 9 та (8,8%) намуна ҳар икки препаратга ҳам бардошли эканлиги аниқланиб, бу натижалар *Hain*-тест ёрдамида ўтказилган текширув натижалари билан бир хил эканлиги маълум бўлди. Иккала усулда ДСТ натижалари 7 та балғам намунасида бир-биридан фарқ қилган; 6 намуна *Hain*-тестда изониазидга сезувчан ва MGIT да бардошли бўлган ҳамда бир намуна *Hain*-тестда рифампицинга сезувчан ва MGIT да бардошли бўлган. Тестнинг сезувчанлиги 98,6% ни, спецификлиги 100% ни ташкил қилган. Тестнинг сезувчанлиги ва спецификлигининг рухсат қилинган диапозони 97-100% ни ташкил қилади. Бунда кутиладиган максимал ижобий натижа-100% ни, салбий натижа 97% ни ташкил қилади ва *Hain*-тест натижалари ушбу диапозондан (97-100) чиқмаган. *Hain*-тестнинг нархи қиммат бўлишига қарамадан, эрта муддатларда беморнинг дорига сезувчанлик профилини аниқлаш ва даволашни ўз вақтида бошлаш ҳамда инфекцион назорат чораларига риоя қилиш имкониятини яратиши орқали сарфланган харажатни тўла оқлайди.

Дорига сезувчанликни *Hain*-тест ёрдамида аниқланганда таҳлил натижаси 24-36 соат ичида тайёр бўлса, MGIT тестида 14-42 кун, Lowenstein-Jensen услубида 60-90 кун зарур бўлади. Вақт омили СК-ДВКБ шакллари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалишининг олдини олишда жуда муҳим ҳисобланади. Беморнинг ДБ даражасини барвақт аниқлаш, беморларни бўлимларга тўғри тақсимлаш орқали инфекцион назорат чораларига тўла риоя қилишга, силнинг ДБ шакллари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалишининг олдини олишга ва беморни самарали даволашга имкон яратади. СК-ДВКБ шаклига чалинган бир беморни даволаш унинг дорига сезувчан шаклини даволашга нисбатан 50-200 марта қимматлигини инобатга олганда, дорига сезувчанликни тезкор тестлар ёрдамида аниқлаш, унинг диагностикаси учун сарфланган харажатни тўла оқлайди.

Тадқиқотда Қорақалпоғистон Республикаси Нукус шаҳри, Чимбой, Қораўзак ва Тахтакўпир туманлари аҳолиси ва шу туманлардаги тиббиёт муассасалари ходимлари ўртасида 2003-2011 йиллар давомида қайд қилинган СК-ДВКБ шакли билан касалланиш ҳолатлари ретроспектив ўрганилди.

Ўрганиш аҳоли ўртасида кумулятив касалланиш кўрсаткичи (ўрганиш даврида СК-ДВКБ шакллари бирламчи аниқланган ҳолатларининг ҳар 100 минг аҳоли сонига нисбати) 374,3-ни ташкил қилди. Тиббиёт муассасалари ходимлари ўртасида СК-ДВКБ шакли билан касалланиш 76 ҳолатда қайд этилган бўлиб, кумулятив касалланиш кўрсаткичи 966,5 ни ташкил қилди, бу эса умумий аҳоли популяциясига нисбатан 2,6 марта юқори.

Тиббиёт ходимлари гуруҳлари орасида СК-ДВКБ шакли билан кумулятив касалланиш кўрсаткичлари қиёсий таҳлили энг юқори кўрсаткич силга қарши даволаш муассасалари ходимлари ўртасида (мазкур тоифа ходимларнинг ҳар 100 минг нафарига 2651) эканлигини кўрсатди. Умумий даволаш-профилактик муассасалари ходимлари ўртасида кумулятив касалланиш кўрсаткичи 778-га тенг. Бу силга қарши даволаш муассасалари ходимларининг касалланиши кўрсаткичидан 3 марта паст бўлгани ҳолда, мазкур ҳудуд умумий аҳоли популяцияси ўртасидаги кўрсаткичидан 2 марта юқори.



2-расм. Тиббиёт ходимлари ва аҳоли ўртасида СК ДВКБ шакли билан кумулятив касалланиш кўрсаткичлари (100 минг нафар мос гуруҳдаги шахсга)

Силга қарши даволаш муассасаларининг ўрта (3773) ва кичик бўғин ходимлари ўртасида кумулятив касалланиш кўрсаткичи (3409) жуда юқори бўлиб, умумий даволаш-профилактика муассасаларининг врачлари (820) ва бошқа ходимлари ўртасидаги кўрсаткичлардан кескин фарқ қилади.

Таҳлил силга қарши даволаш профилактика муассасаларининг бацилляр беморлар билан тиғизроқ мулоқатда бўладиган ўрта ва кичик бўғин ходимлари ўртасида касбга боғлиқ силни юқтириш хавфи энг юқори эканлигини кўрсатди.

Тадқиқотда тиббиёт ходимларининг касбига боғлиқ СК-ДВКБ шакллари юқтириш хавфи омилларини баҳолаш, ўрганилаётган ҳудуд аҳоли умумий популяцияси учун СК-ДВКБ шакли юқтириш нисбий хавфи 1,0 га тенг бўлган ҳолда, тиббиёт муассасалари ходимлари ўртасида бу хавф 3,9 га, умумий даволаш тармоғи ходимлари учун 3,37 га, силга қарши даволаш муассасалари ходимлари учун 9,75-га тенг эканлиги аниқланди.

СК-ДВКБ шаклига чалинган беморларни шифохона шароитида даволашда дорига бардошликнинг ўсиши сабаблари чуқур таҳлил қилинганида, шифохонадаги беморларга силнинг бардошлироқ штаммлари назокомиал трансмиссияси хавфи юқори эканлиги аниқланди. Такдиқотимизни Нукус шаҳар 2-сонли силга қарши даволаш шифохонасида 2007 йилда СК-ДВКБ ташхиси тасдиқланган, шифохона шароитида даволанган 87 нафар беморда дорига бардошлик ўсиши ва СМБларининг бардошлироқ штаммларини юқтириш хавфи ўрганилди. Шифохонада даволашни бошлашдан олдин ва даволаниш жараёнида беморларнинг балғам намуналари олиниб, улардан ажратилган СМБлари штаммларини генетик идентификациялаш (сполинготиπλαш) мақсадида Борстель (Германия) супранационал бактериологик лабораториясига жўнатилган. Таҳлил натижалари ҳеч бир беморда даволаш бошлангунга қадар офлоксацин препаратига бардошлик аниқланмаганлигини кўрсатди. Шифохонада даволаниш даврида 18 нафар беморда шу препаратга бардошлик пайдо бўлган. Шундан 13 нафар беморда сил микобактериялари штаммлари генетик таҳлили улар ДНКси “бармоқ излари” шу беморлардан даволаш бошланишидан олдин олинган штаммлар ДНК “бармоқ излари” билан бир хил бўлганлигини кўрсатди. Тўрт ҳолатда улар ДНКси “бармоқ излари” бирламчи ажратилган намунадан фарқ қилиши аниқланди. Беморлардан бир нафарида силнинг бир неча штаммлари аниқланган. Шундай қилиб, шифохонада даволаниш даврида офлоксацинга бардошлик ривожланган 18 нафар беморлардан 4 нафарида (22%) бошқа беморлардан офлоксацинга бардошли штаммлар билан коинфекцияланиш рўй берган.

Дорига бардошлик ўсган 13 ҳолатдан 7 нафарида СК-ДВКенГБ шакли аниқланиб, уларнинг 5 нафари даволанишни самарали якунлаган, 2 нафари вафот этган, 6 нафарида офлоксацинга бардошлик аниқланиб, уларнинг 4 нафари даволанишни самарали якунлаган, 2 нафари вафот этган.

Шифохонада даволаниш давомида бардошлироқ штаммларни бошқа беморлардан юқтирган 4 нафар беморнинг барчасида СК-ДВКенГБ шакли аниқланган. Уларнинг учтаси даволанишни самарали якунлаган, бир бемор вафот этган. СМБ штаммлари генетик таҳлилида бир неча штаммлар аниқланган беморда СК-шартли ДВКенГБ шакли аниқланиб, даволанишни давом эттиришдан бош тортган ва вафот этган.

Кузатиш натижалари силнинг, айниқса, унинг ДБ шакллариининг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиши хавфи қанчалик даражада юқорилигини кўрсатди. Силнинг дорига бардошлироқ штаммларини 20% ҳолатда юқиши силга қарши инфекцион назоратнинг барча чораларига пухта риоя қилинган силга қарши шифохонада юз берди. Аксарият силга қарши шифохоналарда сил касаллигининг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалишининг олдини олишга қаратилган инфекцион назорат чораларига қатъий риоя қилиш имконияти чекланганлигини инобатга олсак, бундай муассасаларда даволанаётган беморларга силнинг дорига бардошли

шакллариининг шифохона ичи инфекцияси сифатида юқиш хавфи жуда катта эканлигини тасаввур қилиш мумкин.

Диссертациянинг бешинчи боби “Силнинг дорига бардошли шакллариини даволаш ва минтақада аҳолига силга қарши хизмат кўрсатишнинг ҳар хил ташкилий ёндашувлари самарадорлиги” деб номланиб, унда “Қорақалпоғистон Республикасида силни комплекс даволаш” дастури доирасида силнинг ДБ ва ДС шаклига чалинган беморларни даволаш самарадорлиги, СК-ДВКБ шаклларига чалинган беморларда даволаниш тартибини бузиш омиллари, силнинг ДБ ва ДС шакллариини даволашнинг биринчи кунидан шифохона ва амбулатория шароитида даволаш самарадорлигининг қиёсий таҳлиллари тақдим этилган.

Қорақалпоғистонда СК-ДВКБ шаклини даволаш самарадорлиги таҳлили 2003 йил октябрь ойидан 2012 йил апрель ойигача бўлган даврни ўз ичига олади. Шу давр мобайнида 8 та туман ва шаҳарлардаги силнинг ДБ шаклига чалинган 2275 нафар бемор дастурга қабул қилинган. Дастурни амалга оширишнинг дастлабки босқичида асосан аввал силга қарши даволанган беморлар, даволанишни нохуш натижа билан якунланган ва оз сонли касаллик қайталаниши (рецидив) қайд қилинган беморлар киритилган бўлса, 2011 йилга келиб қабул қилинган беморлар таркибида бирламчи аниқланган ҳолатлар улуши 26% га ва рецидивлар 34% гача кўпайиб, DOTS лойиҳаси бўйича даволашни нохуш натижа якунлаган янги ҳолатлар ва аввал даволанган беморлар, аввалги даволанишда даволаш тартибини бузган беморлар улуши 4-5% гача камайди.

2003 йилнинг октябрь ойидан 2012 йилнинг апрель ойигача даволанишга қабул қилинган 2275 нафар беморнинг 1494 нафарида даволаш натижаси аниқланган. Даволанишни самарали якунлаганлар улуши (соғайган ва даволашни якунлаган беморлар йиғиндиси) 56,6% ни ташкил қилди. 8% беморда даволаниш нохуш натижа билан якунланган, 24,8% ҳолатда беморлар даволаниш тартибини бузган ва 9,3% да ўлим ҳолати қайд қилинган. 5 нафар бемор бошқа лойиҳаларга ўтказилган, 14 нафар беморда дорига бардошлик ошиши сабабли даволаниш нохуш натижа билан якунланган.

Силнинг ДБ шаклига чалинган беморларни даволаш самарадорлигининг якуний натижаларини йиллик когорталарда баҳолаш мақсадида 2003-2008 йиллар мобайнида силнинг ДБ шаклларига чалинган ва даволаш билан қамраб олинган 713 нафар беморни даволаш самарадорлиги таҳлил қилинди. Таҳлил ўтказиш даврига (2012 йил) ушбу беморларнинг барчаси даволанишни якунлаган ва икки йиллик кузатиш муддати ўтган. Йиллар кесимида энг паст кўрсаткич 2003 йили (47%) қайд қилинган. Дастлабки босқичда DOTS-Плюс дастурига киритилган беморлар узоқ йиллар давомида сил билан оғриган, DOTS стратегияси бўйича ва DOTS дан ташқари дорига сезувчанлиги инобатга олинмасдан биринчи қатор препаратлар билан бир неча маротаба самарасиз даволанган. Шу боис бундай беморлар ўртасида СК-ДВКБ ни DOTS Плюс дастури бўйича даволаш етарли

самара бермаган. Сўнгги йилларда силнинг ДБ шакллари эрта аниқлаш йўлга қўйилиши натижасида DOTS Плюс дастури бўйича даволаш самарадорлиги яхшиланган ва ўртача 62,7% ни ташкил қилди.

Самарали даволаш кўрсаткичи бирламчи аниқланган беморлар ўртасида 74% ни, аввал силдан даволанган беморлар ўртасида 60% ни ташкил қилди. Бирламчи аниқланган беморларда даволаниш самарали якунланиши аввал силдан даволанган беморларга нисбатан анча юқори. ($P=0,006$). Бунинг сабаблари таҳлил қилинганда, аввал даволанган беморларда 2-қатор силга қарши препаратларга бардошлик даражаси (29%) бирламчи аниқланган беморларга (17%) нисбатан юқорилиги аниқланган ($P<0.001$). Бу икки тоифа беморларда даволаниш тартибини бузиш кўрсаткичи бир хил бўлса ҳам (20%), ўлим кўрсаткичлари мос равишда 8% ва 1% ни ва даволанишни нохуш якунлаш кўрсаткичлари 15% ва 5% ни ташкил қилиб, аввал силга қарши даволанган беморларда бирламчи аниқланганларга нисбатан юқори бўлган.

Даволаш самарадорлиги беморнинг дорига бардошлиги даражасига ҳам боғлиқ. Бу кўрсаткич моно ва полирезистент беморларда (70,4%) энг юқори. СК-ДВКБ шаклида 65,4% самарали даволанган бўлиб, СК-ДВКенГБ шакли мавжуд, коинфекцияланган ёки даволаш жараёнида ривожланган беморлар ўртасида бу кўрсаткич анча паст (26,5%).

Даволашни нохуш ёки ўлим билан якунлаганлар улуши таҳлил қилинганида ҳам шундай тенденция сақланиб қолган. СК-ДВКБ шаклига чалинган беморлар ўртасида ўлим ва даволашни нохуш натижа билан якунлаганлар улуши 6% ни ташкил қилиб, бу кўрсаткич СК-ДВКенГБ шаклига чалинган беморларда анча юқори бўлган (мос равишда 13% ва 59%). Жами даволашни нохуш натижа билан якунлаган ҳолатларнинг 50% и СК-ДВКенГБ шаклига чалинган беморлар ўртасида қайд қилинган. СК-ДВКенГБ шаклида даволаш тартибини бузиш ҳолатлари кўрсаткичи (1,5%) СК-ДВКБ шаклига чалинган беморлардаги (22%) кўрсаткичга нисбатан анча паст. Эҳтимол, бунга ушбу тоифа беморлар ўз касаллигининг оғирлигини ва бу касалликдан қутилишнинг бошқа иложи йўқлигини англагани сабаб бўлса керак.

СК-ДВКБ шаклларига чалинган беморларни даволаш самарадорлиги етарли эмаслигининг жиддий сабабларидан бири беморлар даволанишни муддатидан олдин тўхтатишидир. Мазкур тадқиқот доирасида 2003-2008 йилларда DOTS Плюс дастурига киритилган СК-ДВКБ шаклига чалинган беморларнинг демографик хусусиятлари ва хавф омиллари бўйича “даволаш тартибини бузганлар” ва “даволашни самарали якунлаганлар” ўртасида ретроспектив когорта таҳлили ўтказилди.

2003-2008 йиллар даволашга қабул қилинган 142 (20%) нафар беморда даволаш тартибини бузиш ҳолатлари қайд этилган. 2006 йилга келиб даволаш тартибини бузиш даражаси ошиб, 2007-2008 йилларда қарийб 25% га етди. Беморлар томонидан даволаш тартиби бузиш ҳолатларининг 60% унинг амбулатор босқичида қайд қилинган. Бунга биринчидан, даволашнинг

амбулатор босқичи давомийлиги ўртача 600 кунни ташкил қилиб, шифохонада даволаш давомийлиги эса 90 кундан ошмаслиги ва иккинчидан, даволаш режими бузиш одатда беморнинг аҳволи яхшилангандан кейин юз бериши сабаб бўлиши мумкин. Айнан бемор даволашнинг амбулатор босқичига аҳволи яхшилангач ўтказилади. Шунингдек, даволаш тартибини бузиш ҳолатлари аксарият ҳолларда йилнинг баҳор фаслига тўғри келган (48/142, 34%, $P=0.03$) Эҳтимол бунга мавсумий дала ва қурилиш ишлари бошланиши, беморларнинг бир қисми аҳволи анча яхшилангандан кейин даволанишни тўхтатиб, республиканинг бошқа ҳудудларига, бир қисми эса яқин хорижга иш излаб кетиши сабаб бўлса керак.

Даволаш тартиби бузилишига боғлиқ асосий белгилар беморнинг ёши, ҳудуддан ташқарига аввал ҳам чиққанлиги ва даволаш тартибини аввал ҳам бузишдан иборат. Силнинг дорига бардошлилиги оғирроқ профилига чалинган беморлар даволаш тартибини камроқ бузиши алоҳида эътиборга лойиқ. Эҳтимол, бу ўз касаллиги оғирлигини ва унинг қандай яқунланишини беморнинг англаши билан боғлиқ бўлса керак. Дорига бардошликнинг енгилроқ профилига чалинган беморлар 6 ой даволангандан сўнг аҳволи яхшиланганини сезиб, “соғайдим” деб ҳисоблаб, белгиланган тартибга риоя қилмай қўяди. Бу тоифа беморлар ўртасида ўз вақтида ва аниқ йўналтирилган тушунтириш ишлари ўтказилиши тартиб бузилиши даражасини анча камайтириши мумкин.

Даволаш тартибини бузиш ҳолатларининг ярмидан кўпи (56%) даволанишдан сабабсиз бош тортиш, 12% беморларда ижтимоий муаммолар, 8% да эса оилавий муаммолар сабаб бўлган. Бу эса беморларни психосоциал қўллаб-қувватлаш ва уларда даволанишга бўлган иштиёқни оширишга йўналтирилган чора-тадбирлар муҳим аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради. Бундан ташқари, беморларнинг даволанишни давом этишдан сабабсиз бош тортиши ҳолатларини чуқурроқ ва пухта ўрганиш зарур.

Силга чалинган беморларни шифохонада даволаш жараёнида дорига бардошликнинг ошиши ва уларда силнинг бардошлироқ штаммларини юқтириб олиш хавфи юқорилигини инобатга олиб, бундай хавфни камайтириш мақсадида Қорақалпоғистоннинг 11 та шаҳар ва туманларида силга чалинган беморларни биринчи кундан амбулатор шароитда даволаш амалиёти жорий қилиниб, уларни амбулатор ва шифохона шароитида даволаш натижалари солиштириб ўрганилди. Жами бўлиб 2011 йил март ойидан 2014 йил сентябрь ойига қадар мазкур туманларда 5804 нафар силга чалинган беморлар даволанишни бошлаган.

