

# ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ КРАТКОСРОЧНЫМИ СХЕМАМИ ХИМИОТЕРАПИИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Е.В. ЖДАНОВА<sup>1</sup>, Г.К. ТУРДУМАМБЕТОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, Национальный центр фтизиатрии, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Кафедра фтизиатрии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

**Цель:** изучить клиническое течение туберкулёза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) при лечении краткосрочными курсами, рекомендованными ВОЗ.

**Материал и методы:** дизайн исследования – ретроспективное исследование 42 (100%) пациентов обоего пола в возрасте 18-62 лет, находившихся на стационарном, а затем амбулаторном лечении краткосрочными курсами в 2017 г. и получивших короткий курс химиотерапии МЛУ ТБ (4-6 CmMfxPtoCfzZEH/5 MfxPtoCfzZE), рекомендованного ВОЗ.

**Результаты:** согласно полученным данным об исходах лечения 4 (9,6%) пациента из-за серьёзных нежелательных явлений были сняты с терапии. Из 33 (78,6%) человек с МБТ (+) конверсия мазка мокроты отмечена через 1 месяц уже у половины пациентов; из 99,2% пациентов к концу 3 месяца химиотерапии деструкция лёгочной паренхимы сохранялась у 66,7% больных. Благоприятный исход терапии достигнут в 73,8%, неблагоприятный исход имел место в 7,1% случаев. 3 (7,1%) пациента выпали из поля зрения, а 2 (4,8%) больных ещё продолжают лечение.

**Заключение:** вопрос об эффективности лечения коротким курсом химиотерапии в Кыргызстане остаётся открытым, более объективные ответы будут даны после детального и объёмного анализа проведённого исследования. Вполне оптимистичные предварительные результаты, полученные нами, позволяют говорить о том, что меньшая длительность курса лечения позволит расширить доступ к более вероятному эффективному лечению, т.к. сократит высокие на данный момент показатели непереносимости лечения у пациентов. Несмотря на то, что необходимо дальнейшее подтверждение эффективности данных ожиданий, это не должно служить препятствием в реализации рекомендаций ВОЗ.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулёз, множественная лекарственная устойчивость, короткие курсы химиотерапии.

**Для цитирования:** Жданова ЕВ, Турдумамбетова ГК. Лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью краткосрочными схемами химиотерапии в Кыргызской Республике. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2-3):212-217. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-212-217>.

## SHORT-TERM CHEMOTHERAPY REGIMEN OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

E.V. ZHDANOVA<sup>1</sup>, G.K. TURDUMAMBETOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis, National Center for Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Department of Phthisiology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

**Objective:** To study the clinical course of tuberculosis (TB) with multiple drug resistance (MDR) in the treatment of short-term courses recommended by the WHO.

**Methods:** Design of research – a retrospective study of 42 (100%) patients of both sexes aged 18-62 years who were on stationary and then in outpatient treatment with short-term courses in 2017 and received a short course of chemotherapy for MDR TB (4-6 CmMfxPtoCfzZEH / 5 MfxPtoCfzZE) recommended by WHO.

**Results:** According to the data on treatment outcomes, 4 (9.6%) of the patient because of the serious undesirable setting have been withdrawn from therapy. Out of 33 (78.6%) people with positive sputum test, smear conversion to negative was detected in 1 month already in half of the patients; of 99.2% of patients at the end of 3 months of chemotherapy, the destruction of pulmonary parenchyma persisted in 66.7% of patients. A favorable outcome of therapy was achieved in 73.8%, an unfavorable outcome occurred in 7.1% of cases. 3 (7.1%) of the patient fell out of sight, and 2 (4.8%) patients still continue treatment.

**Conclusions:** The question of the efficacy of treatment with a short course of chemotherapy in Kyrgyzstan remains open, more objective answers will be given after a long detailed and voluminous analysis of the research conducted. Quite optimistic preliminary results obtained by us, we can say that a shorter duration of treatment will allow access to a more likely effective treatment, so as to reduce the high moment rates of portability treatment in patients. Although it is necessary to further confirm the effectiveness of these expectations it should not listen to the obstacle to the implementation of WHO recommendations.