Силнинг ДС шаклига чалинган беморларни даволаш натижаларини баҳолаш учун 2011-2013 йиллар давомида даволашни бошлаган ва 2014 йил сентябрь ҳолатига даволаш натижалари маълум бўлган 1990 нафар, шу жумладан, даволашнинг биринчи кундан амбулатор шароитда 596 нафар ва шифохона шароитида 1394 нафар беморда, силнинг ДБ шакли аниқланган 2011-2012 йиллар давомида даволанишни бошлаб, 2014 йил сентябрь ойи ҳолатига даволаш натижаси маълум бўлган 1197 нафар, шу жумладан, 536

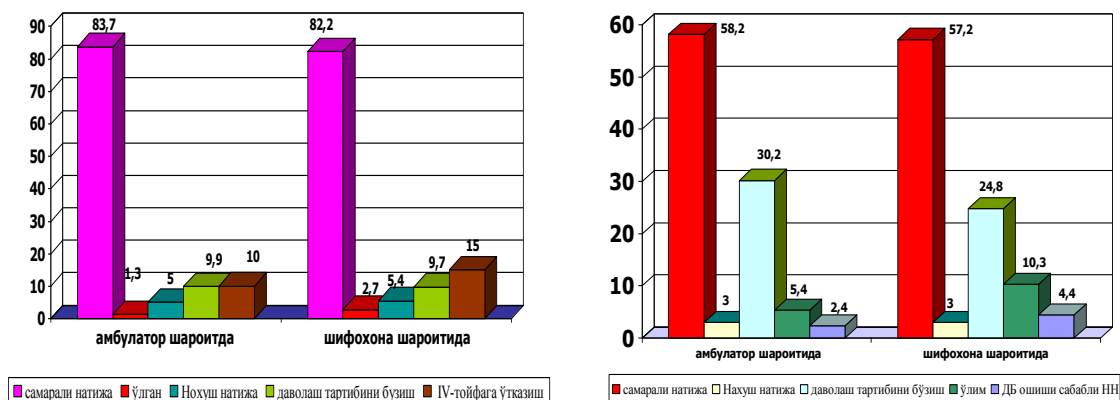
нафари амбулатор ва 661 нафарини шифохона шароитида даволаш натижалари таҳлили бўйича ўтказилди.

Клиник ҳолати бўйича шифохонада даволанган беморлар аҳволи бир мунча оғир бўлган бўлсада, бу тафовут статистик аҳамиятга эга бўлмади ($P=0.384$).

Даволашни амбулатор шароитда бошлаган силнинг ДС шаклига чалинган беморлар ўртасида самарали даволаш кўрсаткичи 83,7% ни, даволаш нохуш натижа билан якунланганлар улуши 5,0 % ни, вафот этганлар улуши 1,3%, даволаш тартибини бузганлар 9,9 % ни ва дори воситаларига бардошлик ўсиши натижасида ДБ силни даволаш режими (IV-тоифа) га ўтказилганлар улуши 10,7% ни ташкил қилди. Шу тоифа шифохона шароитида даволанишни бошлаган беморлар ўртасида даволаш самарадорлиги 82,1% ни, даволаш нохуш якунланган беморлар улуши 5,4% ни, вафот этганлар 2,27% ни, даволаш тартибини бузганлар 9.7 % ни ва IV-тоифага ўтказилганлар улуши 15.0 % ни ташкил қилди. Ўтказилган солиштирма таҳлиллар силнинг ДС шаклига чалинган беморларни амбулатор шароитда даволашда нохуш натижа ва ўлим хавфи стационар шароитда даволашдагига нисбатан пастлигини кўрсатди ($P=0.055$). Даволашни самарали якунлаш ва даволаш тартибини бузиш хавфидаги фарқ иккала гуруҳдаги беморларда статистик аҳамиятга эга эмаслиги аниқланди ($P=0.518$).

Даволашни амбулатор шароитда бошлаган силнинг ДБ шаклига чалинган беморлар ўртасида самарали даволаниш кўрсаткичи 58,2% ни, даволашни нохуш натижа билан якунлаганлар улуши 3% ни ва вафот этганлар улуши 5.4 % ни, даволаш тартибини бузганлар 30.2 % ни ва дори воситаларига бардошлик ўсиши натижасида нохуш натижа эълон қилинганлар улуши 2,4% ни ташкил қилди. Шифохона шароитида даволашни бошлаган беморлар ўртасида даволаниш самарадорлиги 57,2 % ни, даволашни нохуш натижа билан якунлаган беморлар улуши 3% ни, вафот этганлар 10,3% ни, даволаш тартибини бузганлар 24.8% ни ва дорига бардошлик ўсиши сабабли нохуш натижа эълон қилинган беморлар улуши 4,4% ни ташкил қилди. Даволаш натижаларининг ҳар иккала гуруҳдаги беморлар клиник ҳолати (беморда силнинг кавернали шакли мавжудлиги, тана вазни индексининг 18 дан пастлиги) ва даволаниш тарихини (силдан аввал даволанганлиги) инобатга олган ҳолда ўтказилган кўп омилли таҳлили силнинг ДБ шаклига чалинган беморларда даволаш тартибини бузиш хавфи юқорилигини ($aOR=1.46$, $p=0.035$) аниқлади. Даволашни ўлим (aOR 0.95, $p=0.88$) ва нохуш натижа билан якунлаш (aOR 1.2, $p=0.768$) хавфидаги фарқ иккала гуруҳда статистик аҳамиятга эга бўлмади. Ўтказилган солиштирма таҳлил силнинг ДБ ва ДС шаклига чалинган беморларни амбулатор шароитда даволаш самарадорлиги шифохона шароитида даволаш самарадорлигидан қолишмаслигини кўрсатди. Энг аҳамиятлиси, сил касаллигини даволашни амбулатор шароитда ташкил қилиш силнинг ДС ва ДБ шаклларида даволаш натижалари пасайишига олиб келмади. Аксинча, силнинг ДС шаклига

чалинган беморларни амбулатор шароитда даволаш жараёнида дорига бардошлик ўсганлар улуши 1.5 марта пастлиги, ДБ силга чалинган беморларда дорига бардошлик ўсиши сабабли нохуш натижа эълон қилинганлар улуши амбулатор шароитда даволанганларга нисбатан 1.8 марта юқори эканлиги, силни даволашда амбулатор ёндашув хавфсиз ва самарали эканлигини кўрсатади.



3-расм. ДС ва ДБ силни амбулатор ва шифохона шароитида даволаш натижалари (100 нафар мос гуруҳдаги беморга).

Қорақалпоғистон Республикасидаги силга қарши кураш шифохоналаридаги ўринлар сони силга чалинган барча беморларни даволаш жараёни (180-270 кун) тўлиқ шифохонада амалга ошириладиган даврда шаклланган. Бундан ташқари, бу даврда беморлар даврий равишда мавсумий рецидивга қарши даволаш амалиёти қўлланилган. Ҳозирги даврда силнинг фаол шакли аниқланган беморлар фақат унинг жадал даволаш босқичида 60-90 кунга шифохонага ётқизилади. Даволашнинг қувватловчи босқичида улар амбулатор шароитда даволанадилар. Қорақалпоғистондаги силга қарши шифохона ўринларига бўлган реал эҳтиёж 600 ни ташкил қилгани ҳолда, мавжуд силга чалинган беморларни даволашга ихтисослашган шифохона ўринларининг уларни мақбуллаштиришдан кейинги сони 1100 га тенг. Бу эса минтақадаги сил билан касалланишни инобатга олган ҳолдаги реал эҳтиёждан 1.8 марта кўп. Қорақалпоғистон Республикасидаги силга қарши даволаш шифохоналарига ётқизиладиган беморлар таркиби таҳлили, уларнинг 2/3 қисми етарли асосларсиз шифохонага ётқизиладиганлигини (салбий балғам суртмали беморларга ташхис қўйишда диагностик алгоритмга риоя қилмаслик, нофаол сил билан беморларни шифохонага қайта ётқизиш ва ҳаказолар) ва шифохона ўринларидан самарали фойдаланилмаётганлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, Орол бўйи ҳудудида кейинги 10 йил давомида DOTS дастурини амалга оширишда силнинг дори воситаларига кўп бардошли шакллари тарқалиши сезиларли ошган, бу эса аҳолига силга қарши ёрдам хизматини ташкиллаштиришдаги ёндашувни ўзгартиришни тақозо этади.

ХУЛОСА

1. Қорақалпоғистон Республикасида сил касаллиги бўйича мураккаб эпидемиологик вазият минтақада силнинг дорига бардошли шакллари тарқалганлик даражаси юқорилиги ва унинг динамикада ўсиши сабабли юзага келган. Бу эса минтақада аҳолига кўрсатилаётган силга қарши ёрдамнинг ташкилий асосларини қайта кўриб чиқишни тақозо этади.

2. Минтақадаги оилавий сил ўчоқларининг узок муддат (5 ва ундан кўп йил) давомида сақланиб қолишининг асосий сабаблари улардаги касаллик манбасида СМБ дорига бардошли штаммлари тарқалишининг юқори даражадалиги, ушбу ўчоқлардаги шахсларнинг санитар-гигиеник ва ижтимоий-иқтисодий яшаш шароитларининг паст даражадалиги, ўчоқларни соғломлаштириш тадбирлари стандарт тарзда, уларга таъсир кўрсатувчи салбий омилларни инобатга олмасдан ўтказилишидир. Шунинг учун оилавий сил ўчоқларини соғломлаштириш ишларини касаллик манбасининг дорига сезувчанлигини инобатга олган ҳолда олиб бориш, ўчоқдаги санитар-гигиеник ва ижтимоий-иқтисодий шароитларни яхшилашга қаратилган тадбирларни амалга ошириш зарур.

3. Силнинг оилавий ўчоқларида мулоқатда бўлган шахслар ичидан 57 нафар янги силга чалинган беморлар, шу жумладан 19 нафари аввал ҳисобга олинмаган шахслар орасидан аниқланиши, силнинг оилавий ўчоқларида соғломлаштириш ва эпидемияга қарши чора-тадбирлар тўлиқ ҳажмда ўтказилмаётганини кўрсатади. Бу эса оилавий сил ўчоқларини соғломлаштиришга доир меъёрий ҳужжатларни қайта кўриб чиқиш, ўчоқларни касаллик манбасининг дорига сезувчанлигини инобатга олган ҳолда таснифлаш зарурлигини кўрсатади.

4. Сил микобактериясининг силга қарши препаратларга (изониазид ва рифампицинга) сезувчанлиги тезкор аниқлашда Hain-тестнинг спецификлиги (100%) ва сезувчанлиги (98,6%) юқорилиги беморнинг дорига сезувчанлик профилини эрта муддатларда аниқлаш, даволашни ўз вақтида бошлаш ва инфекцион назорат чораларини қўллаш имконини беради. Шу сабабли сил диагностикаси алгоритмига тезкор молекуляр-генетик тестларидан бирини (Hain-тест ёки Gene expert) киритиш зарур.

5. Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудида силнинг ДБ шакллари тарқалиш даражаси юқори (60%) бўлган мураккаб эпидемиологик вазиятда силга қарши кураш шифохоналарида даволанаётган беморларда дорига бардошлик ортиши (22%), беморлар ва ходимлар ўртасида силнинг шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалиш даражаси юқори. Тиббиёт муассасаларида силнинг нозокомиал трансмиссиясини камайтириш учун фаол сил аниқланган барча беморларни даволашнинг жадал босқичида қоида тариқасида силга қарши шифохонага ётқизиш амалиётидан воз кечиш, силга қарши ёрдамни ташкиллаштиришда амбулатор шароитда даволашни кенг қўллаш лозим. Шунингдек, барча даволаш-профилактика муассасаларида инфекцион назорат режаси ишлаб чиқилиши, силга қарши даволаш бўйича

йирик муассасалар штатиға инфекциян назорат бўйича мутахассис штати киритилиши, инфекциян назорат ваколатига эга кўмита тузилиши мақсадга мувофиқ.

6. Қорақалпоғистонда силнинг ДБ шакллари даволашда мамлакатимиз ва чет эллардаги лойиҳаларда эришилган натижалар билан солиштирганда қониқарли самарадорликка (62,7%) эришилди. Даволаш жараёни самарадорлиги янада такомиллаштириш учун қисқартирилган даволаш режимларини амалиётга тадбиқ қилиш, дорига кенг бардошли сил шакли мавжуд ҳолларда янги препаратларни амалиётда қўллаш жараёнини тезлаштириш зарур.

7. Мазкур дастур доирасида силнинг дорига бардошли шакллари эрта аниқлаш даволаш самарадорлигининг ошишига, хусусан нохуш натижа (20% дан 6,5% гача) ва ўлим билан якунланган (24% дан 7% гача) ҳолатларини камайишига имкон яратди.

8. Силнинг ДБ шаклига чалинган беморларни даволаш самарадорлиги пастлигининг асосий сабаблари дори воситаларига кенг бардошликнинг мавжудлиги ёки ривожланиши, беморларнинг даволанишдан сабабсиз бош тортиши (56%), уларда ижтимоий (12%) ва оилавий (8%) муаммолар мавжудлигидир. Шу сабабли беморларда даволанишга иштиёкни оширишга йўналтирилган психосоциал қўллаб - қувватлаш чора-тадбирларини амалга ошириш, уларнинг даволанишдан бош тортиши сабабларини чуқурроқ ўрганиш лозим.

9. Силнинг ДС ва ДБ шаклларига чалинган беморларни амбулатор шароитларда даволаш самарадорлиги (83% ва 58%) қониқарли бўлиб, шифохона шароитида даволаш натижаларидан (82% ва 57%) қолишмайди. Беморларни амбулатор шароитда даволаш амалиётининг тиббий, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлигини, беморлар ва атрофдагилар учун хавфини янада чуқурроқ ўрганиш, силга қарши кураш хизматини молиялаштиришни янги прогрессив ва тежамкор усулларга ўтказишни кўриб чиқиш лозим.

10. Қорақалпоғистон Республикасида фаолият кўрсатаётган силга қарши муассасалар тармоғи ва улардаги ўринлар сони реал эҳтиёждан 1,8 марта ортиқ. Шунинг учун, силга қарши даволаш-профилактика муассасалари тармоғи ва ундаги ўринлар сонини ҳаққоний эҳтиёждан келиб чиққан ҳолда мақбуллаштириш лозим.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Tib.19.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ХАМРАЕВ АТАДЖАН КАРИМОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ С УЧЕТОМ
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ
ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ
(на примере Республики Каракалпакстан)**

**14.00.33 – Общественное здоровье. Менеджмент в здравоохранении
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б 2014.5.Tib515.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице совета (www.info@tipme.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

**Научный
Консультант:**

Асадов Дамин Абдурахимович,
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Искандарова Шахноза Тулкиновна,
доктор медицинских наук, профессор

Шарипова Мадина Каримовна,
доктор медицинских наук

Парпиева Наргиза Нусратовна,
доктор медицинских наук

**Ведущая
организация:**

Андижанский Государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в __⁰⁰ часов на заседании научного совета по присуждению ученой степени доктора наук 16.07.2013.Tib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей по адресу: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz

С докторской диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрировано за № ____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года
(протокол рассылки №__ от _____ 2016 года)

Д.М. Сабилов,
Председатель научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

Н.Н.Убайдуллаева,
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, к.м.н.

Х.Е. Рустамова,
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире имело¹ место 8,8 млн. случаев туберкулеза и 1,5 млн. смертей от его последствий [WHO.2013]. Количество больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) насчитывает около 450,0 тысяч человек, после установления диагноза в среднем они живут несколько лет. Поэтому распространенность МЛУ-ТБ может оказаться в три раза выше ее частоты, что позволяет предположительно оценивать число больных с МЛУ-ТБ приближающимся или превышающим 1 млн. человек² [WHO.2011]. МЛУ-ТБ во многих странах стал серьезной проблемой общественного здравоохранения, препятствующей эффективной борьбе с туберкулезом в мире. Наиболее высок уровень лекарственной устойчивости в странах бывшего СССР и Восточной Европы.

В нашей Республике в области организации профилактики, раннего выявления и эффективного лечения туберкулеза внедрены программы, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. В результате осуществления целевых программ созданы условия для раннего выявления туберкулеза, определения профиля лекарственной устойчивости в краткие сроки с использованием молекулярно-генетических экспресс-тестов.

В нашей стране, в том числе в Республике Каракалпакстан в результате реализации широкомасштабных мероприятий в течение последних 10 – 12 лет удалось снизить заболеваемость туберкулезом в 1,6 раза. В настоящее время особое внимание обращается на высокие показатели смертности от последствий туберкулеза и распространенность его устойчивых форм в Республике Каракалпакстан.

Совершенствование ускоренных методов выявления лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, меры профилактики его внутрибольничного распространения, повышения эффективности лечения, апробирование и использование новых эффективных препаратов, имеющих меньше побочных эффектов в лечении у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, являются наиболее существенными проблемами в медицинской науке и практике.

Высокие уровни распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Каракалпакстан, расширение возможностей их ранней диагностики и лечения требует пересмотра организационных основ противотуберкулезной помощи и совершенствование реализуемых противоэпидемических мероприятий по профилактике внутрибольничного распространения инфекции.

¹ World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva, Switzerland 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/-10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1

² World Health Organization. World Health Report 2011. Health systems: improving performance. Geneva, 2011.

Наряду с этим необходимость научного обоснования совершенствования противотуберкулезной помощи с учетом распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза на основе медико-организационных аспектов и целевых показателей являются наиболее важными задачами. В этом направлении обоснование с организационной точки зрения рекомендаций по использованию молекулярно-генетических методов выявления лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в условиях Каракалпакстана и разработка адаптированных к местным условиям подходов организации лечения пациентов в амбулаторных условиях, а также обоснование рекомендаций по пересмотру организационных принципов считаются наиболее важными научными задачами.

В структуре научно-организационных мероприятий, проведение которых целесообразно, важное место занимает обоснование возможности успешной организации процесса эффективного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом в амбулаторных условиях, выявления основных факторов, влияющих на длительное сохранение очагов семейного туберкулеза, таких как, лекарственная устойчивость источника инфекции в очаге, несоответствие требованиям санитарно-гигиенических условий проживания и лечебно-профилактических мероприятий в этих очагах, а также оптимизация сети и мощностей противотуберкулезных учреждений.

Востребованность данной диссертации характеризуется научным обоснованием разработки организационных подходов оказания эффективной противотуберкулезной помощи и улучшение качества оказываемой квалифицированной медицинской помощи населению в регионах неблагополучной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу, в том числе в Республике Каракалпакстан, на основе научно-обоснованных рекомендаций по совершенствованию методов выявления и лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с учетом высоких уровней его распространенности.

Данная научная работа в определенной мере способствует решению задач, поставленных в Государственной программе по борьбе с туберкулезом в Республике Узбекистан «О дополнительных мерах по снижению заболеваемости туберкулезом в Республике Узбекистан за 2011-2015 годы», утвержденной Постановлением Кабинета Министров РУз №62 от 5 марта 2011г. направленные на раннее выявление лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и совершенствование организационных принципов противотуберкулезной службы.

Соответствие исследованию приоритетным направлением развития науки и технологий в Республике Узбекистан.

Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения

болезней человека и его реабилитации».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Научно-организационные вопросы совершенствования противотуберкулезной помощи с учетом распространенности лекарственно-устойчивых форм в основном реализуются Международным союзом по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (Франция), специальной программой Всемирной организации здравоохранения SORT IT по проведению научных исследований и подготовке кадров по тропической медицине (Швейцария), отделением медицинской микробиологии Кейптаунского Университета совместно с институтом молекулярной медицины и инфекционных болезней (Южная Африка) и объединенной лабораторией университетской клиники Тарту (Эстония).

В результате проведенных научных исследований по проблеме заразности больных активным туберкулезом для окружающих в процессе амбулаторного лечения выявлено, что пациенты, выделяющие лекарственно-устойчивые и лекарственно-чувствительные штаммы микобактерии туберкулеза в экспериментальных условиях становились неконтагиозными после первых 3-7 дней эффективной химиотерапии; выявлено, что в странах Восточной Европы распространенность МЛУ-ТБ достигла 41%, ШЛУ-ТБ – 9%, средняя эффективность лечения составила 54%; была выявлена полиморфность генетических механизмов развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза; определены взаимосвязь между типом штаммов микобактерии и развитием лекарственной устойчивости, которая показала, что 90% случаев лекарственно-устойчивых форм имели штаммы микобактерий семейства Beijing.

На 45-й международной конференции в Барселоне (2014) приоритетными направлениями научных исследований по проблеме туберкулеза были определены совершенствование молекулярно-генетических методов диагностики лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, меры профилактики его назокомиальной трансмиссии в 27 странах с высоким бременем МЛУ/ШЛУ, а также расширение доступа к диагностике и эффективного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в странах с ограниченными ресурсами.

Степень изученности проблемы. В литературе недостаточно освещены вопросы организации процессов выявления и лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в условиях высокой распространенности МЛУ-ТБ, влияния лекарственно-устойчивых форм туберкулеза на эпидемиологическую ситуацию.

Клинические вопросы выявления и лечения устойчивых форм туберкулеза широко освещены в работах ученых дальнего зарубежья S. Cox³,

³ Cox HS, Orozco JD, Male R, Ruesch-Gerdes S, Falzon D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in central Asia. Emerg Infect Dis. 2004; 10: 865–872.

М. Bonnet⁴ и др. Из ученых стран СНГ В.Ю. Мишин⁵ и Е.П. Шилова⁶, а также отечественные ученые А.М. Убайдуллаев⁷, Н.Н. Парпиева⁸, Д.З. Мухтаров⁹, Ф.К. Ташпулатова¹⁰ и Д. Улмасова¹¹ проводили ряд научных исследований по клиническим вопросам диагностики и этиопатогенетической фармакотерапии. Ряд исследований, посвящённых социально-гигиеническим аспектам туберкулеза, проводился среди детей и подростков (Х.П. Алимova, Т.Г. Ахмедов), женщин фертильного возраста (Ф.Ф. Абзалова), проведен также анализ соотношения показателей заболеваемости, инвалидности и смертности вследствие туберкулеза (Х.Е. Рустамова). Анализ эффективности выявления и лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Каракалпакстане ранее не проводился. Кроме того, до настоящего времени не рассматривался и не осуществлялся процесс интеграции лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в рамках комплексной национальной и региональной программ. Это требует специального изучения и внесения соответствующих изменений в организацию противотуберкулезной помощи.

В условиях эпидемиологического неблагополучия по туберкулёзу в Каракалпакстане не проведен анализ влияния семейных очагов туберкулеза на эпидемиологическую ситуацию, не оценена социально гигиеническая характеристика этих очагов. Не проведена также оценка возможности амбулаторного лечения лекарственно-устойчивых и лекарственно-чувствительных форм.

В условиях эпидемиологического неблагополучия по туберкулёзу в Республике Каракалпакстан не проведены анализ и оценка риска внутрибольничного распространения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и нарастания лекарственной устойчивости в условиях стационарного лечения, что важно для дальнейшего совершенствования методов выявления и лечения, повышения эффективности проводимой терапии и профилактики развития МЛУ-ТБ.

Эти факторы крайне важны для дальнейшего совершенствования методов выявления и лечения туберкулеза, повышения эффективности

⁴ Bonnet M, Pardini M, Meacci F, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS One*. 2011;6(8):e23081. doi:10.1371/journal.pone.0023081.

⁵ Мишин В. Ю., Комиссарова О. Г., Чуканов В. И., Кононец А. С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №2. - С. 50-51.

⁶ Шилова В.М. Противотуберкулезные стационары России: потребность, перспективы развития. // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №5. - С. 9-15.

⁷ Убайдуллаев А.М., Хамракулов Р.Ш., Мамарасулова О.У. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Узбекистан и меры по ее стабилизации // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. 2010. - №3-4. - С. 15

⁸ Парпиева Н.Н., Мухтаров Д.З., Белоцерковец В.Г., Саидова Ш.М., Мурмусаева Г.К. Частота и характер множественной лекарственной устойчивости среди больных с различными формами туберкулеза легких // Сборник трудов V-международного конгресса пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. 2008. - С. 111

⁹ Мухтаров Д. З., Султанова Р.А. Эффективность лечения больных с рецидивами туберкулеза и факторы, на неё влияющие // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №12. - С. 45-50.

¹⁰ Ташпулатова Ф.К., Тарасова Н.В., Шкурина Н.Ю. Повышение эффективности лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. 2010. - №3-4. - С. 42-43

¹¹ Ulmasova D, Tillyashayhov M, Turayev L, et al. Multidrug resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Eurosurveillance* 2013; 18: 20609. (+36-3)

проводимой терапии и профилактики развития множественных лекарственно-устойчивых форм данного заболевания.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, в котором выполняется диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с тематическими планами научно-исследовательских работ «Влияние инфекционных, гигиенических, техногенных и экологических факторов на здоровье населения» Ташкентского института усовершенствования врачей. Номер государственной регистрации №02090010.

Целью настоящего исследования явилась разработка новых результативных подходов к организации противотуберкулезной помощи в Республике Каракалпакстан, повышение эффективности выявления и лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с учетом его распространенности в регионе.

В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи исследования:**

- выявление основных причин напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в регионе на основе изучения уровня распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Каракалпакстан;

- определение основных факторов, приводящих к смерти больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза;

- разработка рекомендаций по организации оздоровления семейных очагов туберкулеза на основе изучения социально-гигиенических и медицинских факторов, обуславливающих их длительное существование;

- изучение эффективности различных методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) и оценка их применимости с организационной точки зрения в условиях Каракалпакстана и обоснование соответствующих выводов;

- оценка риска внутрибольничного распространения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и обоснование соответствующих выводов;

- изучение эффективности различных организационных подходов в лечении устойчивых форм туберкулеза в регионе и обоснование соответствующих выводов;

- сравнительная оценка эффективности процесса лечения туберкулеза в амбулаторных и стационарных условиях, и разработка новых подходов в организации противотуберкулезной помощи.

Объектом исследования являются зарегистрированные данные по заболеваемости туберкулезом, статистические данные о случаях смертности и инвалидности от его последствий в Республике Каракалпакстан в период 1990-2011гг., база данных по реализации DOTS и DOTS-Плюс программы, 204 очага семейного туберкулеза и 440 больных в этих очагах, 2275 зарегистрированных больных с МЛУ-ТБ, в том числе 76 медицинских

работников, 3187 больных, получавших лечение в амбулаторных и стационарных условиях.

Предметом исследования являются методы определения лекарственной чувствительности, уровень распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, эффективность их выявления и лечения.

Методы исследования: статистический анализ с применением метода логистической регрессии и доверительного интервала, социологический опрос, корреляционный анализ, изучение медицинской документации и их экспертная оценка.

Научная новизна диссертационного исследования:

доказана обусловленность неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу с распространенностью его устойчивых форм в Каракалпакстане;

показана эффективность молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности в сравнении с «золотым стандартом», возможность и целесообразность его применения с организационной точки зрения в условиях Каракалпакстана;

доказано нарастание уровня лекарственной устойчивости при стационарном лечении у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и его внутрибольничное распространение методом генетического анализа ДНК (сполинготипирование) штаммов микобактерий туберкулеза, выявлены факторы риска инфицирования персонала медицинских учреждений лекарственно-устойчивыми штаммами;

разработаны адаптированные к местным условиям организационные подходы к процессу лечения пациентов с туберкулезом в амбулаторных условиях с первого дня лечения;

доказана возможность организации процесса успешного лечения пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом в амбулаторных условиях;

выявлено, что основными факторами сохранения семейных очагов туберкулеза на длительный период являются лекарственная устойчивость источника инфекции, неудовлетворительность санитарно-гигиенических условий проживания и неадекватность проводимых лечебно-профилактических мероприятий с организационной точки зрения;

выявлено несоответствие количества противотуберкулезных коек к реальной потребности в них, доказана необходимость оптимизации сети и коек в противотуберкулезных учреждениях;

разработаны рекомендации по пересмотру и совершенствованию организационных принципов противотуберкулезной помощи населению.

Практические результаты исследования:

рекомендовано организовать лечебно-профилактические мероприятия в очагах семейного туберкулеза дифференцированно, с учетом профиля лекарственной чувствительности источника инфекции и санитарно-гигиенических условий проживания;

рекомендована необходимость осуществления организационных мер по повышению приверженности пациентов к лечению и их психосоциальной поддержке для улучшения эффективности лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;

показана необходимость пересмотра организационных принципов противотуберкулезной помощи для снижения риска внутрибольничного распространения устойчивых штаммов туберкулеза, определения лекарственной чувствительности с использованием молекулярно-генетических экспресс-методов до госпитализации пациентов, разработки плана противотуберкулезного инфекционного контроля во всех лечебных учреждениях и строгое выполнение мер инфекционного контроля;

предложено отказаться от практики обязательной госпитализации пациентов в процессе организации лечения больных в интенсивной фазе в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и оптимизировать количество противотуберкулезных коек с учетом реальной потребности;

указано на необходимость дифференцированного подхода к организации процесса лечения в амбулаторных условиях с первого дня, с учетом клинического состояния пациента, социально-гигиенических условий проживания и его контагиозности для окружающих;

Достоверность полученных результатов. Проведение исследований в выбранных регионах на популяционном уровне и на основе репрезентативного клинического материала, объективность и информативность использованных методов, статистической обработки полученных данных (доверительный интервал, логистическая регрессия, одномерный и многомерный анализ) подтверждает достоверность результатов научного исследования.

Теоретическая и практическая значимость. В результате исследований доказана обусловленность неблагополучной эпидемиологической ситуации в регионе по туберкулезу с распространенностью его устойчивых форм, наличие высокого риска назокомиального распространения туберкулеза среди персонала и пациентов противотуберкулезных учреждений, необходимость изменения организационных подходов к процессу лечения. Результаты научных исследований опубликованы в ведущих зарубежных научных журналах с высоким индексом цитируемости, к двум статьям в соавторстве имеется 19 ссылок в опубликованных англоязычных статьях зарубежных авторов.

С учетом выявленных факторов, доказана необходимость пересмотра основных принципов организации противотуберкулезной помощи населению и предложены научно обоснованные рекомендации по их совершенствованию в Республике Каракалпакстан. Методические руководства по инфекционному контролю и рекомендации по организации процесса раннего выявления и лечения МЛУ-ТБ в амбулаторных условиях, рекомендации по организации процесса оздоровления семейных очагов

туберкулеза могут быть использованы лечебно-профилактическими учреждениями при организации процесса расширения проекта «Комплексное лечение туберкулеза» в РК и других регионах Узбекистана. Доказана возможность организации эффективного лечения лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в амбулаторных условиях, который позволит оптимизировать сеть и мощности противотуберкулезных учреждений.

Внедрение результатов исследования. Разработанный алгоритм диагностики с использованием молекулярно-генетических экспресс-методов определения лекарственной чувствительности был внедрен в практику лечебно-профилактических учреждений Республики Каракалпакстан (письмо Министерства здравоохранения РУз №8к-2/39 от 16 января 2015 года; заключение Министерства здравоохранения по внедрению результатов научных работ; приказ Министерства здравоохранения Республики Каракалпакстан №298 от 30.11.2011 года);

«Руководство по противотуберкулезному инфекционному контролю» внедрено в деятельность лечебно-профилактических учреждений и центров санитарно-эпидемиологического надзора (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 15.05.2012 года); внедрение данного руководства позволило снизить риски внутрибольничного распространения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза среди пациентов и персонала медицинских учреждений на 40%;

на основе полученных результатов исследования по совершенствованию раннего выявления и лечения туберкулеза в учреждениях первичного звена здравоохранения разработано «Руководство по ведению больных с болезнями органов дыхания», которое было утверждено Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (12.07.2010 г.);

инструкция «О критериях отбора больных для лечения в амбулаторных условиях с первого дня» внедрена в деятельность первичного звена здравоохранения и противотуберкулезных учреждений приказом №39 Министерства здравоохранения Республики Каракалпакстан от 3.02.2011 года. Внедрение результатов научного исследования дало возможность сократить количество противотуберкулезных коек в регионе на 25% (письмо Министерства здравоохранения Республики Каракалпакстан №1/28 от 16.01.2015 г.);

«Положение о совместном консилиуме по организации лечения множественных лекарственно-устойчивых (МЛУ-ТБ) форм туберкулёза», «Положение об организации лечения МЛУ-ТБ форм туберкулёза у детей и подростков», «Положение о критериях ранней выписки на амбулаторное лечение больных с МЛУ-ТБ формой туберкулёза», «Положение об отделении паллиативного лечения больных с МЛУ-ТБ формой туберкулёза с неблагоприятным исходом лечения по DOTS Плюс программе» были утверждены приказом Министерством здравоохранения Республики

Каракалпакстан №299 от 02.12.2011 г. и используется в практической деятельности противотуберкулезных и санитарно-эпидемиологических учреждений региона;

Обобщенный опыт организации выявления и лечения туберкулеза в амбулаторных условиях, классификация семейных очагов туберкулеза с учетом лекарственной устойчивости источника инфекции, положение о паллиативном лечении туберкулеза были использованы при подготовке проекта приказа №383 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи» МЗ РУз от 24 октября 2014 года.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на: «42-й Международной конференции легочных заболеваний» (Лилль, Франция, 2011 г.); «43-й Международной конференции легочных заболеваний» (Куала-Лумпур, Малайзия 2012 г.); «44-й Международной конференции легочных заболеваний» (Париж, Франция, 2013 г.), Симпозиуме по научным достижениям в области лечения забытых заболеваний (Нью-Йорк, США. 2012 г.), в Международном симпозиуме «Система противотуберкулезной помощи: подход, ориентированный на пациента. Лечение туберкулеза в Центральной Азии и Восточной Европе» (Бишкек, Кыргызстан, 2012 г.), Международном симпозиуме «Расширение доступа к амбулаторному лечению туберкулеза и совершенствование ухода за детьми, больными туберкулезом, в регионе Центральной Азии и Восточной Европы» (Душанбе, Таджикистан, 2013 г.); Международном симпозиуме «Объединим усилия для расширения лечения туберкулеза в Центральной Азии» (Ташкент, 2011 г.); научно-практическом семинаре по проблеме выявления и лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (Самарканд, 2011 г.; Нукус, 2012 г.), Республиканской научно-практической конференции с участием международных представителей «Медико-экологические проблемы и охрана здоровья населения Приаралья» (Нукус, 2012 г.); научно-практическом семинаре «Проблемы туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких» (Ургенч, 2011 г.); научно-практической конференции Академии Мамуна «Изучение наследия Авиценны в геронтологии» (г. Хива, 2013 г.). Диссертация апробирована на заседании кафедры «Организация, экономика и управление здравоохранением» и межкафедральном семинаре в ТашИУВ (Ташкент, 2016 г.); научном семинаре при Научном совете 16.07.2013.Тіб.19.01, Ташкентском институте усовершенствования врачей (Ташкент, 2016 г.).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликованы 27 научных работ, в том числе 12 журнальных статей в национальных журналах, включенных в список изданий для публикации основных результатов докторской диссертации, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, и 4 статьи в авторитетных научных изданиях зарубежных стран с высоким уровнем развития медицинской науки, а также тезисы научных докладов,

опубликованных на 11 конференциях, из них 8 – на международных и 3 – на республиканских конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 195 страницах. Её структура состоит из следующих частей: титульный лист; оглавление; аннотация докторской диссертации; основная часть (5 глав); заключение; список 254 наименований использованной литературы; приложения (24 таблиц и 26 рисунков).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

ВВЕДЕНИЕ. Введение диссертационной работы полностью соответствует части «Аннотация докторской диссертации» данного автореферата. В нем обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, показано соответствие исследования основным направлениям научного и технологического развития Республики Узбекистан, дан обзор научно-исследовательских работ по теме диссертации, освещена степень изученности проблемы и его взаимосвязь с планами научно-исследовательских работ. Также в систематическом порядке приведены цель, задачи, объекты, предмет и методы исследования. В данном разделе освещена научная новизна и практические результаты исследования, показана достоверность полученных результатов и внедрение результатов исследования. Кроме того, дана информация об апробации, опубликованности результатов, объеме и структуре работы.

Первая глава диссертации называется «Современные подходы к организации выявления и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза», в которой изложено современное состояние эпидемиологической ситуации по туберкулезу, распространенности МЛУ-ТБ и других форм устойчивости. Проведено изучение основных проблем выявления и организации лечения устойчивых форм, показано влияние МЛУ форм туберкулеза на общую эпидемиологическую ситуацию в мире, а также наличие высокого риска внутрибольничного распространения устойчивых форм туберкулеза в стационарных условиях в регионах с ограниченными ресурсами.

Вторая глава диссертации называется «Объекты и материалы исследования, характеристика использованных методов», в ней представлены объекты и материалы исследования, изложены методы, применяемые при изучении объектов и материалов исследования.

Объектами исследования явились больные, состоящие на диспансерном учете в противотуберкулезных учреждениях Республики Каракалпакстан, население, персонал медицинских учреждений 4 регионов и все больные с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, зарегистрированные в противотуберкулезных учреждениях восьми районов и городов Республики Каракалпакстан.

Анализу подвергнуты статистические данные заболеваемости туберкулезом, смертности и инвалидности от его последствий в РК в период 1991-2011 гг., данные Регионального центра DOTS по реализации программы в период 1998-2011 гг.; база данных бактериологической лаборатории и выявленных больных с устойчивыми формами туберкулеза в период 2003-2011 гг.; результаты исследования лекарственной чувствительности и генетического анализа выделенных штаммов МБТ у 87 больных с МЛУ-ТБ, получавших лечение в противотуберкулезной больнице №2 г. Нукуса в течение 2007 г.; результаты комплексного изучения всех семейных очагов туберкулеза Республики Каракалпакстан; все зарегистрированные случаи МЛУ-ТБ среди работников медицинских учреждений 4-х регионов (Тахтакупыр, Караузьяк, Чимбай и г. Нукус) Республики Каракалпакстан; результаты лечения 3187 больных с ЛЧ и ЛУ-ТБ в амбулаторных и стационарных условиях, включенных в программу «Комплексное лечение туберкулеза» в период 2011-2013 гг.

Эффективность лечения больных с разной степенью лекарственной устойчивости оценена у 2259 пациентов, включенных в DOTS Плюс программу, с установленным диагнозом МЛУ-ТБ. Для определения риска внутрибольничного распространения МЛУ-ТБ изучены результаты исследования лекарственной чувствительности и генетический анализ ДНК штаммов МБТ у 87 МЛУ-ТБ пациентов, получавших лечение в противотуберкулезной больнице №2 г. Нукуса в 2007 г. Из штаммов МБТ, выделенных у этих пациентов до и после окончания стационарного лечения было проведено исследование генетической однородности штаммов МБТ (изучение «отпечатков пальцев» ДНК штаммов МБТ – сполиготипирование). Из них у 18 пациентов, у которых отмечено нарастание лекарственной устойчивости за период лечения, проведено сопоставление «отпечатков пальцев» ДНК штаммов МБТ до начала лечения и после него.

Риск профессионального заражения МЛУ-ТБ формами туберкулеза проведен на основе анализа всех зарегистрированных (76) случаев заболевания с МЛУ-ТБ среди медицинских работников в 4-х регионах Республики Каракалпакстан за период 2003-2011 гг.. Проведен сравнительный анализ кумулятивной заболеваемости туберкулезом среди медицинских работников и общей популяции населения данных районов, по результатам которого вычислен относительный риск заболевания среди разной категории персонала медицинских учреждений.

В целях выявления социально-гигиенических и медико-биологических факторов, обуславливающих существование семейных очагов туберкулеза в Республике Каракалпакстан, изучены все 204 очага семейного туберкулеза в регионе и 440 больных туберкулезом, проживающих в этих семейных очагах. Также обследованы все семейные (668) и несемейные (558) контактные лица в очагах семейного туберкулеза. Социально-экономическое положение семейных очагов туберкулеза определено согласно методике вычисления совокупного дохода населения на основании совместного Постановления

Министерства экономики и Государственного комитета статистики Р У з от 22 марта 2011 года. Материально-бытовые условия оценены по объему доходов на каждого члена семьи.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных с ЛУ и ЛЧ формами туберкулеза в амбулаторных и стационарных условиях, проведен на примере анализа эффективности лечения 3187 пациентов, включенных в программу комплексного лечения туберкулеза в период 2011-2013 гг. в 11 районах РК, которым к сентябрю 2014 года определены исходы лечения (1990 пациентов с ЛЧ-ТБ и 1197 пациентов с ЛУ-ТБ).

Основными методами были: анализ официальных статистических данных; статистическая обработка интенсивных показателей заболеваемости, инвалидности и смертности, показателей эффективности реализации DOTS и DOTS Плюс программ (доля вылеченных, завершивших лечение, неблагоприятных исходов, нарушений режима лечения, умерших); копировка медицинской документации больных и их экспертная оценка; углубленное исследование карт диспансерного наблюдения и историй болезни случаев с МЛУ-ТБ из числа персонала медицинских учреждений; анализ результатов бактериологических и генетических исследований ДНК штаммов МБТ, выделенных у пациентов с нарастанием лекарственной устойчивости при стационарном лечении; интервьюирование по специально составленной анкете; применение методов статистического анализа для выявления факторов, обуславливающих длительное существование семейных очагов туберкулеза; анализ исходов лечения по DOTS Плюс программе с применением метода логистической регрессии и доверительного интервала.