**Keywords:** Drug-resistant tuberculosis, multiple drug resistance, short courses of chemotherapy.

**For citation:** Zhdanova EV, Turdumambetova GK. Lechenie tuberkulyoza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu kratkosrochnymi skhemami khimioterapii v Kyrgyzskoy Respublike [Short-term chemotherapy regimen of multidrug-resistant tuberculosis in the Kyrgyz Republic]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(2-3):212-217. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-212-217>.

### ВВЕДЕНИЕ

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) является серьёзным препятствием в достижении контроля над распространением туберкулёза (ТБ) в мире и одним из наиболее

проблематичных аспектов противотуберкулёзной химиотерапии [1-5]. Пропорция трудноизлечимого ТБ с МЛУ увеличивается во многих странах мира и, в частности, в Кыргызской Республике (КР), которая входит в число 18 стран Европейского региона Все-

мировой организации здравоохранения (ВОЗ) с высоким уровнем распространения МЛУ ТБ [6-8]. По данным Республиканского центра информатики и эпидемиологии Национального центра фтизиатрии, за период 2011 г. по 2016 г. доля лекарственно-устойчивого ТБ (ЛУ ТБ) в КР увеличилась среди впервые выявленных больных с 13,3 до 25,2%, а среди ранее леченных – с 47,7 до 60,0%. Показатель успешности лечения остаётся достаточно низким.

Повышение эффективности излечения ЛУ ТБ является одним из приоритетных направлений Национальной противотуберкулёзной программы [9, 10]. На показатель успешности лечения в условиях КР повлияли такие факторы, как: низкая приверженность больных МЛУ ТБ и информированность соблюдения режимов лечения, отсутствие мер инфекционного контроля в свете выраженных миграционных процессов в стране, но самое главное, высокий допустимый процент прерывания лечения (более 5%, по ВОЗ) из-за изнурительного двухлетнего курса лечения, требующего ежедневного приёма до 20 таблеток и получения ежедневных болезненных инъекций в течение года, побочных эффектов, связанных с терапией [11-13]. ВОЗ выпустила рекомендации в 2016 году по назначению более короткого режима лечения МЛУ ТБ (9-12 месяцев против 24 месяцев, рекомендованных ранее). Эта новая схема лечения может быть завершена за 9-12 месяцев, в то время как применяющиеся сейчас режимы подразумевают 18-24 месяцев лечения [14, 15]. Специалисты ВОЗ также ожидают, что более краткая схема будет способствовать улучшению результатов лечения и потенциально может снизить смертность за счёт повышения приверженности к лечению и меньшего числа пациентов, которые выпадают из наблюдения [16].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клиническое течение туберкулёза с МЛУ при лечении краткосрочными курсами, рекомендованными ВОЗ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн работы – ретроспективное исследование 42 (100%) пациентов обоего пола в возрасте 18-62 лет, находившихся на стационарном, а затем амбулаторном лечении МЛУ ТБ краткосрочными курсами в отделении для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью Национального центра фтизиатрии в 2017 г.

Критериями включения в исследование явились: активный ТБ органов дыхания с бактериологически подтверждённым (с бактериовыделением и без бактериовыделения) МЛУ и внелёгочный неосложнённый ТБ, такой как экссудативный плеврит и туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов. Укороченная схема лечения была назначена по рекомендации Консилиума по ЛУ ТБ пациентам с неосложнённым МЛУ ТБ с сохранённой чувствительностью к наиболее важным используемым при лечении МЛУ ТБ препаратам второй линии (фторхинолонам и инъекционным препаратам). Также укороченная схема рекомендовалась к применению у пациентов, которые ранее ещё не получали препараты второй линии более 1 месяца.