Третья глава диссертации называется «Распространенность лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Каракалпакстане и ее влияние на эпидемиологическую ситуацию», в ней представлены результаты изучения распространенности МЛУ форм туберкулеза, ее влияния на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в РК.

Ретроспективный анализ статистических данных по заболеваемости туберкулезом, инвалидности и смертности показал, что в Республике Каракалпакстан в результате повсеместного внедрения стратегии DOTS эпидемиологическая ситуация по туберкулезу стабилизировалась. Но, несмотря на это, показатели заболеваемости туберкулезом в два раза, смертности в три раза выше средних показателей Узбекистана. Отмечено снижение эффективности лечения на 15% и рост показателей неблагоприятных исходов по DOTS-программе в регионе за 12 лет, особенно среди новых бацилярных (БК+) больных туберкулезом, что указывает на рост первичной лекарственной устойчивости в регионе, обусловленное «эффектом амплификации» лекарственной устойчивости в результате лечения всех пациентов в рамках DOTS программы препаратами первого ряда без учета профиля лекарственной чувствительности.

Проведенный анализ подтвердил, что за последние 9 лет произошел значительный рост доли лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (с 27%

до 60%), особенно МЛУ-ТБ форм среди новых случаев, которые возросли в 3,2 раза (с 13% в 2001 г. до 42% в 2010 г.). Данная динамика подтверждает обусловленность неблагополучной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Каракалпакстан с распространенностью его лекарственно-устойчивых форм.

Изучение социально-гигиенических и медико-биологических факторов, влияющих на длительное существование семейных очагов туберкулеза, показал, что основной причиной тому является высокая доля больных с МЛУ-ТБ в этих очагах (72%), низкий уровень санитарно-гигиенических и социально-экономических условий проживания в семейных очагах туберкулеза и неадекватность проводимых лечебно-профилактических работ по их оздоровлению.

Согласно результатам анализа социально-гигиенических факторов, выявленных в рамках данного исследования, в 51% семей проживают более 5 человек, в 68,4% случаев члены семьи живут в стесненных условиях при отсутствии условий для проветривания комнаты в холодный период, что усиливает риск заражения контактных лиц в семейном очаге. По данным опрос - интервьюирования количество и качество питания в большинстве семей не соответствует санитарно-гигиеническим нормам потребления, особенно белков. Все это является важными факторами, способствующими длительному сохранению семейных очагов туберкулеза.

Только в одной трети (34%) случаев туберкулез у лиц из семейных очагов выявлен при обследовании контактных, в 43% случаев заболевание у контактных в семейном очаге выявлено после активного обращения в медицинские учреждения, т.е. при проявлении клинических признаков активного туберкулеза. Это указывает на серьезные упущения в работе фтизиатрической службы на местах и слабый контроль со стороны служб государственного санитарно-эпидемиологического надзора за проводимыми мероприятиями в очагах семейного туберкулеза.

Эффективность лечения туберкулеза у пациентов из семейных очагов при первичном лечении составила 57%, в 19% случаев зарегистрирован неблагоприятный исход, что также указывает на недостаточную эффективность лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда в рамках DOTS программы. В 56% случаев у пациентов из семейных очагов зарегистрирован рецидив, у одной трети - более двух раз. Эффективность лечения у больных с рецидивами составил 35%, что в 2,5 раза ниже целевых показателей стратегии DOTS. Хотя результатов ИЛЧ не было, фтизиатрами в одной трети случаев (33%) рецидивов больным эмпирически было назначено повторное лечение вне DOTS программы с включением в режим лечения одного или двух препаратов второго ряда, что способствовало нарастанию лекарственной устойчивости.

При изучении состояния здоровья семейных (668) и несемейных (558) контактных лиц из обследуемых очагов туберкулеза, в том числе (309) детей, выявлены 28 больных с лекарственно-устойчивой и 29 с лекарственно-

чувствительной формами туберкулеза, хотя они до проведенного исследования считались здоровыми. Примечательно, что 45% контактных лиц не были учтены специалистами противотуберкулезной службы до нашего исследования, из числа таких контактов выявлено 19 больных активным туберкулезом.

Показатель заболеваемости туберкулезом среди контактных лиц из очагов семейного туберкулеза на 10000 соответствующего контингента составил 465. В целом по РК среди контактных лиц данный показатель согласно официальным статистическим данным составляет 58,4, что в 8 раз меньше, чем среди контактных из очагов семейного туберкулеза.

В динамике за период реализации DOTS программы среди ранее леченых БК+ случаев доля умерших больных выросла (с 9,4% в 1998 г. до 18,6% в 2009г.) в два раза по сравнению с новыми случаями, а в период 2000-2009 гг. эта разница составляла 3,5-4 раза. Рост разницы показателей смертности между новыми и ранее лечеными случаями туберкулеза является следствие нарастания лекарственной устойчивости среди контингента больных.

Показатель смертности среди всех выявленных пациентов МЛУ-ТБ составил 9,9%, среди начавших лечение - 6,1%. Показатель смертности больных с МЛУ-ТБ, не начавших лечение, составляет 23,3%. Из этого можно сделать вывод о том, что риск смертности у пациентов с МЛУ-ТБ, не получавших лечение, в три раза выше, чем у пациентов, получающих соответствующее лечение.

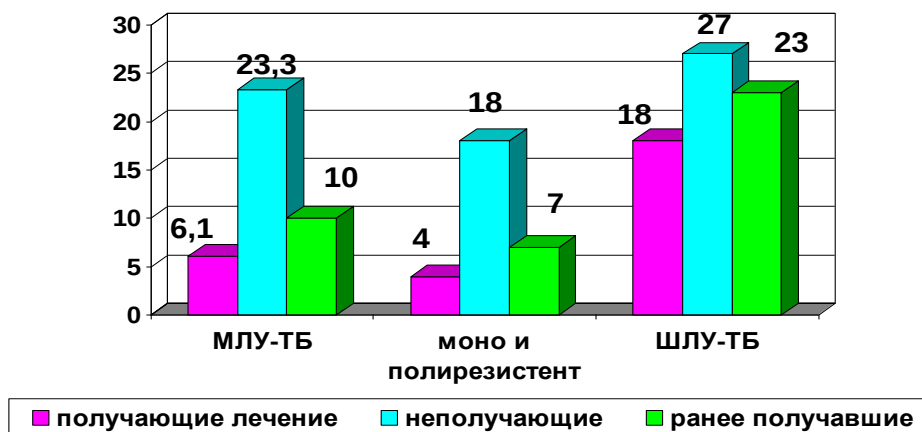


Рис.1. Показатели смертности среди больных с ЛУ-ТБ
(на 100 больных соответствующей группы).

Основными причинами смертности у пациентов с МЛУ-ТБ, которые начали лечение, является неоднократное нарушение режима и отказ от предложенного лечения ($P < 0.001$). Среди больных ЛУ-ТБ, включенных в программу в период 2003-2011 гг., отмечается значительное снижение показателя смертности в динамике с 23% до 7%, которая обусловлена своевременным выявлением МЛУ-ТБ и ранним началом соответствующего лечения в последующие годы. Показатели смертности зависят от степени лекарственной устойчивости и предыдущего лечения от туберкулеза. Среди

моно- и полирезистентных случаев он в среднем составляет 4%, МЛУ-ТБ - 7,1%, ШЛУ-ТБ - 18,8%. Среди больных, ранее прошедших лечение с неблагоприятным исходом лечения по второй категории DOTS, смертность составила 10%, среди пациентов после нарушения режима лечения - 17,1%. Среди новых случаев МЛУ-ТБ показатели смертности самые низкие и в среднем составляют 3,5%.

Устойчивость к препаратам второго ряда и тяжелое клиническое состояние на начало лечения были главными факторами, тесно связанными с смертностью и неблагоприятными исходами лечения. Алкоголизм в анамнезе, кровохарканье на момент госпитализации, неспособность передвигаться без посторонней помощи, учащенное дыхание (более 30 раз в мин. в покое), низкая масса тела и устойчивость к препаратам второго ряда также были значительными факторами прогноза смертельного или неблагоприятного исхода лечения ($P < 0.001$).

Анализ результатов исследования лекарственной чувствительности (ИЛЧ) в РК показал, что из числа всех диагностических исследований (4398), лекарственно-чувствительные случаи выявлены только у 16,5%, монорезистентные случаи - у 8,6%, полирезистентные - у 8,8%, МЛУ-ТБ - у 65,1% и ШЛУ-ТБ случаи - у 0,9% пациентов. Настораживающие цифры получены по результатам исследований распространенности лекарственной устойчивости в 2010 году по всей территории Узбекистана, в ходе которых выявлена самая высокая распространенность МЛУ-ТБ в РК - среди новых БК+ случаев 42,2%, а среди ранее леченых БК+ случаев - 80% (в целом по РУз, соответственно, 22,4% и 60%). Одной из возможных причин такой разницы показателей первичной лекарственной устойчивости является исходно высокий уровень лекарственной устойчивости в регионе. К тому же в Каракалпакстане реализация стратегии DOTS начата на 4-5 лет раньше, и стандартизованное лечение всех пациентов препаратами первого ряда осуществлялось более длительное время, чем в других регионах Республики Узбекистан.

Заслуживает внимания рост доли случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза в динамике. За период 2001-2010 гг., первичная лекарственная устойчивость выросла более чем в три раза (с 13% до 42%), а приобретенная - в два раза (с 40% до 80%). Уменьшилась разница уровня лекарственной устойчивости между новыми и ранее лечеными случаями за 10 лет с 3 раз в 2001 г., до 1,8 раза в 2010 г., что также подтверждает неэффективность реализации только стратегии DOTS для профилактики первичной лекарственной устойчивости. Темпы роста распространения МЛУ-ТБ в Каракалпакстане по сравнению с другими странами СНГ интенсивнее, особенно среди новых случаев. Такой темп роста МЛУ-ТБ создает реальную угрозу контролю над туберкулезом в регионе.

Четвертая глава диссертации заглавлена «Эффективность ускоренных методов выявления лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и его влияние на внутрибольничного распространения

инфекции», и в ней представлены результаты сравнительного изучения эффективности различных методов определения лекарственной чувствительности, риск внутрибольничного инфицирования персонала медицинских учреждений с МЛУ-ТБ и оценка риска нарастания лекарственной устойчивости при стационарном лечении.

В рамках данного исследования проведен сравнительный анализ эффективности молекулярно генетического метода (Hain-теста) для экспресс определения лекарственной чувствительности штаммов МБТ с методом определения его при помощи индикатора трубки роста МБТ в жидкой среде (системой MGIT), которая является «золотым стандартом» в 102 образцах мокроты. Согласно результатам ИЛЧ Hain-теста показали, что 67 образцов из 102 (65,7%) были устойчивы; 24 (23,5%) - чувствительны к обоим препаратам (Изониазиду и Рифампицину); 10 образцов (9,8%) оказались устойчивыми к изониазиду, но чувствительны к рифампицину; 1 (0,98%) образец чувствителен к изониазиду и устойчив к рифампицину.

Результаты ИЛЧ 102 образцов мокроты тех же пациентов методом MGIT показали, что 67 (65,7%) образцов устойчивы к изониазиду и рифампицину, 19 (18,6%) чувствительны и 9 (8,8%) устойчивы к обоим препаратам, что было аналогично с результатами ИЛЧ при помощи Hain-теста. Несовпадение результатов ИЛЧ было у 7 образцов, 6 были чувствительны к изониазиду при Hain-тесте и устойчивы при MGIT и 1 образец чувствителен к рифампицину при Hain-тесте и устойчив при MGIT. Чувствительность теста составила 98,6%, специфичность - 100%, при этом положительное предполагаемое значение равно 100%, отрицательное - 97,1%. Несмотря на высокую стоимость Hain-теста, возможность определения профиля лекарственной устойчивости пациента в ранние сроки позволяет своевременно начать лечение и принять меры инфекционного контроля. При исследовании лекарственной чувствительности при помощи Hain-теста результаты можно получить в течение 24-36 часов, при тестировании MGIT через 14-42 дня, при применении метода Lowenstein-Jensen требуется 60-90 дней. Фактор времени является крайне важным для профилактики внутрибольничного распространения МЛУ-ТБ форм, поскольку позволяет в максимально ранние сроки определить профиль лекарственной устойчивости пациента, оптимизировать меры инфекционного контроля посредством улучшения классификации больных в отделениях и своевременно начать процесс эффективного лечения пациента. Если учесть, что лечение одного больного МЛУ-ТБ обходится в 50-200 раз дороже, чем чувствительные формы туберкулеза, расходы на диагностику при помощи быстрых тестов определения ЛУ полностью себя оправдывают.

Ретроспективное изучение фактов заболевания МЛУ-ТБ среди населения и работников медицинских учреждений города Нукуса,

Чимбайского, Караузьякского и Тахтакупырского районов Республики Каракалпакстан, зарегистрированных в течение 2003-2011 гг., выявило, что среди населения показатель кумулятивной заболеваемости (соотношение количества выявленных в период изучения первичных форм МЛУ-ТБ на 100 тыс. населения) составил 374,3. Среди работников медицинских учреждений зарегистрировано 76 случаев заболевания МЛУ-ТБ, показатель кумулятивной заболеваемости составил 966,5, что в 2,6 раза выше по отношению к общей популяции населения изучаемых регионов.

Согласно результатам сравнительного анализа кумулятивная заболеваемость МЛУ-ТБ наиболее высока среди работников противотуберкулезных учреждений (2651 на каждые 100 тысяч работников данной категории). Показатель кумулятивной заболеваемости среди работников лечебно-профилактических учреждений общей лечебной сети равен 778, что примерно в 3 раза ниже заболеваемости работников противотуберкулезных учреждений, вместе с тем, этот показатель в 2 раза выше показателя кумулятивной заболеваемости МЛУ-ТБ среди общей популяции населения данной территории.

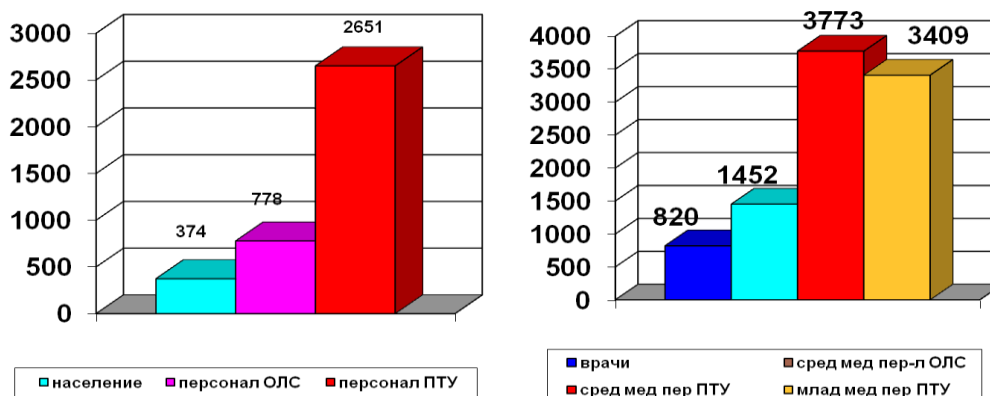


Рис.2. Показатели кумулятивной заболеваемости с МЛУ-ТБ среди медицинских работников и населения (на 100 тысячи лиц соответствующего контингента).

Показатель кумулятивной заболеваемости среди среднего (3773) и младшего медперсонала (санитарки, повара - 3409) противотуберкулезных медицинских учреждений очень высок и существенно отличается от аналогичных показателей среди врачей (820) и других работников лечебно-профилактических учреждений общего профиля. Наиболее высок риск профессионального заражения туберкулезом среди среднего и младшего медперсонала противотуберкулезных учреждений, находящихся в более тесном контакте с бациллярными пациентами.

В результате оценки факторов риска профессионального заражения медицинских работников с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза было выявлено, что относительный риск заражения и развития МЛУ-ТБ

среди работников медицинских учреждений изучаемой территории равна 3,9 при относительном риске для общей популяции населения, равной 1,0. Среди работников общей лечебной сети этот риск равен - 3,37, а среди медперсонала противотуберкулезных учреждений – 9,75.

Углубленный анализ причин нарастания лекарственной устойчивости при стационарном лечении у больных с МЛУ-ТБ выявил наличие высокого риска назокомиальной трансмиссии более устойчивыми штаммами. В противотуберкулезной больнице №2 г. Нукуса проведено изучение риска нарастания лекарственной устойчивости и инфицирования более устойчивыми штаммами МБТ у 87 пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2007 г. с подтвержденным диагнозом МЛУ-ТБ. Для генетической идентификации выделенных штаммов МБТ, взятых из мокроты пациентов в динамике, т.е. в начале и в процессе лечения в стационаре, периодически направляли образцы мокроты пациентов в супранациональную бактериологическую лабораторию в Борстель (Германия) для генетического анализа ДНК штаммов МБТ («отпечатки пальцев» ДНК-сполинготипирование). Ни у одного пациента до начала лечения не была выявлена резистентность к офлоксацину. В период лечения у 18 пациентов появилась устойчивость к данному препарату. Из них при генетическом анализе «отпечатки пальцев» ДНК штаммов МБТ у 13 пациентов были идентичны с «отпечатками пальцев» ДНК штаммов МБТ, выделенных из мокроты этих же пациентов до начала лечения. В четырех случаях выявлены штаммы, у которых «отпечатки пальцев» ДНК отличались от первично выделенной культуры. У одного пациента выявлено несколько штаммов культуры МБТ. Таким образом, из числа пациентов, у которых в период лечения развивалась устойчивость к офлоксацину (18 случаев), в четырех случаях (22%), имело место коинфицирование офлоксацин устойчивыми штаммами в стационаре от других пациентов.

Из числа 13 пациентов, у которых произошло нарастание лекарственной устойчивости при стационарном лечении, в 7 случаях выявлен ШЛУ-ТБ. Из них 5 успешно завершили полный курс лечения, двое умерли. В 6 случаях выявлен условный ШЛУ-ТБ, из которых 4 успешно завершили лечение, двое умерли.

У 4 больных с внутрибольничным инфицированием более устойчивыми штаммами выявлен ШЛУ-ТБ. Трое из них успешно завершили лечение, один больной умер. У одного пациента при генетическом анализе штаммов МБТ было выявлено несколько штаммов культуры, а повторное ИЛЧ выявило МЛУ-ТБ + устойчивость к офлоксацину (условный ШЛУ-ТБ). Он отказался от лечения и умер.

Результаты наблюдений показывают, насколько высок риск внутрибольничного распространения туберкулеза, особенно лекарственно-устойчивых форм. Инфицирование более устойчивыми штаммами в 22% случаев произошло в лечебном учреждении, где тщательно соблюдались все меры противотуберкулезного инфекционного контроля. Можно лишь

предполагать, какой степени риска подвергаются пациенты в обычных противотуберкулезных учреждениях, где ограничены возможности соблюдения мер инфекционного контроля.

Пятая глава диссертации называется «Организация процесса лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и эффективность различных организационных подходов к противотуберкулезной помощи населению», в ней представлены результаты анализа эффективности лечения больных с ЛУ и ЛЧ формами туберкулеза в рамках программы «Комплексного лечения туберкулеза в Республике Каракалпакстан», анализ факторов нарушения режима лечения МЛУ-ТБ и сравнительный анализ эффективности лечения ЛЧ и ЛУ форм туберкулеза в стационарных и амбулаторных условиях с первого дня лечения.

Проанализирована эффективность лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза согласно программе по лечению МЛУ-ТБ в Каракалпакстане в период с октября 2003 по апрель 2012 гг. За этот период в программу приняты 2275 пациентов с устойчивыми формами и 625 больных с лекарственно чувствительными формами туберкулеза из 8 регионов РК. В начальном этапе реализации программы в основном включались больные с неблагоприятными исходами по второй категории DOTS (ранее прошедших лечение пациенты) и единичные пациенты с рецидивами, то к 2011 году увеличилось количество новых случаев до 26% и рецидивов до 34%, уменьшилась доля пациентов, включенных в программу с неблагоприятным исходом по I (новые случаи) и II категории (ранее леченые), а также пациентов, нарушивших режим лечения по DOTS программе - до 4-5%.

Из числа 2275 пациентов с ЛУ-ТБ, принятых на лечение в период с октября 2003 г. по апрель 2012 г., у 1494 больных определены исходы лечения. Из них у 493 пациентов (33%) зарегистрирован исход «вылечен», у 353 (23,6%) - «лечение завершено». Успешность лечения (сумма пациентов с исходом «вылечено» и «лечение завершено») составляет 56,6%. Неблагоприятный исход лечения зарегистрирован у 8% больных, у 24,8% - нарушение режима лечения и у 9,3% - летальный исход. 5 пациентов были переведены в другие проекты и у 14 пациентов зарегистрированы неблагоприятные исходы лечения с нарастанием лекарственной устойчивости, т.е. развилась устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам.

Для изучения отдаленных результатов лечения ЛУ-ТБ в динамике проведен анализ исходов лечения 713 пациентов, которые были охвачены лечением в период 2003-2008 гг. К моменту анализа (2012 г.) всем этим пациентам были известны исходы лечения, и прошел двухгодичный период наблюдения. Анализ по годовым когортам в период 2003-2008 гг. показал, что самые низкие показатели эффективности зарегистрированы в 2003 году (47%). Пациенты, которые были включены на начальном этапе в DOTS Плюс программу, длительное время болели туберкулезом, неоднократно получали неэффективное лечение по стратегии DOTS и вне DOTS препаратами

первого ряда без учета лекарственной чувствительности. Поэтому среди этих пациентов эффективность лечения МЛУ-ТБ по DOTS Плюс программе недостаточно успешна. В последующие годы в результате раннего выявления лекарственно-устойчивых форм туберкулеза эффективность лечения по DOTS Плюс программе улучшилась и в среднем составила 62,7 %.

Показатель успешного лечения среди новых случаев составил 74%, среди ранее прошедших лечение пациентов - 60%. Исходы лечения у новых пациентов отличаются более высоким показателем успешности лечения по сравнению с пациентами с предыдущим лечением от туберкулеза ($P=0.006$). Это обусловлено тем, что у пациентов с предыдущим лечением установлен более высокий уровень устойчивости к препаратам 2 линии (29%) по сравнению с новыми случаями (17%) ($P<0.001$). В то время как показатели нарушения режима лечения были одинаковыми (20%), уровень смертности (8% против 1%) и неблагоприятного исхода лечения (12% против 5%) были выше среди ранее леченых случаев по сравнению с новыми.

Эффективность лечения наиболее высока у пациентов с моно- и полирезистентностью (70,4%). Среди больных с МЛУ-ТБ были успешно излечены 65,4% больных, а среди тех пациентов, у которых развился или же имело место коинфицированные ШЛУ-ТБ, данный коэффициент значительно ниже (26,5%). Такая тенденция сохранилась и при анализе показателей смертности и неблагоприятного исхода лечения. Среди МЛУ-ТБ пациентов показатель смертности и неблагоприятного исхода составил 6%, а у больных ШЛУ-ТБ был значительно выше (13% и 59%, соответственно). В целом 50% всех случаев неблагоприятного исхода лечения были зарегистрированы среди пациентов с ШЛУ-ТБ. Показатели нарушения режима лечения были значительно ниже (1,5%) у пациентов с ШЛУ-ТБ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ (22%). Видимо, это обусловлено осознанием данной категорией пациентов тяжести своего заболевания и отсутствия иного пути избавления от него.

Одним из главных причин недостаточной эффективности лечения МЛУ-ТБ является преждевременное прекращение лечения пациентами. В рамках данного исследования проведен ретроспективный когортный анализ по демографическим характеристикам и факторам риска между «нарушителями режима» и «успешно излеченными» от МЛУ/ШЛУ-ТБ, у пациентов, зачисленных в программу в 2003-2008 гг.

В целом у 142 (20%) пациентов, включенных в программу в 2003-2008 гг., зарегистрированы нарушения режима лечения. Уровень нарушений режима возрос с 2006 г. и достиг почти 25% в 2007-2008 гг. Из числа всех случаев (142) у 85 (60%) пациентов нарушения зарегистрированы в амбулаторной фазе лечения. Причины такого явления можно объяснить двумя факторами. Во-первых, срок нахождения в амбулаторной фазе лечения в среднем составляет более 600 дней, а продолжительность стационарной фазы не превышает 90 дней. Во-вторых, нарушение режима лечения происходит как обычно после улучшения состояния пациента, которое

приходится на амбулаторную фазу лечения и в основном на весенний период года (48/142, 34%, $P=0.03$). По-видимому, это обусловлено началом сезонных полевых и строительных работ, когда часть пациентов после некоторого улучшения состояния прерывает лечение, и уходит на заработки в другие регионы республики, а часть в ближнее зарубежье.

Исходные признаки, связанные с нарушением режима, включают возраст, предыдущий опыт выезда за пределы региона и предыдущее нарушение режима лечения. Обращает внимание то, что пациенты с более тяжелыми профилями лекарственной устойчивости с меньшей вероятностью нарушали режим лечения. Возможно, это связано с осознанием тяжести болезни и ее исхода. Пациенты, с менее тяжелыми профилями устойчивости почувствовав улучшение после 6 месяцев лечения, полагают, что “вылечились”, и зачастую пренебрегают установленным режимом. Проведение своевременной и более направленной разъяснительной работы с такой группой пациентов может снизить уровень нарушения режима.

Более половины причин нарушений режима лечения (56%) – это немотивированный отказ от лечения, у 12% пациентов социальные проблемы, у 8% семейные проблемы. Поэтому важна психосоциальная поддержка и другие мероприятия, направленные на повышение мотивации и приверженности к лечению пациентов. Кроме того, требуется более глубокое и детальное изучение причин немотивированного отказа пациентов от продолжения лечения.

При лечении больных туберкулезом высок риск нарастания лекарственной устойчивости и инфицирования пациентов более устойчивыми штаммами МБТ. Для снижения такого риска в 11 районах РК начато амбулаторное лечение больных туберкулезом с первого дня. Всего с марта 2011 года по сентябрь 2014 года в этих районах начали лечение 5804 пациента.

Для изучения эффективности лечения ЛЧ форм туберкулеза в амбулаторных условиях проведен сравнительный анализ эффективности лечения у 1990 пациентов, зарегистрированных в 11 районах РК в период с 01.03.2011 г. по 31.12.2013 г., по которым на состояние 01.09.2014 года были определены исходы лечения. Из них 596 больных с первого дня начали лечение в амбулаторных и 1394 больных в стационарных условиях.

Хотя клиническое состояние пациентов, начавших лечение в стационарных условиях было тяжелее, чем у пациентов, начавших лечение в амбулаторных условиях, но многопрофильный анализ показал отсутствие статистически значимых различий ($P=0.384$). При сравнительном анализе исходов лечения показатель успешности среди пациентов с ЛЧ-ТБ, начавших лечение в амбулаторных условиях, составил 83,7%, доля больных с неблагоприятным исходом – 5,0%, умерших – 1,3%, нарушивших режим лечения – 9,9% и переведенные в режим лечения ЛУ форм туберкулеза (IV-категория) по причине нарастания лекарственной устойчивости – 10,7%. В условиях стационара успешность лечения составила 82,2%, доля больных с

неблагоприятным исходом – 5,4%, умерших – 2,7%, нарушивших режим лечения – 9,7% и переведенные в режим лечения ЛУ форм туберкулеза по причине нарастания лекарственной устойчивости - 15,0%. Начало лечения на амбулаторной основе было связано с малой вероятностью неблагоприятного исхода и смерти у ЛЧ-ТБ пациентов ($P=0.055$).

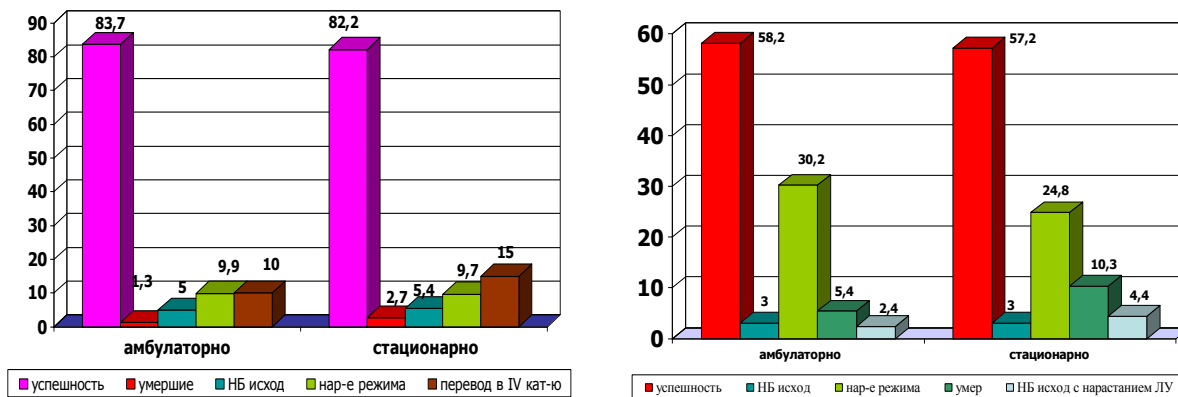


Рис.3. Исходы лечения больных с ЛЧ и ЛУ-ТБ в амбулаторных и стационарных условиях (на 100 больных соответствующей группы).

Доля пациентов успешно завершивших лечение и нарушивших режим был сравним с долей тех, кто начал лечение амбулаторно или стационарно. Многопрофильный анализ показал отсутствие существенной разницы между ними ($P=0.518$).

Для сравнительного анализа исходов лечения пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза в амбулаторных и стационарных условиях проведен анализ исходов лечения 1197 больных (536 амбулаторно и 661 стационарно), включенных в программу комплексного лечения туберкулеза в период с 01.04.2011 по 31.12.2012 года из 11 районов РК, которым к 01.09.2014 г были определены исходы лечения.

Успешность лечения среди пациентов с ЛУ-ТБ, начавших лечение в амбулаторных условиях, составила 58,2%, доля больных с неблагоприятным исходом – 3,0% и умерших – 5,4%, нарушивших режим лечения – 30,2%, неблагоприятный исход по причине нарастания ЛУ - 2,4%. При стационарном лечении этой категории пациентов успешность лечения составила 57,2%, доля больных с неблагоприятным исходом – 3%, умерших – 10,3%, нарушивших режим лечения – 24,8% и НБ исход по причине нарастания лекарственной устойчивости - 4,4%. Многофакторный анализ с учетом клинических форм туберкулеза (наличие кавернозного туберкулеза), индекса массы тел ниже 18, с историей предыдущего лечения выявил, что у пациентов с ЛУ-ТБ возможность исхода нарушения режима была выше у пациентов, начавших лечение в амбулаторных условиях ($aOR=1.46$, $p=0.035$). Разница в смертельных исходах обеих групп остается незначительной (aOR 0.95, $p=0.88$). На данном этапе, такая же ситуация наблюдается и у пациентов с неблагоприятным исходом (aOR 1.2, $p=0.768$).

Проведенный сравнительный анализ показал приемлемые результаты лечения лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Каракалпакстан. Самое главное, амбулаторное лечение с первого дня не ухудшило эффективности лечения туберкулеза.

Напротив, при амбулаторном лечении пациентов с ЛЧ-ТБ доля пациентов, которые были переведены в режим лечения ЛУ-ТБ, в 1,5 раза меньше, чем при стационарном подходе, и среди пациентов с ЛУ-ТБ доля больных с неблагоприятным исходом по причине нарастания лекарственной устойчивости при стационарном лечении в 1,8 раза больше, чем в амбулаторных условиях.

Существующая сеть противотуберкулезных учреждений и их мощность была развернута в периоде, когда все пациенты туберкулезом весь курс противотуберкулезного лечения (180-270 дней) получали в стационарных условиях. Кроме того, пациенты получали так называемое “противорецедивное” лечение. В настоящее время пациенты с активным туберкулезом госпитализируются только в период интенсивной фазы лечения, продолжительность которого составляет 60-90 дней. В поддерживающей фазе пациенты лечатся в амбулаторных условиях. Потребность в противотуберкулезных койках, с учетом уровня заболеваемости в регионе не превышает 600, при существующей мощности противотуберкулезных учреждений после их оптимизации 1100, что на 1,8 раза выше реальной потребности. Анализ состава пациентов, госпитализированные в противотуберкулезные учреждения Республики Каракалпакстан показал, что в 2/3 случаях они госпитализировались без достаточных оснований (отрицательным мазком, без определения активности туберкулеза, не соблюдался алгоритм диагностики туберкулеза у не бацилярных ТБ случаев, случаи повторной госпитализации неактивных пациентов и т.д.), и койки используются недостаточно эффективно.

Таким образом, в Республике Каракалпакстан за 10 лет реализации DOTS программы распространенность лекарственно-устойчивых форм туберкулеза значительно возросла, что требует изменения подходов к организации противотуберкулезной помощи населению.

ВЫВОДЫ

1. Сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Каракалпакстан обусловлена высоким уровнем распространенности устойчивых форм и ростом ее динамики. Это требует пересмотра организационных основ противотуберкулезной помощи населению.

2. Основными факторами, обуславливающими длительное сохранение семейных очагов туберкулеза в РК (5 лет и более) являются высокий уровень распространенности лекарственно-устойчивых штаммов МБТ (72%), низкий уровень санитарно-гигиенических условий проживания лиц, проживающих в этих очагах, неадекватность проводимых лечебно-профилактических работ

по их оздоровлению, которая проводится стандартно, без учета влияющих отрицательных факторов. Поэтому при организации оздоровления семейных очагов туберкулеза необходимо проводить с учетом лекарственной чувствительности источника инфекции, мероприятий направленных на улучшение санитарно-гигиенических и социально-экономических условий в очагах.

3. Выявление 57 новых случаев активного туберкулеза из числа контактных лиц, проживающих в очагах семейного туберкулеза, в том числе 19 случаев, из числа ранее не учтенных, показывает недостаточность объема оздоровительных и противоэпидемических мероприятий в этих очагах. Это указывает на необходимость пересмотра нормативных документов, регламентирующих мероприятия по оздоровлению семейных очагов туберкулеза и классификация очагов с учетом лекарственной чувствительности источника инфекции.

4. Высокая специфичность (100%) и чувствительность (98,6%) Hain-теста для быстрой диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (изониазиду и рифампицину) позволяет определить в ранние сроки профиль лекарственной чувствительности пациента, своевременно начать лечение и принять меры инфекционного контроля. Поэтому рекомендуется включить в алгоритм диагностики туберкулеза одного из быстрых молекулярно-генетических тестов (Hain-тест или Gene expert).

5. В Республике Каракалпакстан в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу, обусловленной высоким уровнем распространенности его устойчивых форм (60%), степень нарастания лекарственной устойчивости при стационарном лечении (22%) в противотуберкулезных учреждениях и внутрибольничного распространения туберкулеза среди пациентов и персонала высокая. Для снижения риска назокомиальной трансмиссии туберкулеза в медицинских учреждениях необходимо отказаться от практики госпитализации всех пациентов в интенсивной фазе лечения и широко использовать амбулаторное лечение. Кроме этого, во всех лечебно-профилактических учреждениях необходимо разработать план инфекционного контроля, включить в штатное расписание крупных учреждений штат специалиста по инфекционному контролю, создание комитета, владеющего полномочиями по инфекционному контролю.

6. В Республике Каракалпакстан достигнуты удовлетворительные результаты лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (62,7%) в сравнении с другими проектами в стране и за рубежом. Для дальнейшего повышения эффективности процесса лечения необходимо внедрение в практику укороченных режимов лечения, ускорение процесса использования новых препаратов в случаях туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

7. Раннее выявление МЛУ-ТБ в рамках реализуемой программы в Каракалпакстане позволило улучшить успешность лечения, в частности, уменьшить доли с случаев неблагоприятным (с 20% до 6,5%) и летальным (с 24% до 7%) исходом.

8. Основными причинами недостаточной эффективности лечения устойчивых форм туберкулеза являются развитие или наличие ШЛУ-ТБ, немотивированный отказ пациентов от лечения (56%), наличие у них социальных (12%) и семейных (8%) проблем. Поэтому необходима реализация мер психосоциальной поддержки пациентов, направленных на повышение приверженности к лечению, более углубленное изучение причин отказа пациентов от продолжения лечения.

9. Эффективность лечения ЛЧ и ЛУ форм туберкулеза (83% и 58%) в амбулаторных условиях удовлетворительные и не уступает результатам лечения в стационарных условиях (82% и 57%). Необходимо дальнейшее исследование медицинской, социальной и экономической эффективности лечения больных в амбулаторных условиях, тщательное изучение рисков для больных и окружающих, перехода системы финансирования противотуберкулезной службы на более прогрессивные и экономичные методы.

10. Мощность противотуберкулезных учреждений Республики Каракалпакстан и количество коек в них в 1,8 раза превышает реальную потребность. Поэтому необходима оптимизация сети противотуберкулезных учреждений и коек с учетом реальной потребности.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.19.01 at TASHKENT INSTITUTE
of POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION of the REPUBLIC of
UZBEKISTAN on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of
SCIENCES**

TASHKENT INSTITUTE of POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

KHAMRAEV ATADJAN KARIMOVICH

**"IMPROVING ANTI-TUBERCULOSIS CARE, TAKING INTO ACCOUNT
THE PREVALENCE OF MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN
THE ARAL SEA REGION"
(in example of the Republic of Karakalpakstan)**

**14.00.33 – Public health. Healthcare management
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/Б 2014.5.Tib515

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English) is placed on the web page www.info@tipme.uz and information educational portal "ZiyoNet" to the address www.ziyounet.uz

Scientific consultant:	Asadov Damir Abdurakhimovich doctor of medical science, professor
Official opponents:	Iskandarova Shakhnoza Tulkinovna doctor of medical science, professor
	Sharipova Madina Karimovna doctor of medical science
	Parpieva Nargiza Nusratovna doctor of medical science
Leading organization:	Andijan State Medical Institute.

Defence of the dissertation will take place on __th of _____, **2016**, at __⁰⁰ hours at the meeting of the Scientific Council 16.07.2013.Tib.19.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical. Address: 100007, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Parkent Street, 51. Tel/Fax (+99871)268-17-44,e-mail: info@tipme.uz

Doctoral dissertation could be reviewed in the information resource center of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education/ (registration number ____). Address: 100007, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Parkent Street, 51. Tel/Fax (+99871) 268-17-44)

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2016 year
(mailing report № _____ on _____ 2016 year)

D.M. Sabirov
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

N.N. Ubaydullaeva
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, PhD

Kh.E. Rustamova
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

Topicality and demand of the subject of dissertation. In 2012, there were 8.8 million TB cases in the world and 1.5 million cases ended in death¹. The number of patients with MDR-TB is approximately 450 thousand, they often live several years before dying of tuberculosis. Therefore, the prevalence of MDR-TB can be three times as high as its frequency which supposedly allows estimating the number of MDR-TB patients' more than 1 million people². In many countries MDR-TB has become a serious public health problem that impedes effective TB control in the world. The level of drug resistance is as high as in the countries of the former Soviet Union.

In the Republic of Uzbekistan in the field of prevention, early detection and effective treatment of tuberculosis, programs recommended by the World Health Organization are implemented. As a result of these organized actions, conditions for the early detection of tuberculosis, profiling of drug resistance in the short terms with the help of molecular genetic rapid tests and effective treatment of patients were created.

In the past 10-12 years, in the Republic of Uzbekistan, including, Karakalpakstan, thanks to carried out complex large-scale TB control activities, morbidity rates have been reduced. Currently, particular attention is drawn to the high mortality rates from the consequences of the prevalence of tuberculosis and its resistant forms in the Republic of Karakalpakstan.