Критериями исключения явились: появление лекарственной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам в процессе химиотерапии, непереносимость более, чем одного из входящих в укороченную схему препарата или риск лекарственной токсичности (например, вследствие лекарственных взаимодействий), беременность, внелёгочный туберкулёз и недоступность хотя бы одного препарата из схемы.

Противотуберкулёзная химиотерапия была проведена после получения информированного согласия на лечение, утверждённого Комитетом по биоэтике МЗ КР. Укороченная схема лечения, которая подробно описана в выпущенном ВОЗ алгоритме, включает «интенсивную фазу» лечения, которая должна длиться 4-6 месяцев и состоять из семи препаратов второй линии, и фазы «продолжения», которая должна длиться 5 месяцев, в течение которых пациент получает 5 препаратов (4-6 CmMfxPtoCfzZEN/5 MfxPtoCfzZE: 4-6 месяцев – капреомицин, моксифлоксацин, клофазимин, пиразинамид, протионамид, этамбутол, изониазид в высоких дозах; 5 месяцев моксифлоксацин, протионамид, пиразинамид, этамбутол, клофазимин). При постановке диагноза МЛУ ТБ каждый больной проходил комплексное клиническое обследование и лабораторное тестирование. В ходе лечения ежемесячно анализировались функции почек и печени, электролиты крови, оценка психиатрического статуса, аудиометрическое обследование пациентов.

Статистическая обработка проведена с помощью прикладного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., США). В работе изучались качественные показатели, которые были представлены в виде относительных величин. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряжённости ( $\chi^2$  по методу Пирсона с поправкой Йетса). Если ожидаемые значения после составления таблиц сопряжённости при сопоставлении качественных признаков не превышали 5, то их сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера попарно. Различия оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По половозрастному составу среди 42 ( $n=42$ , 100%) пациентов преобладали лица женского пола – 23 (54,8%) человек, мужчин было 19 (45,2%). Возрастная группа от 18 до 29 лет традиционно преобладала –  $n=23$  (54,8%) ( $p < 0,01$ ); в возрастной группе 60 лет и более был всего 1 пациент. Из семейного контакта МЛУ ТБ было 3 (7,1%) больных, из мест заключения – 2 (4,8%) человека, из нетуберкулёзного лечебного заведения – 1 (2,4%) пациент, контакт отрицали 36 (85,7%) больных. По рекомендации Консилиума пациентов с «Новым случаем МЛУ ТБ» было 36 (85,7%) человек, с «Рецидивом» – 5 (11,9%) больных и 1 (2,4%) – после перерыва в лечении.

Во всех случаях заболевания на момент постановки диагноза спектры лекарственной чувствительности были установлены лабораторными исследованиями мокроты: 1) тестами на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) с использованием экспресс или быстрых молекулярно-генетических методов диагностики ТБ, таких как Genotype MTB/RIF и HainestMTBDR+ (изониазид и рифампицин); 2) методом посева мокроты на твёрдую среду Левенштейна-Йенсена (L-J) и жидкую среду – на автоматизированной системе Bactec MGIT-960 (MGIT). Среди 42 (100%) наблюдаемых пациентов: у 37 (88,1%) пациентов был диагностирован МЛУ ТБ экспресс-методами ТЛЧ: 24 (57,1%) Genotype MTB/RIF и 13 (31,0%) пациентов Hainest MTBDR+. Культуральными методами (MGIT) выявлен МЛУ ТБ у 5 пациентов, что составило 11,9%. У всех больных была подтверждена лекарственная чувствительность к фторхинолонам и инъекционным препаратам методом Hainest MTBDRs/l.

Бактериовыделение отмечалось у 2/3 больных ( $n=33$ , 78,6%), динамику конверсии мазка мокроты можно проследить по табл. 1.