Improving rapid methods for detection of resistant forms of tuberculosis, and measures for the prevention of nosocomial transmission, improving the effectiveness of treatment of resistant forms, the use of less toxic and more effective new anti-TB drugs in the treatment of patients with multi and extensive drug-resistant tuberculosis, conducting clinical trials for approbation of shortened treatment regimes are the pressing problems of public health.

High rates of drug-resistant tuberculosis in Karakalpakstan, as well as advanced diagnostic and treatment requires a revision of the organizational principles of TB care to the population, improvement of anti-epidemic control measures for the prevention of nosocomial spread of the infection.

Furthermore, the need for improving the scientific basis of TB care, taking into account the prevalence of drug-resistant forms of tuberculosis on the basis of medical and organizational aspects and targets are the most important tasks. In this direction, justifying recommendations on using molecular genetic techniques to identify drug-resistant tuberculosis in Karakalpakstan from an organizational point of view and the development of locally adapted approaches to the process of organization of medical

¹ World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva, Switzerland 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/-10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1

² World Health Organization. World Health Report 2011. Health systems: improving performance. Geneva, 2011.

patients on an outpatient basis and justification of recommendations for the revision of the organizational principles are considered to be the most important scientific problems.

In the structure of scientific and organizational activities, which is advisable to conduct, justifying the possibility of a successful organization of the process of effective treatment of patients with drug-resistant and drug-sensitive tuberculosis in outpatient settings, identifying the main factors affecting the long-term preservation of family foci of tuberculosis, such as drug resistancy of the source of infection in the outbreak, poor hygiene of living conditions and compliance of therapeutic and preventive measures in these centers from an organizational point of view to the current situation, and the reasons for the network optimization and capacity of TB facilities play an important role.

Researches aimed at the early detection of drug-resistant forms of tuberculosis and improving the organizational principles of TB services were identified as one of the priorities of the State program on combatting tuberculosis in the Republic of Uzbekistan, with Decree of the Cabinet of Ministers №62 «On additional measures to reduce the incidence of tuberculosis in the Republic of Uzbekistan for 2011-2015 "dated March 5, 2011.

Demand for this thesis is characterized by the development of scientific substantiation of organizational approaches to provide effective TB care and to improve the quality of care provided by skilled population in the region unfavorable epidemiological situation of TB, including the Republic of Karakalpakstan, on the basis of evidence-based recommendations for the improvement of methods of detection and treatment of drug-resistant forms of TB taking into account the highest levels of prevalence.

Research conformity of the priority directions of science and technology development of the Republic.

This work was performed in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan State scientific technical project-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases."

Review of international scientific researches related to the subject of dissertation.

Scientific and organizational issues improving TB care, taking into account the prevalence of drug-resistant forms were carried out by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (France, 2014), by a special program SORT IT World Health Organization for the Research and Training in Tropical Medicine (Switzerland); studies to assess the infectiousness of tuberculosis patients to others who receive effective treatment in an outpatient setting were carried out by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (France,

2014), Department of Medical Microbiology, University of Cape Town in collaboration with the Institute of Molecular Medicine and Infectious Diseases (South Africa) and united Laboratory of University Hospital Tartu (Estonia).

As a result of scientific studies on the transmissibility of patients with active TB to others in the course of outpatient treatment revealed that patients that produce drug-resistant and drug-sensitive strains of *Mycobacterium tuberculosis* in experimental conditions became non-communicable after the first 3-7 days of effective chemotherapy; it was revealed that, in Eastern Europe the prevalence of MDR-TB was 41%, XDR-TB - 9%, the average efficiency of treatment - 54%; Department of Medical Microbiology, University of Cape Town in collaboration with the Institute of Molecular Medicine and Infectious Diseases (South Africa, 2014) studied the genetic mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, which showed its polymorphism. The relationship between the type strains of mycobacteria and drug resistance were investigated (Estonia, 2014), which showed that 90% of drug-resistant strains of *Mycobacterium* had family Beijing.

At the 45th International Conference in Barcelona (2014) research priorities for TB were identified - improvement of molecular genetic methods for diagnosis of drug-resistant forms of tuberculosis, prevention of its nosocomial transmission in countries with a high burden of MDR/XDR, as well as improved access to diagnosis and effective treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in countries with limited resources.

Level of the problem study. The issues of organizing the processes of detection and treatment of DR-TB in high prevalence settings and impact of DR-TB on the epidemiological situation are not well covered in the literature. Clinical evidence and treatment of resistant forms of tuberculosis are clarified in the foreign scientists' works such as S. Cox³, 2012; Bonnet M⁴., and others. The CIS scientists Mishin.V.YU⁵., Shilov E.P⁶., as well as Uzbek scientists Ubaydullaev A.M⁷., Parpiyeva N.N⁸., Mukhtarov D.S⁹.,

³ Cox HS, Orozco JD, Male R, Ruesch-Gerdes S, Falzon D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in central Asia. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 865–872.

⁴ Bonnet M, Pardini M, Meacci F, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS one.* 2011; 6(8):e23081. doi:10.1371/journal.pone.0023081.

⁵ Мишин В. Ю., Комиссарова О. Г., Чуканов В. И., Кононец А. С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №2. - С. 50-51.

⁶ Шилов В.М. Противотуберкулезные стационары России: потребность, перспективы развития. // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №5. - С. 9-15.

⁷ Ubaydullaev A.M., Xamraikulov P.III, Mamarasulova O.U. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Узбекистан и меры по ее стабилизации // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. 2010. - №3-4. - С.15

⁸ Парпиева Н.Н., Мухтаров Д.З., Белоцерковец В.Г., Саидова Ш.М., Мурмусаева Г.К. Частота и характер множественной лекарственной устойчивости среди больных с различными формами туберкулеза легких // Сборник трудов V-международного конгресса пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. 2008. - С. 111

⁹ Мухтаров Д. З., Султанова Р.А. Эффективность лечения больных с рецидивами туберкулеза и факторы, на неё влияющие // Туберкулез и болезни легких. - Москва. 2009. - №12. - С. 45-50.

Tashpulatova F.K.¹⁰., Ulmasov.D¹¹., made a lot of scientific research on ethiopathogenetic pharmacotherapy. The amount of research on the socio-hygienic aspects of tuberculosis was conducted among children and adolescents (JP Alimov, 2004; T.Akhmedov, 2004) and women of childbearing age (Abzalova FF, 2004). Ratio analysis of TB-associated morbidity, disability and mortality rates were done by Rustamov H.E., 2006. Analyses of the effectiveness of the detection and treatment DR-TB in the Aral Sea region have not been previously conducted. Besides, the process of integrating the treatment of DS and DR TB into the comprehensive national and regional programs has not been considered and implemented yet. This requires special study and appropriate changes in the organization of TB control.

The impact of family TB on epidemiological situation is not analyzed and socio-hygienic characteristics of these TB families are not evaluated within an adverse epidemiological situation of TB in the Aral Sea region. An assessment of the possibility of outpatient treatment of drug-resistant and drug-sensitive TB is not carried out, which is extremely important for the further development of technologies to detect and treat tuberculosis, improve the effectiveness of treatment and prevention of the development of multiple drug-resistant forms of the disease.

Within an adverse epidemiological situation of TB in the Aral Sea region, an analysis and assessment of the risk of nosocomial spread of drug-resistant TB and the increasing drug resistance in hospital care are not conducted, which is important for the further development of technologies to detect and treat tuberculosis, improving the effectiveness of the therapy and prevention of MDR-TB.

Connection of dissertation with the plans of scientific-research works. Thesis is done in accordance with the thematic plans of scientific research works "Impact of infectious diseases, hygiene, technological and environmental factors on human health" of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education. State registration number is 02090010.

Purpose of research is the development of new organizational approaches to improve TB control in the Republic of Karakalpakstan, improving detection and treatment of drug-resistant TB taking into account its prevalence in the region..

Research tasks:

- Detection of the main causes of the complexity of the epidemiologic situation of tuberculosis in the region, based on the study of the prevalence of drug-resistant tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan;

¹⁰ Ташпулатова Ф.К., Тарасова Н.В., Шкурина Н.Ю. Повышение эффективности лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулезом легких // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. 2010. - №3-4. - С.42-43

¹¹ Ulmasova D, Tillyashayhov M, Turaev L, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Eurosurveillance* 2013; 18: 20609. (+36-3)

- Identification of the main factors leading to mortality among patients with drug-resistant tuberculosis;

- development of recommendations on the organization of rehabilitation homes and families of tuberculosis on the basis of the study of social, hygienic and health factors contributing to their continued existence;

- study the effectiveness of various methods of drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and the assessment of their validity from an organizational point of view in terms of Karakalpakstan and justification of the relevant conclusions;;

- assessment of the risk of nosocomial spread of MDR-TB and justification of the relevant conclusions;;

- study of the effectiveness of different organizational approaches in the treatment of resistant forms of TB in the region and justification of the relevant conclusions;;

- comparative assessment of the effectiveness of treatment process of tuberculosis in the outpatient and inpatient settings and the development of new approaches to the organization of TB care.

The objects of the study are the registered data of tuberculosis, the statistics of deaths and disability from its effects in the Republic of Karakalpakstan in the period of 1990-2011 years, a database for the implementation of DOTS and DOTS-Plus program, 204 family hearths of TB and 440 TB patients in these centers, 2275 registered patients with MDR-TB, including 76 medical workers, 3187 patients treated in outpatient and inpatient settings.

The subject of the study is methods for determining drug sensitivity, the prevalence of drug-resistant forms of tuberculosis, the efficiency of detection and treatment of various forms of tuberculosis.

Methods of research: Statistical analysis using logistic regression and confidence interval; survey; correlation analysis; the study of medical records and expert judgement.

Scientific novelty of dissertational research:

Conditionality of adverse epidemiological situation of tuberculosis in the region with its prevalence of resistant forms is proven;

The efficiency of molecular genetic methods for determining drug sensitivity in comparison with the "gold standard", the possibility and feasibility of its application from an organizational point of view in terms of Karakalpakstan is shown;

Increasing levels of drug resistance and nosocomial spread by genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* DNA strains are proven in patients with drug-resistant tuberculosis who are cured in patient treatment, risk factors for health personnel of drug-resistant strains are identified;

Locally adapted organizational approaches to the treatment of patients with tuberculosis in the outpatient setting from the first day of treatment are developed;

The possibility of successful treatment of patients with drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis in an outpatient setting is proven;

Revealed that the main factors in maintaining homes and families of tuberculosis for a long period are drug resistance of the source of infection, poor hygiene living conditions and inadequately conducted therapeutic and preventive measures from organizational point of view;

The discrepancy of the number of TB beds with the real need for them is revealed; the need for network optimization and beds of TB services is proven;

Recommendations for the revision and improvement of the organizational principles of TB care to the population are developed.

Practical results of the research:

Recommended the need for differentiated measures of treatment and prevention of tuberculosis in the centers of family tuberculosis, taking into account of the profile of drug sensitivity of the source of infection and sanitary living conditions;

Recommended the need to implement measures to improve patients' adherence to treatment and psychosocial support to improve the effectiveness of the treatment of drug-resistant tuberculosis;

Shown the need to revise the organizational principles of TB care to reduce the risk of nosocomial spread of resistant strains of tuberculosis, test drug susceptibility using molecular genetic techniques prior to hospitalization of patients, develop a plan of TB infection control in all health facilities and strict implementation of these infection control measures;

Recommended the need to abandon the practice of compulsory hospitalization of patients in the intensive phase of TB treatment in high prevalence of drug-resistant tuberculosis and optimize the number of TB beds taking into account of the real needs;

Shown the need for a differentiated approach to the appointment of outpatient treatment from the first day, taking into account of the patient's clinical status, social, hygienic living conditions and infectiousness to others;

Reliability of obtained results:

Conducting research in the populated level of selected regions and based on a representative clinical material, as well as objective and informativeness of the used methods of statistical data processing (confidence interval, logistic regression, univariate and multivariate analysis) confirms the validity of the results of scientific research.

Theoretical and practical value of research results: As a result of the study, unsuccessful conditionality of the epidemiological situation of

tuberculosis region with its ubiquitous resistant forms, nosocomial spread of tuberculosis among the staff and patients of tuberculosis institutions, need to change organizational approach to the process of curing patients is proved. The results of research were published in leading international scientific journals with high citation index; there are 19 references in two co-authored articles in the English-language published by foreign authors. Taking into account of the factors identified, the need to review the basic principles of TB care of the population is proved, and evidence-based recommendations for their improvement in the Republic of Karakalpakstan are proposed. Methodological guidelines for infection control and recommendations for the organization of early detection and treatment of MDR-TB patients in outpatient settings, recommendations for improvement of the family outbreaks of tuberculosis can be used by health facilities during the process of expansion of the project "complex treatment of tuberculosis" in the Republic of Karakalpakstan and other regions of Uzbekistan. The efficacy of the treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis in an outpatient setting is proved, which allows optimizing the system of TB facilities and beds.

Realization of the study results:

The developed algorithm of diagnosis using molecular genetic techniques of rapid drug susceptibility testing was introduced into the practice of health care institutions of the Republic of Karakalpakstan

(Letter of the Ministry of Health of Uzbekistan №8k-2/39 from the 16th January 2015, the Approval of the Ministry of Health for the implementation of the results of scientific work; the order of the Ministry of Health of the Republic of Karakalpakstan №298 from 30th of November, 2011);

"Guidelines for TB infection control" have been implemented in the activities of health care institutions and centers of Sanitary and Epidemiological Surveillance (approval of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, from 15th May of 2012); implementation of Guidelines allowed to reduce the risk of nosocomial spread of drug-resistant tuberculosis among patients and health personnel by 40%;

based on the results of research on improving the detection and treatment of tuberculosis in primary health care, "Guidelines for the management of patients with respiratory diseases" was developed and approved by the Ministry of Health of Uzbekistan on 12th of July, 2010 and implemented in the activities of primary health care level;

instruction "On the criteria for selection of patients for treatment on an outpatient basis from the first day," introduced to the work of primary health care and TB facilities by the decree №39 of the Ministry of Health of the Republic of Karakalpakstan adopted on the 3rd of February, 2011. This made it possible to reduce the number of TB beds in the region by

25% (a letter of Ministry Health of Karakalpakstan №1 / 28 from 16.01.2015);

"Regulations on the joint consilium on organization of the MDR-TB treatment", "Regulations on the organization of treatment of MDR-TB in children and adolescents," "Regulations on the criteria for early discharge of patients with MDR-TB to outpatient treatment", "Regulations on the palliative treatment of patients with MDR-TB with unfavorable outcome of treatment by DOTS Plus program", "Criteria for the selection of cases of MDR-TB for consideration at a consultation of the district, inter-district level", were approved by order of the Ministry of Health of the Republic of Karakalpakstan №299 from 02.12.2011 and was used in the practice of TB and sanitary and epidemiological institutions in the region;

Generalized experience of TB detection and treatment on an outpatient basis, the classification of family foci of tuberculosis taking into account drug resistance of the source of infection, the provision on the palliative treatment of tuberculosis have been used in the preparation of the draft Order №383 of MoH "On improving TB care» adopted on 24th of October, 2014.

Approbation of work: The main provisions of the thesis were presented at: The 42- th International conference pulmonary diseases" (Lille, France, 2011), "43rd International Conference of pulmonary diseases" (Kuala Lumpur, Malaysia, 2012), "The 44th International Conference of pulmonary diseases" (Paris, France 2013), Symposium on Advances in the treatment of neglected diseases (New York , USA, 2012), the International Symposium "The system of TB care: an approach that focuses on the patient. Treatment of tuberculosis in Central Asia and Eastern Europe (Bishkek, Kirgizstan, 2012.), in International symposium on "Improving access to outpatient treatment of tuberculosis and improving care of children with TB in Central Asia and Eastern Europe" (Dushanbe.2013), International Symposium "combine efforts to expand treatment of tuberculosis in Central Asia" (Tashkent. 2011), the scientific seminar on the problem of detection and treatment of drug-resistant tuberculosis (Samarkand, 2011, Nukus, 2012), the Republican scientific conference the participation of international representatives" Medical environmental issues and protection of public health in Aral sea region (Nukus, 2012), the scientific seminar "Problems of tuberculosis and chronic nonspecific pulmonary diseases" (Urgench, 2011), the Scientific and Practical Conference of Mamun Academy "Learning heritage of Avicenna in Gerontology" (Khiva, 2013). Thesis has been approved in the meeting of the department "the organization, economy and the manegment of the healthcare" and interdepartmental seminar of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, 2016), scientific seminar of the Scientific Council of 16.07.2013.Tib.19.01, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, 2016).

The publication of results: According to materials of dissertation, 27 scientific papers were published, counting 12 journal articles in national journals included in the list of recommended publications for the publication of the doctoral thesis of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan and 4 articles in scientific journals of foreign countries with high development of medical science, as well as 11 published abstracts in scientific conferences, including 8 in the materials of international and 3 of national conferences.

Structure of Dissertation: Thesis is given within 195 pages. Structure consists of following parts: title page; table of contents; annotation of doctoral thesis; the main part (5 chapters); conclusion; name list of 254 references; applications (24 tables and 26 figures).

MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

INTRODUCTION. The introduction of the thesis fully complies with the "Annotation of doctoral dissertation" of the abstract. Urgency and relevance of dissertation topic is justified, compliance of the research with main direction of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan is shown, lit review of scientific research on the topic of the thesis, the degree of scrutiny of the problem and its relationship to the plans of scientific research are covered in it. Also, in a systematic manner the purpose, tasks, objects, subject and research methods are given. In this section, scientific novelty, and practical results of the study are covered; the accuracy of the results and implementation of research results are shown. Also information about aprobation, publication of the results, the volume and structure of work is given.

The first chapter of the thesis is called "Modern approaches to the organization of identifying and treatment of drug-resistant tuberculosis" and it is devoted to the review of literature, described the current state of the epidemiological situation of TB, MDR -TB and other forms of sustainability. The study of the major problems in the detection and treatment of resistant forms of organization shows the effect of MDR-TB in the overall epidemiological situation in the world, and there is a high risk of nosocomial spread of resistant forms of tuberculosis in hospitals in regions with limited resources.

The second chapter is called "Objects and materials of the research and specifications of the used methods," and it presents objects and materials of the research and sets out research methods used in the study of research objects and materials. The object of the study was the patients being on anti-tuberculosis dispensary in the institutions of the Republic of Karakalpakstan, the people, the staff of health facilities in 4 regions and all drug-resistant TB patients, registered in TB facilities of eight districts and cities of the Republic of Karakalpakstan.

The followings are subjected to statistical analysis: the data of morbidity, mortality and disability from its effects in the Republic of Karakalpakstan from 1991 to 2011, The data of a regional center for the implementation of DOTS programs from 1998 to 2011, Database of bacteriological laboratory and identified patients with resistant tuberculosis between 2003-2011, the results of drug susceptibility testing and genetic analysis isolates of the Mycobacterium tuberculosis in 87 patients with MDR -TB cases that received treatment in TB hospital number 2 of Nukus during 2007, the results of a comprehensive study of all the family tuberculosis outbreaks of Karakalpakstan, all documented cases of MDR -TB among health workers in 4 regions (Takhtakupir, Karauzak, Chimbay and Nukus) of Republic of Karakalpakstan, results of treatment of 3187 patients with DR- and DS - TB in outpatient and inpatient conditions included in the program of "integrated treatment of tuberculosis" in the period 2011-2013.

The effectiveness of the treatment of patients with varying degrees of resistance was estimated according to the results of treatment in 2259 patients enrolled in DOTS- Plus program, with an established diagnosis of MDR -TB. To determine the risk of nosocomial spread of MDR -TB the results of drug sensitivity studies and genetic analysis of MDR -TB strains of the Mycobacterium tuberculosis in 87 patients treated at the TB hospital №2 in Nukus for the year of 2007 were studied. Isolates of these patients before and after the end of inpatient treatment was investigated for genetic homogeneity of MBT strains (strains spoligotyping DNA Mycobacterium tuberculosis). 18 of these patients who had increased resistance during the period of treatment, the 'fingerprint' DNA MBT strains before and after treatment were compared. The risk of occupational exposure of MDR-TB forms of TB was conducted based on a review of all reported (76) of cases of MDR -TB among health care workers of 4 regions of the Republic of Karakalpakstan in the period 2003 to 2011. According to the results of comparative analysis of the cumulative incidence of tuberculosis among health care workers and the general population of these areas, the relative risk of disease among the different categories of health staff was calculated.