**Таблица 1** Динамика конверсии мазка мокроты при лечении краткосрочными курсами терапии МЛУ ТБ

Результат мокроты	При поступлении, n (%)	Через месяц лечения, n (%)	Через 2 месяца лечения, n (%)	Через 3 месяца лечения, n (%)
МБТ (-)	9 (21,4)	29 (69,0) p<0,001	33 (86,8) p<0,001	27 (96,4) p<0,001
МБТ (+)	33 (78,6)	13 (31,0) p<0,001	5 (13,2) p<0,001	1 (3,6) p<0,001
Нет данных	-	-	4	14
Всего	42 (100)	42 (100)	38 (100)	28 (100)

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при поступлении

При анализе клинических форм ТБ органов дыхания у пациентов было отмечено, что на первом месте встречался инфильтративный ТБ лёгких – в 36 (85,7%) случаях, диссеминированный – в 5 (11,9%) и очаговый – лишь в 1 (2,4%) случае, при этом процесс был распространённый с деструктивными поражениями в лёгочной паренхиме (табл. 2).

При анализе клинического течения ЛУ ТБ мы также отметили, что оно зависело не только от сроков выявления, возраста пациентов, но и от сопутствующей патологии и частоты осложнений туберкулёза органов дыхания. Какие осложнения и сопутствующая патология встречались у пациентов ЛУ ТБ мы можем видеть в табл. 3.

Имеющиеся осложнения и сопутствующие заболевания хорошо поддавались патогенетическому и симптоматическому лечению и не являлись проблемой для терапии и продолжения терапии коротким курсом химиотерапии МЛУ ТБ.

Проведение краткосрочных курсов химиотерапии по рекомендуемой ВОЗ схеме 4-6 CmMfxPtoCfzZEN/5 MfxPtoCfzZE состояла из интенсивной фазы лечения (4 месяцев) и должна быть продлённой (при отсутствии конверсии мазка и посева мокроты) на срок до 6 месяцев до достижения конверсии культуры. Затем пациенту назначалась поддерживающая фаза лечения. Если у больного не наблюдалась конверсия мазка и культуры мокроты, лечение признавалось неэффективным, пациент переводился

на индивидуальный режим лечения. В случае диагностирования какой-либо резистентности к фторхинолонам или нежелательных явлений (НЯ), требующих отмены более 2-х препаратов, то режим также признавался неэффективным, пациенту подбирался индивидуальный режим химиотерапии.

НЯ у наблюдаемых больных проявлялись в виде лёгких (проходящих самостоятельно) и тяжёлых (требующих медицинского вмешательства) – диспепсических явлений (тошнота, потеря аппетита, рвота, боль в животе, диарея); неврологических нарушений (указываемых больными и результатами обследования неврологического статуса); аллергических проявлений (признаки высыпаний на коже или дерматологической реакции, связанной с медикаментозным лечением). Также пациенты предъявляли жалобы во время лечения на появление тревоги, страхов в не успешности лечения, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения слуха. При лабораторном исследовании крови в динамике лечения были отмечены увеличение диапазонов печёночных трансаминаз выше пороговых норм. Встречаемость случаев НЯ можно проследить по табл. 4.

При анализе полученных данных жалобы на диспепсические изменения предъявлялись пациентами больше в первые месяцы терапии в 26 (61,9%) случаях. В первый месяц терапии у 1 (2,4%) пациента был диагностирован тяжёлый психоз с депрессией и бессонницей: он был проконсультирован психиатром и

**Таблица 2** Структура клинических форм и степень распространённости специфического поражения лёгких у больных с МЛУ ТБ

Клиническая форма туберкулёза лёгких, n (%)			Распространённость процесса в лёгких, n (%)		Деструкция в лёгких при поступлении, n (%)		Деструкция в лёгких через 3 месяца терапии, n (%)	
Инфильтративный	Диссеминированный	Очаговый	Одно лёгкое	Оба лёгких	Нет	Есть	Нет	Есть
36 (85,7)	5 (11,9)	1 (2,4)	29 (69,0)	13 (31,0)	2 (4,8)	40 (95,2)	14 (33,3)	28 (66,7)
Всего: 42 (100)			42 (100)		42 (100)		42 (100)	