In order to identify the social, hygienic, medical and biological factors contributing to the existence of family outbreaks of tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan, all the 204 family hearth of tuberculosis in the region and 440 TB patients living in these family centers were studied. Furthermore all of the family (668), and unmarried (558) contact persons in areas of family outbreaks of tuberculosis were examined. Socio-economic statuses of family homesteads of tuberculosis are determined according to the procedure computing the total income of the population on the basis of a joint resolution of the Ministry of Economy and the State Statistics Committee of Uzbekistan on March 22, 2011.

Material living conditions are evaluated in terms of income per family member.

Comparative analysis of the effectiveness of treatment of patients with drug-resistant and drug-sensitive strains was conducted on an outpatient basis by analyzing the effectiveness of treatment of 3187 patients who were admitted for complex treatment of tuberculosis in the period of 2011 to 2013, in 11 districts of the Republic of Karakalpakstan, to whom treatment outcomes were defined in September, 2014. (1990 patients of them are infected with DS and 1197 with DR form of TB).

The main methods are: the analysis of official statistics, the statistical calculation intensive and extensive morbidity, disability and mortality indicators of effectiveness of DOTS and DOTS Plus program (the proportion of cured, completed treatment, adverse events, violations of the treatment, of the dead), copying the medical records of patients and peer review, in-depth follow-up study of maps and histories of cases of MDR-TB among health staff, and analysis of the results of bacteriological and genetic studies of the DNA of strains isolated from patients with an increase in drug resistance in hospital treatment, interviewing on a specially prepared questionnaires, the use of statistical analysis to identify the factors contributing to the continued existence of family homesteads of tuberculosis, analysis of treatment outcomes for DOTS Plus program using logistic regression and the confidence interval.

The third chapter of the thesis is called "The prevalence of drug-resistant tuberculosis in Karakalpakstan and its influence to epidemiological situation" and the results of the study on the prevalence of drug-resistant forms of tuberculosis, its contribution to the epidemiological situation of tuberculosis in Karakalpakstan are presented. A retrospective analysis of statistical data on the incidence of tuberculosis, disability and mortality showed that in the Republic of Karakalpakstan as a result of the widespread implementation of the DOTS strategy for tuberculosis, epidemiological situation has stabilized. But, despite this, the incidence of TB is twice, mortality is three times higher than the average of Uzbekistan. Effectiveness of treatment decreased by 15% and the growth indicators of poor outcomes for DOTS-program in the region for 12 years, especially among new smear-positive TB patients, indicates the rise of primary drug resistance in the region, due to the "amplification effect" of drug resistance as a result of treatment all patients under the DOTS program in first-line drugs without drug susceptibility profile.

Analysis of the situation in the last 9 years has shown that during this period there was a significant rise of drug - resistant tuberculosis (from 27 % to 60 %), especially in patients with MDR -TB among new cases, which increased by 3.2 times (from 13% in 2001 to 42% in 2010). This confirms the dynamics of conditionality of unfavorable epidemiological situation of

tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan with its prevalence of drug-resistant forms.

The study of social, hygienic, medical and biological factors affecting the continued existence of family outbreaks of tuberculosis, showed that the main reason is the high proportion of patients with MDR - TB in these outbreaks (72%), low level of hygiene and socio- economic conditions of the foci of tuberculosis in the family and the inadequacy of ongoing treatment and maintenance work on their recovery. According to the analysis of socio- hygienic factors identified in this study, in 51% of households live more than 5 people, 68.4 % of the family members live in cramped conditions with absence of provisions for the ventilation of the room during the cold period, which increases the risk of contact persons in the family outbreaks. According to the survey – interviewing, quantity and quality of food in most families do not meet sanitary and hygienic standards of consumption, especially of proteins. All these are important factors that contribute to long-term preservation of family outbreaks of tuberculosis.

Only one-third (34%) of individuals infected with tuberculosis from family outbreaks were identified during the survey of contacted people, in 43% of cases of the disease in contact in the family outbreaks were revealed after active treatment in medical institutions e.g., after having signs of active TB. It points to serious deficiencies in the work of TB services in the field and poor control of the services of the state sanitary and epidemiological supervision of ongoing activities in areas of family outbreaks of tuberculosis.

The effectiveness of the treatment of tuberculosis in patients with primary treatment was 57% and in 19% of cases registered with an unfavorable outcome, which also points to the lack of effectiveness of the treatment of first-line anti-TB drugs under DOTS-program. 56% of patients from family homesteads had relapse, in one-third of them - more than twice. The effectiveness of treatment in patients with relapses was 35%, which is 2.5 times lower than the target strategy DOTS. Although there were not DST results, TB specialists in one third of cases (33%) empirically assigned to relapsed patients a new treatment outside DOTS-program with the inclusion of a treatment regimen of one or two second-line drugs, which contributed to rise of drug resistance.

In the study of the health of the family (668), and non-family (558) contacts of the surveyed centers of tuberculosis including (309) children, 28 patients with drug-resistant and 29 drug-sensitive forms of tuberculosis were indentified, although before the study they were considered to be healthy. It is noteworthy that 45% of contacts were not considered by experts of TB services until our study, the number of such contacts identified 19 patients with active tuberculosis.

The incidence of tuberculosis among contacts of tuberculosis in family outbreaks for each 10000 corresponding contingent was 465. In general, in the Republic of Karakalpakstan this figure of contact persons, according to the official statistics, is 58.4, which is 8 times less than that of the contact centers of family tuberculosis.

In the dynamics of the period of implementation of DOTS- program not new smear-positive cases, the proportion of patients who died, increased significantly (from 9.4% in 1998 to 18.6 % in 2009.). Among the not new smear-positive cases, the proportion of deaths during the years of the implementation of the DOTS strategy in the Republic of Karakalpakstan is two times higher than that of the new, and in the period 2000-2009 this difference reached 3.5-4 times. Rising difference in mortality between the new and not new cases of tuberculosis is due to rise of drug resistance among the group of patients.

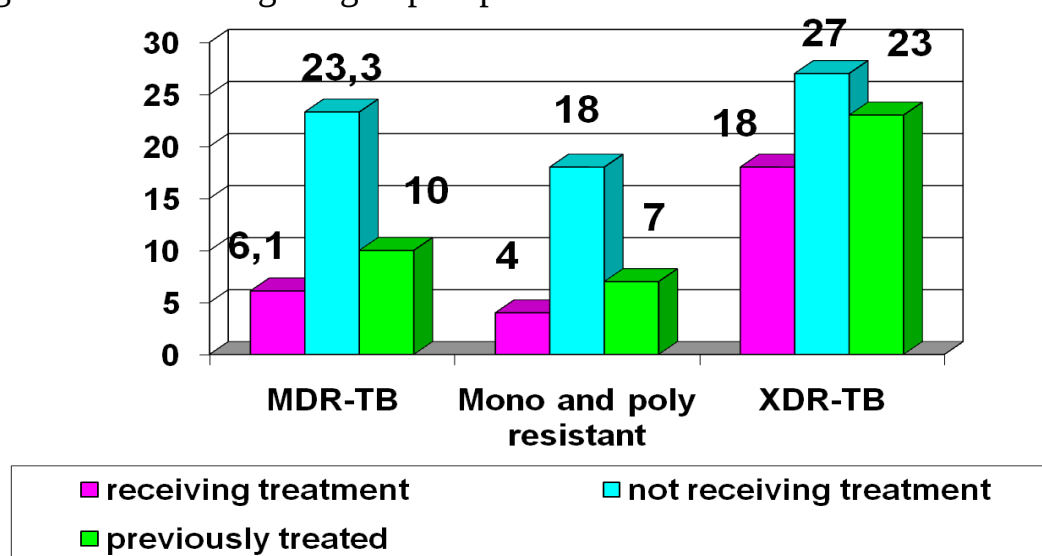


Fig. 1. Indicators of death among DR-TB patients

The mortality rate for all identified patients of MDR -TB was 9.9 %, among patients starting treatment - 6.1%. The mortality rate of patients with MDR- TB not starting the treatment was 23.3 %. From this it can be concluded that the risk of mortality in untreated patients with MDR -TB is three times higher than in patients receiving concomitant therapy.

The main causes of mortality in patients with MDR -TB patients who started treatment, is a repeated violation of the regime and the rejection of the proposed treatment ($P < 0.001$). In a cohort of DR-TB patients included in the program for the period 2003-2011 years. showed a significant reduction in mortality in the dynamics from 23% to 7%, which is due to timely detection of MDR -TB and the early onset of appropriate treatment in the following years. Mortality rates depend on the degree of drug resistance and previous treatment for tuberculosis. Among the mono-and multi-drug resistant cases, it is on average 4%, MDR -TB - 7.1% and XDR

-TB - 18.8%. Among previously treated patients with a poor outcome of treatment in the second category of DOTS- mortality rate was 10%, among patients following violations of the treatment - 17.1%. Among the new cases of MDR -TB mortality rates are the lowest: on average 3.5%.

Resistance to second-line drugs and severe clinical condition at the beginning of treatment were the only factors that are closely associated with mortality and adverse outcomes of treatment. A history of alcoholism, hemoptysis at the time of hospitalization, severe clinical condition, inability to walk without assistance, rapid breathing (more than 30 times a minute), low body weight and resistance to second-line drugs were significant predictors of death or treatment failure ($P < 0.001$).

Analysis of DST results in Karakalpakstan showed that, of all diagnostic studies (4398), drug-sensitive cases detected only in 16.5% cases, monoresistant - at 8.6%, multiresistant - at 8.8%, MDR-TB - at 65.1% and XDR-TB cases - in 0.9% of patients. Alarming figures were obtained from studies of prevalence of drug resistance in 2010 in the territory of Uzbekistan, in which the highest prevalence of MDR-TB was revealed in the Republic of Karakalpakstan - among new smear-positive cases, the proportion of MDR-TB was 42.2%, and among the previously treated cases - 80% (in general along the Republic of Uzbekistan, respectively 22.4% and 60%). One possible reason for such differences in the indices of primary drug resistance is initially high levels of drug resistance in the region. Moreover, in Karakalpakstan implementation of the DOTS strategy was launched for 4-5 years earlier and standardized treatment of all patients with first-line drugs was carried out for a longer time than in other regions of the Republic of Uzbekistan.

The rise of drug-resistant tuberculosis in the dynamics is noteworthy. Over the period 2001-2010 primary drug resistance has more than tripled (from 13% to 42%), and acquired - less than two times (from 40% to 80%). Drug resistance difference levels between the new and the previously treated cases have decreased for 9 years from 3 times in 2001 to 1.8 times in 2010, which also confirms the ineffectiveness of the implementation of the solely DOTS strategy for the primary prevention of drug resistance. Growth rates of MDR-TB in Karakalpakstan are more intensive in comparison with other countries of the CIS, especially among new cases. This growth rate of MDR-TB poses a real threat to TB control in the region.

The fourth chapter of the thesis is called "effectiveness of accelerated methods for detection of drug-resistant forms of tuberculosis and its impact on nosocomial infection" and it presents the comparative analysis results of the effectiveness of various methods of drug resistance investigation in the region, risk of nosocomial infection of health staff with MDR-TB and the assessment of risk of drug resistance rise in patient treatment.

For a comparative analysis of the effectiveness of drug-sensitivity detection of Hain-test and the MGIT, 102 sputum samples of DST results were compared. Hain-test results showed that 67 samples out of 102 (65.7%) were resistant, 24 (23.5%) are sensitive to both drugs (isoniazid and rifampicin); 10 samples (9.8%) were resistant to isoniazid and but sensitive to rifampicin; 1 (0.98%) sample sensitive to isoniazid and resistant to rifampicin.

Comparative DST 102 sputum samples of the patients with MGIT showed that 67 (65.7%) of the samples are resistant to isoniazid and rifampicin, and 19 (18.6%) are sensitive and 9 (8.8%) resistant to both drugs that were analogous to DST results using Hain- test. The discrepancy between the results of DST was in 7 samples, 6 samples were sensitive to isoniazid in Hain- test and are stable in MGIT and 1 sample is sensitive to rifampicin in Hain- test and is stable in MGIT. The sensitivity of the test is - 98.6%, specificity - 100 %, wherein a positive expected value is 100 %, the negative expected value - 97.1%. Despite the high cost of Hain- test, the possibility of determining the profile of drug resistance in patients in the early stages allows early treatment and taking infection control measures. In the study of drug sensitivity by Hain- test results can be obtained within 5-6 hours, with testing MGIT it takes 10-12 days and 3-6 weeks is required when applying the method of Lowenstein-Jensen. The time factor is critical for the prevention of nosocomial spread of multidrug-resistant forms of TB, as it allows determining the profile of drug resistance in a patient in earliest stages, to optimize infection control measures through better classification of patients in the wards and to begin the process of effective patient management in time. If to consider that a single treatment of MDR -TB costs about 50-200 times more than sensitive forms of TB, the cost of using rapid diagnostic tests for determining the DR is fully justified.

A retrospective study of the facts of MDR- TB in the community, and medical institutions in the city of Nukus, Chimbay, Karauzak and Takhtakupir areas of the Republic of Karakalpakstan, registered during the years 2003-2011 revealed that the cumulative incidence rate among the population (the ratio of the number of detected during the study of primary forms of MDR -TB cases per 100 thousand population) was 374.3. Among the health workers reported 76 cases of MDR -TB, the cumulative incidence rate was 966.5, which is 2.5 times higher in comparison to the general population.

Comparative analysis of the cumulative incidence of MDR -TB in the groups showed that the highest rate is among the employees of tuberculosis institutions (2651 per 100,000 workers in this category). The indicator of the cumulative incidence among employees of health care institutions of general health is 778, which is about 3 times lower than the incidence rate of TB facilities workers; however, this figure is 2 times

higher than the cumulative incidence of MDR -TB among the general population of the area.

Indicator of cumulative incidence among middle (3773) and junior medical staff (nurses, cooks, -3409) of TB health facilities is very high and significantly different from similar results of among physicians (820) and other employees of medical institutions in general. The highest risk of occupational tuberculosis infection is among middle and junior staff of tuberculosis institutions that are in closer contact with smear-positive patients.

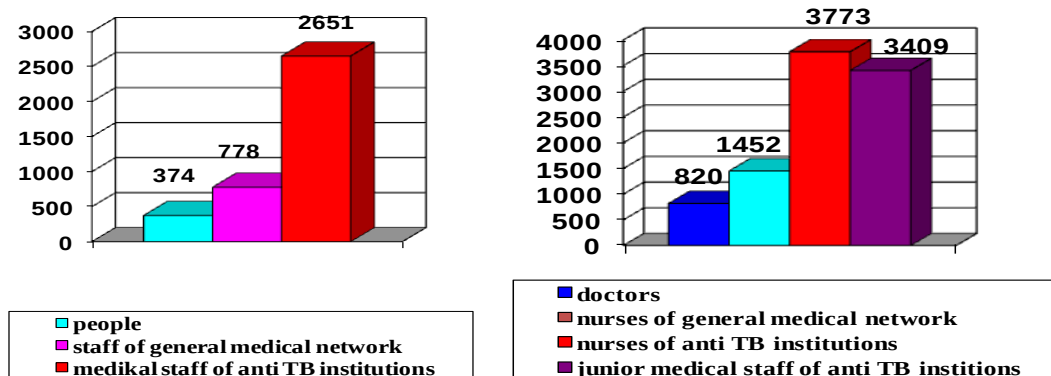


Fig.2. Indicators of cumulative MDR-TB incidents among medical staff and population.

As a result of the risk assessment of occupational exposure of medical staff of drug-resistant strains was found that the relative risk of infection and MDR-TB among health workers study area is 3.9, with a relative risk for the general population is 1.0. Among the general health workers that risk is equal to - 3.37, and among the medical staff of tuberculosis institutions - 9.75.

In-depth analysis of the causes of drug resistance rises in the hospital treatment of patients with MDR -TB revealed a high risk of nosocomial transmission of a resistant strain. In the TB hospital number 2 in Nukus we studied the risk of increase of drug resistance and infection with more resistant strains of the *Mycobacterium tuberculosis* of 87 patients who were hospitalized in 2007 with a confirmed diagnosis of MDR-TB for the entire treatment period. For genetic identification of MBT isolates taken from the sputum of patients in the dynamics, i.e., at the beginning of and during treatment in the hospital, periodically sent samples of sputum to patients' supranational bacteriological laboratory in Borstel (Germany) for genetic analysis of the DNA strains of the *Mycobacterium tuberculosis* (spoligotyping). None of the patients had resistance to ofloxacin before treatment. During treatment, 18 patients appeared to be resistant to this drug. Of these, 13 patients 'fingerprints' DNA MBT strains were identical to the "fingerprints" of DNA MBT strains isolated from the sputum of these same patients, taken before treatment. In four cases strains were

identified in which the "fingerprints" of DNA differed from the primary isolation culture. It was identified several strains cultures of MBT in one patient. Thus, of the number of patients who developed ofloxacin resistance during treatment (18 cases), in three cases (16%), co-infection occurred with ofloxacin resistant strains of other patients in hospital.

Re-DST found that of 13 cases in 7 patients diagnosed XDR-TB, 5 of them have successfully completed a full course of treatment, two died. In 6 cases MDR-TB resistant to ofloxacin was detected, i.e. developed conditional XDR-TB, of which 4 have successfully completed treatment, two died.

In 4 patients with more resistant strains nosocomial infection was found XDR-TB. Three of them have successfully completed treatment, one patient died. A patient who had several strains of culture according to results of genetic analysis of the MBT strains, appeared to be resistant to ofloxacin (conditional XDR-TB) according to re-DST. He refused treatment and died.

The observation results show how high the risk of nosocomial spread of tuberculosis, especially drug-resistant forms. Infection with more resistant strains in 22% of cases occurred in a medical facility where all the TB infection control measures were carefully observed. One can only imagine how much risk patients are exposed in the conventional TB facilities where there is no basic sanitary and hygienic conditions, not to mention the strict observance of infection control measures.

The fifth chapter of the thesis is called "Organization of the drug-resistant tuberculosis treatment process and the effectiveness of different organizational TB care approaches to the population" and it presents the results of the analysis of the effectiveness of treatment of patients with drug-resistant and drug-sensitive strains within the "complex treatment of tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan", an analysis of the factors causing disturbances to treatment, the risk of nosocomial infection of health staff MDR-TB and comparative analysis of the effectiveness of treatment of drug-sensitive and drug-resistant forms of tuberculosis in the inpatient and outpatient basis from the first day of treatment.

The efficiency of treatment of drug-resistant forms of tuberculosis was analyzed according to the program for the treatment of MDR-TB in Karakalpakstan in the period from October 2003 to April 2012. During this period, 2275 patients with stable forms, and 625 patients with drug-sensitive strains of 8 regions of Karakalpakstan were accepted to program. In the initial phase of the program mainly patients with adverse outcomes in the second category DOTS (previously treated patients) and patients with isolated recurrences were included, by 2011 new cases increased up to 26% and the relapse to 34%, the proportion of patients enrolled in the program with a poor outcome for I (new cases) and Category II (no new

cases) of patients after treatment for violations of the DOTS-program decreased up to 4 -5%.

Of the 2,275 patients with DR-TB who received treatment in the period from October 2003 to April, 2012, 1,494 patients were identified with treatment outcomes. Of them 493 patients (33%) were registered as the «cured" in outcome, 353 (23.6 %) - as «treatment is complete." The success of the treatment (the sum of patients with the outcome of "cured" and "treatment completed") is 56.6 %. Treatment failure was recorded in 8% of patients, 24.8 % - a violation of the treatment regimen and 9.3% - death. 5 patients were transferred to other projects, and 14 patients registered to have adverse patient outcomes with the increase of drug resistance, i.e. developed resistance to all anti-TB drugs.

To study the effectiveness of DR-TB in the dynamics, treatment outcomes 713 patients, who were in treatment in the period 2003-2008, were analyzed. At the time of analysis, all of these patients were given treatment outcome and was a two-year period of observation. Analysis of the treatment effectiveness on yearly cohorts between 2003 and 2008 showed that the lowest efficiency reported in 2003 (47%). Patients who were included in the initial stage in the DOTS Plus program for a long time suffered from tuberculosis, repeatedly received poor treatment by DOTS and out DOTS first-line drugs without drug susceptibility. Therefore, among these patients, the effectiveness of treatment of MDR-TB DOTS Plus program is not successful enough. In the following years as a result of early detection of drug- resistant TB treatment efficacy for DOTS Plus program improved to on average 62.7 %.

Treatment success rate among new cases was 74%, among not new patients - 60%. Treatment outcomes of new patients have higher success rate of treatment compared with patients with previous TB treatment ($P = 0.006$). This is due to the fact that patients with a previous treatment established a higher level of resistance to drugs having two lines (29%) compared with new cases (17%) ($P < 0.001$). While figures of abnormality treatment were similar (20%) Mortality (8% vs. 1%) and adverse outcome of treatment (12% vs. 5%) were higher among previously treated cases compared with the new ones.

Efficacy of treatment also depends on the level of drug resistance of patients. This index is much higher in patients with mono-and polyresistance (70.4%). 65.4% of MDR-TB patients were successfully treated, and among those patients who have developed, or there has been coinfection with XDR-TB, this ratio is much lower (26.5%). This trend continued in the analysis of mortality and treatment failure. Among MDR-TB patients' mortality and poor outcome was 6%, and in patients with XDR-TB they were significantly higher (13% and 59%, respectively). Overall, 50% of all cases of treatment failure have been reported among patients with XDR-TB. Very interesting is the fact that the performance of

an abnormality of treatment was significantly lower (1.5%) in patients with XDR-TB, compared with patients with MDR-TB (22%). Apparently, this is due to the realization by this category of patients the severity of their disease and that there is no other way of getting rid of it.

One of the main reasons for the lack of efficacy of treatment of MDR-TB patients is the premature discontinuation of treatment. In the scope of this study, a retrospective cohort analysis of demographic characteristics and risk factors between the "violators of the regimen" and "successfully cured" of MDR/XDR-TB patients enrolled in the program in 2003-2008 were conducted. In all, 142 (20%) patients enrolled in the program in 2003-2008 were registered to violate the treatment. The level of violations increased in 2006 and reached almost 25 % in 2007 and 2008. Of all the cases (142), 85 (60%) patients were reported to violate the treatment in ambulatory phase. The reasons for this phenomenon can be explained by two factors. First, the term of an outpatient treatment phase on average consists of more than 600 days, and the length of the stationary phase does not exceed 90 days. Secondly, the violation of the treatment takes place as usual after the improvement of the patient's condition, which accounts for outpatient treatment phase, and in mostly to the spring season of the year (48/142, 34%, $P=0.03$). Apparently, this is due to the start of seasonal agricultural and construction work, when part of the patients after some improvement interrupt treatment and goes to work in other regions of the country, and some - to near abroad.

Initial indications of violations of the regime include age, previous experience of travel outside the region and the violation of the previous treatment. It draws attention to the fact that patients with more severe profiles of drug resistance are less likely to violate the mode of treatment. Perhaps this is due to the awareness of the severity of the disease and its outcome. Patients with less severe stability profiles having experienced improvement after 6 months of treatment believe that "they have been cured" and often neglect the established regime. Conducting timely and more targeted health education with such a group of patients can reduce regime violation.

More than half of the causes of the treatment regimen violation (56%) - a rejection of treatment, 12% of patients have social problems and 8% of them have family problems. Psychosocial support and other activities aimed at improving the motivation of patients to improve their adherence to treatment are very important. Besides, a deeper and more detailed study of the causes of unmotivated refusal of patients to continue treatment is required.

In the treatment of tuberculosis patients there is a high risk of rise of drug resistance and being infected more resistant strains of the MBT. To reduce this risk, outpatient treatment of tuberculosis patients has started in 11 districts of the Republic of Karakalpakstan from the first day. From

March 2011 to September 2014 in these areas total 5804 patients have started treatment. Comparative analysis of the effectiveness of inpatient and outpatient approach to the organization of the treatment of patients with DS-TB conducted by the results of treatment in 1990 patients who were included in the "complex treatment of tuberculosis" in the period from March 2011 to December 2013 and as a state of September 2014, treatment outcomes were identified. 596 patients started outpatient treatment and 1394 started treatment in hospital from the first day. Although the clinical condition of the patients who started treatment in hospital were heavier than those of patients who started treatment in the outpatient setting, these differences were not statistically significant ($P=0.384$).

The success of treatment of DS-TB patients, who began treatment on an outpatient basis, was 83,7%, the proportion of patients with poor outcome – 5,0% and deaths – 1,3%, violated the treatment regimen – 9,9 % and transferred to DR-TB (IV category) mode due to the rise of drug resistance – 10,7%. In the case of hospital treatment of this category of patients the treatment success was 82.2 %, the proportion of patients with a poor outcome – 5.4%, of the dead – 2,7 %, violated the treatment regimen – 9,7 %, and transferred to DR-TB (IV category) mode due to the rise of drug resistance – 15,0%.

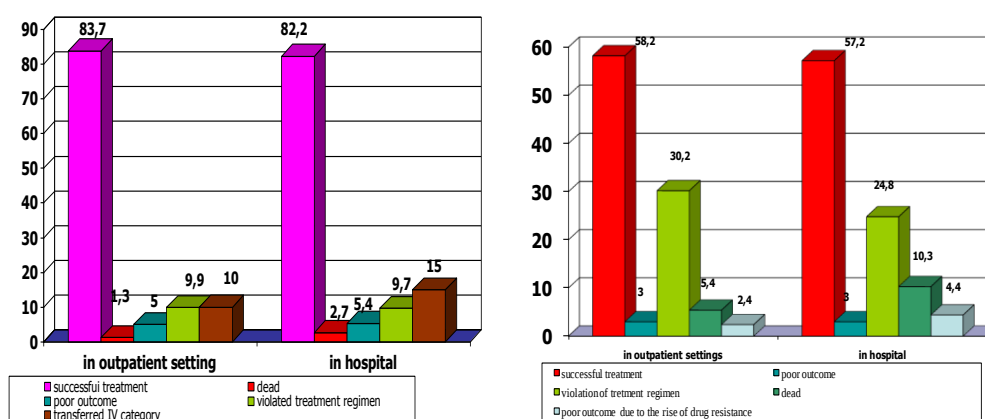


Fig. 3. Treatment outcomes of patients with DS and DR-TB in the outpatient and inpatient settings

For comparative analysis of outcomes of DR-TB inpatient and outpatient treatments, analyses of treatment outcomes of 1197 patients, who were included in the program in the period from March 2011 to December 2012, were conducted, and as a state of September 2014 patient outcomes were identified.

Successful treatment of DR-TB patients who began treatment in an outpatient setting, was 58.2%, the proportion of patients with a poor outcome - 3.0% and deaths - 5.4%, violated the treatment regimen - 30.2%, poor outcome because of increase of DR- 2.4% ($P=0.055$).

In case of hospital treatment of this category of patients the treatment success was 57.2%, the proportion of patients with a poor outcome - 3%, of deaths - 10.3%, violated the treatment regimen - 24.8% and poor outcome due to the rise of drug resistance-4.4 % (aOR=1.46, p=0.035). Difference between two groups are still low (aOR=0.95, p=0.88). In this phase, the same situation can be seen in the patients with poor treatment outcomes (aOR=1.2, p=0.768)

The comparative analysis showed pleasing results treatment of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan. Most importantly outpatient treatment from the first day does not degrade performance tuberculosis treatment. In contrast, in the outpatient treatment of patients with DS-TB proportion of patients who were transferred to treatment of DR-TB is 1.5 times less than in the steady-state approach, and among patients with DR-TB, the proportion of patients with poor outcome because of the rise drug resistance in stationary treatment is 1.8 times more than in an outpatient setting.

The existing network of TB facilities and their power was deployed when entire course of TB treatment (180-270 days) were obtained by all patients with tuberculosis under steady-state conditions. In addition, patients received a so-called seasonal anticurrent treatment. Currently, patients are hospitalized only during the period of intense treatment phase, whose duration is 60-90 days. In the maintenance phase, patients are treated on an outpatient basis. Number of beds in TB institutions of the Republic of Karakalpakstan after their optimization will be 1100. The real need, taking into account the incidence in the region, doesn't exceed 600 beds.

Analysis of patients hospitalized in tuberculosis institutions of Karakalpakstan, showed that 2/3 of hospitalizations were carried out without sufficient justification (smear-negative, without determining the activity of tuberculosis, diagnostic algorithm of TB in smear-positive TB cases is not met, readmission of inactive patients to hospital, etc.), the capacity of TB beds 1,8 times exceeds the real needs to them and used inefficiently.

Thus, in the Republic of Karakalpakstan during the 10 year of implementation of DOTS- program, the prevalence of drug-resistant TB has increased significantly, which requires changing approaches to TB care.

CONCLUSION

1. The complex epidemiological situation of tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan is due to the high prevalence of resistant forms and growth of its dynamics. This requires a review of organizational bases of TB care.

2. The main factors contributing to long-term preservation of family foci of tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan (5 years or more) are high levels of drug-resistant strains of the MBT (72%), low levels of sanitary living conditions of persons living in these centers, the inadequacy of ongoing treatment –preventive maintenance work on their recovery, which is carried out as standard, without considering negative factors. Therefore, the organization of rehabilitation of homes and families of tuberculosis should be carried out taking into account the drug sensitivity of the source of infection, measures aimed at improving sanitation and socio-economic conditions in the centers

3. Identification of 57 new cases of active tuberculosis among the contact persons residing in family outbreaks of tuberculosis, including 19 cases from the previously recorded shows insufficiency of amount of health and anti-epidemic measures in these centers. These points to the need to revise the normative acts regulating the measures on improving family outbreaks of tuberculosis and classification of these outbreaks based on drug susceptibility source of infection

4. The high specificity (100%) and sensitivity (98,6%) of Hain-test for rapid diagnosis of drug susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to the major anti-first-line drugs (isoniazid and rifampicin), is fully justified by its ability of quickly identifying the profile resistance of the patient, which allows to start the treatment in a timely manner and take infection control measures. Therefore it is recommended to include one of the fastest molecular genetic test (Hain-test or expert Gene) in the diagnostic algorithm of TB.

5. In the Republic of Karakalpakstan in conditions of intense epidemiological situation of tuberculosis, which is due to high prevalence of its resistant forms (60%), the degree of increase of drug resistance in hospital care (22%) in TB facilities and nosocomial spread of tuberculosis among patients and staff is high. To reduce the risk of nosocomial transmission of TB in health facilities the practice of hospitalizing all patients in the intensive phase of treatment should be abandoned and must be used outpatient treatment extensively. In addition, in all health care settings a plan for infection control must be developed, a staff specialist on infection control should be included in the staffing of large institutions, a committee, holding the authority to infection control, must be established

6. In the Republic of Karakalpakstan satisfactory results of treatment of drug-resistant tuberculosis (62.7%) have been achieved compared with other projects in the country and abroad. To further enhance the effectiveness of the treatment process, introducing the practice of short regimens of treatment, the acceleration of the use of new drugs in cases of extensive drug-resistant is necessary

7. Early detection and coverage of effective treatment of MDR-TB in this program in Karakalpakstan has improved the success of treatment, and also contributed to the decrease in the dynamics of the proportion of patients with a poor outcome (from 20% to 6.5%) and deaths (from 24% to 7%).

8. The main reasons for the lack of effectiveness of treatment-resistant forms of tuberculosis is the development or presence of XDR-TB patients, unmotivated refusal of treatment (56) by patients and the availability of social (12%) and family (8%) problems. Therefore, to implement measures of psychosocial support to patients, aimed at improving adherence to treatment, more in-depth study of the causes of failure of patients to continue treatment are necessary.

9. The effectiveness of DS and DR tuberculosis treatment (83% and 58%) are satisfactory and not inferior to the results of treatment in hospital (82% and 57%) conditions. Further research on medical, social and economic efficiency of treatment of patients in the outpatient setting, careful examination of the risks for patients and others, the transition of the system of financing of TB services to more advanced and cost-effective methods is needed.

10. Mightiness of TB beds in TB institutions of the Republic of Karakalpakstan and the number of beds in them 1.8 times higher than the actual need. Therefore, it is necessary to optimize the network of TB facilities and beds with the real needs.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Д.А.Асадов, А.К.Хамраев. Т.Г.Ахмедов. Анализ результатов реализации программ DOTS и DOTS-plus в Республике Каракалпакстан. Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. Выпуск 11 (№1-4) 2008. стр. 58-63.
2. А.К. Хамраев. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в регионе Приаралья и пути её улучшения. Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. 2009. №4. стр. 56-60.
3. Helen S. Cox., Stobdan Kalon, Atadjan K. Khamraev Sabine Rüsч-Gerdes, Clair Mills, M.B, Stefan Niemann. Emergence of Extensive Drug Resistance during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis. New England journal of medicine 359; 22 WWW. NEJM.ORG NOVEMBER 28, 2008.
4. Claida Plinke, Helen S. Cox, Nana Zarkua, Atadjan K. Khamraev, Kai Braker Roland Diel Sabine Rüsч-Gerdes, Silke Feuerriegel Stefan Niemann. embCAB sequence variation among ethambutol-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates without embB 306 mutation. Oxford Journals Medicine. Journal of Antimicrobial. Chemotherapy. Volume 65, Issue7/ Pp. 1359-1367. March 21, 2010.
5. А.К.Хамраев. Выявление лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Каракалпакстан. Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2011. - №5. – С.26-29.
6. Хамраев А.К. Сил касаллигининг шифохона ичи инфекцияси сифатида таркалиш хавф омиллари ва уни бартараф қилиш чоралари. Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2011.- №6. С.6-10.
7. Хамраев А.К. Сапаев Н.И. Назокомиальное распространение туберкулёза в лечебно-профилактических учреждениях: факторы риска и меры предупреждения. Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент. 2012. №2. стр.66-68.
8. Хамраев А.К. Сапаев Н.И. Эффективность лечения множественных лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Каракалпакстан. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. 2012 №1. стр. 64-66.
9. Асадов Д.А. Хамраев А.К. Сапаев Н.И. Мирворисова Л.Т. Основные особенности распространения лекарственной устойчивости в семейных очагах туберкулеза в Республики Каракалпакстан. Медицинский журнал Узбекистана Ташкент, 2012. - №3. – С 58-62
10. Хамраев А.К. Оценка эффективности выявления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Каракалпакстане. Вестник врача. Самарканд. 2012. №2. стр. 177-179.

11. Д.А.Асадов, А.К. Хамраев, Л.Т. Мирворисова. Современное состояние распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2012. - №6. – С.73-75.

12. Д. А. Асадов, А. К.Хамраев, Л. Т. Мирворисова, Арипов Т.Ю. Сравнительный анализ эффективности лечения больных с лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой формами туберкулеза в амбулаторных и стационарных условиях. Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2013. - №1. – С.68-71.

13. Асадов Д.А., Хамраев А., Мирворисова Л., Арипов Т. Оролбуйи худудида сил касаллиги билан касалланишнинг ёшга доир хусусиятлари ва муаммолари. Хоразм Маъмун академияси ахборотномаси. Хива, 2013.- №1(26). – С. 10-13.

14. Хамраев А.К., Сейтмуратов Р.К., Мадреимов А. О динамике заболеваемости туберкулезом в Республике Каракалпакстан. Хоразм Маъмун академияси ахборотномаси. Хива, 2013.-№1(26). – С. 60-63.

15. Maeve K. Lalor, Jane Greig, Sh. Allamuratova, S Althomsons, Z. Tigay, A.Khaemraev, Kai Braker, Oleksander Telnov, Philipp du Cros. Risk Factors Associated with Default from Multi- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, Uzbekistan: A Retrospective Cohort Analysis. PLOS ONE| www.plosone.org. November 2013 | Volume 8 | Issue 11 | e78364

16. S.Kohler, D.A.Asadov, A.Brunder, S Healy, A.K.Khamraev, N.Sergeeva, P.Tinnemann.Ambulatory tuberculosis treatment in post-Semashko health care systems needs supportive financing mechanisms. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 18(12) 2014. S 1390-1395.

II бўлим (II часть; II part)

17. А.К.Хамраев. Риск назокомиального распространения туберкулеза. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии и гигиены в Узбекистане».Ташкент 2008. стр.210-211.

18. S Sharmin, M K Lalor, Z Tiegray, A K Khamraev, J Greig, K Braker, P du Cros, A Telnov. PC-954-30 Expansion of DR-TB treatment programme in Uzbekistan. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Volume 15 november 2011. S 379 (Abstract book 42 rd World conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Lille/ France 26-30 oktober 2011).

19. M K Lalor, S Allamuratova, Z Tiegray, A K Khamraev, J E Greig, K Braker, P A du Cros, A Telnov. PC-920-29 Treatment outcomes in multidrugresistant TB patients in Uzbekistan. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Volume 15 november 2011. S 379 (abstract book 42 rd World conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Lille/ France 26-30 Oktober 2011 S 232).

20. M K Lalor,1 S Allamuratova, S Althomson, Z Tiegray, A K Khamraev, K Braker, P du Cros, A Telnov.PC-947-28 Risk factors associated with default from MDR-TB treatment, Uzbekistan, 2003–2008. The International Journal of

Tuberculosis and Lung Disease. Volume 15 November 2011. S 111 (Abstract book 42 rd World conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Lille/ France 26-30 October 2011).

21. Хамраев А.К. Сапаев Н.И. Распространенность лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в семейных очагах туберкулеза в Республике Каракалпакстан. Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент. 2012. №2. стр. 160.

22. Асадов Д.А, Хамраев А.К, Мирворисова Л.Т, Арипов Т. Профилактика туберкулеза среди детей в семейных очагах туберкулеза Республике Каракалпакстан. Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в Республике Узбекистан». Ташкент. 2012. стр.7-8.

23. J.Hajek, A. Shiqayeva, O. Telnov, T. Pilipenko, J. Greiq, A. Khamraev, P Du Cros. Analysis of the outcomes from use of second-line drugs for the treatment of isoniazid-resistant, rifampicin-susceptible tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Volume 16 december 2012. S 184-185 (Abstract book 43 rd World conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Kuala Lumpur/ Malaysia 14-17 November 2012).

24. A. Slizkiy, J.Hajek, A. Shiqayeva, O. Telnov, Z.Bekturdaeva, H. Karimovich, P Du Cros, P. Hepple. Discordance between the Hain MTBDRplus assay and MGIT culture in a highly drug-resistant population. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Volume 16 december 2012. S 110-111 (Abstract book 43 rd World conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Kuala Lumpur/ Malaysia 14-17 November 2012).

25. M. Bonnet, M. Bastard, Ph. Du Cros, A. Khamraev, K. Kimenye, Sh.Khurkhumal, A. Hayrapetyan, A. Telnov. Effectiveness of the WHO regimen for treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB). European Respiratory Journal. Abstracts/29 rd Annual Congress, Barselona, Spain 7-11 September 2013. Volume 42. S-6.

26. Khamraev Atadjan, A. Tayeva, S. Allamuratova, P. Du Cros, Z. Baltashova, T. Ashagre, J. Kuhlin, S. Dietrich. Outcomes of drug-susceptible and MDR-TB patients started on ambulatory and in-patient treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Volume 17, number 12, december 2013. S 338 (Abstract book 44 rd World conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris. France. 30 oktober-3 november 2013).

27. E. Waze, A. Tayeva, Khamraev Atadjan, C. Hewison, A. Bayniyazova, T. Abdrasuliev, D. Moore, P. Du Cros. Predictors and significance of sputum smear and culture reversion in MDR-TB in Karakalpakstan Republic, Uzbekistan. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Volume 17, number 12, december 2013. S 234 (Abstract book 44 rd World conference on Lung Health of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Paris. France. 30 oktober-3 november. 2013).

Босма табағи: 6-б.т. Босишга рухсат этилди. 09.02.2016й.
Адади: 100 нусха. Буюртма № 20
ООО «Polisar-tech» босмахонасида чоп этилди
Тошкент ш., Фарғона йўли кўчаси 554/2 уй.