**Таблица 3** Встречаемость различных осложнений МЛУ ТБ и сопутствующей патологии

Осложнения МЛУ ТБ	n (%)	Сопутствующая патология	n (%)
Нет	38 (90,5)	Нет	29 (69,0)
Да (в том числе):	4 (9,5)	Да (в том числе):	13 (31,0)
кровохарканье, кровотечение	2 (4,8)	болезни нервной системы	4 (9,5)
экссудативный плеврит	1 (2,4)	сахарный диабет	3 (7,1)
спонтанный пневмоторакс	1 (2,4)	вирусный гепатит	3 (7,1)

**Таблица 4** Нежелательные явления и их встречаемость при лечении МЛУ краткосрочными курсами химиотерапии

Нежелательные явления	нет n (%)	есть n (%)	Степень проявления НЯ	n (%)
Диспепсия	11 (26,2)	31 (73,9)	лёгкая тяжелая	18 (42,9) 13 (31)
Неврологические нарушения	32 (76,2)	10 (23,8)	головная боль головокружение периферическая нейропатия судороги	6 (14,3) 1 (2,4) 2 (4,8) 1 (2,4)
Аллергические проявления	35 (83,3)	7 (16,7)	кожный зуд крапивница бронхоспазм выраженный зуд и высыпания	1 (2,4) 2 (4,8) 1 (2,4) 3 (7,1)
Психозы	35 (83,3)	7 (16,7)	нарушения сознания тяжёлый психоз депрессия бессонница	3 (7,1) 1 (2,4) 2 (4,8) 1 (2,4)
Гепатит	39 (92,9)	3 (7,1)	↑АЛТ до 3 раз ↑АЛТ в 3-5 раз ↑АЛТ в 5 раз и более	1 (2,4) 1 (2,4) 1 (2,4)
Нарушения со стороны костно-суставной системы	39 (92,9)	3 (7,1)	умеренные артралгии выраженные артралгии	1 (2,4) 2 (4,8)
Нарушения слуха	40 (95,2)	2 (4,8)	шум в ушах снижение слуха	1 (2,4) 1 (2,4)
Всего больных				42 (100)

после консилиума снят с лечения коротким курсом и переведён на индивидуальный режим химиотерапии МЛУ ТБ.

После 9-12 месячного курса химиотерапии МЛУ ТБ коротким курсом был зарегистрирован благоприятный исход у 31 (71,4%) больного. Исходы лечения можно проследить по табл. 5

Как видно из выше представленных данных, только 2 пациента ещё не завершили курс лечения, а у половины больных уже зарегистрирован благоприятный исход лечения. Из-за выраженных НЯ, 4 пациента сняты с терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос об эффективности лечения коротким курсом химиотерапии в КР остаётся открытым, более объективные ответы будут даны после детального и объёмно проведённого исследова-

ования. В настоящее время, среди 42 пациентов, получающих короткий курс химиотерапии МЛУ ТБ, благоприятный исход терапии достигнут у 73,8%, неблагоприятный исход имел место лишь в 7,1% случаев, а 3 (7,1%) пациента выпали из поля зрения. Укороченный и легче переносимый режим даёт большую надежду на успешный исход лечения. Меньшая длительность курса лечения позволит расширить доступ к более вероятному эффективному лечению, т.к. сократит высокие на данный момент показатели непереносимости лечения у пациентов, а также снизит распространение заболевания. Несмотря на то, что необходимо дальнейшее подтверждение эффективности данных ожиданий, это не должно служить препятствием в реализации возможности осуществить рекомендации ВОЗ и завершить лечение вдвое быстрее и почти вдвое дешевле.

**Таблица 5** Исходы лечения коротким курсом МЛУ ТБ

Исходы лечения	n (%)
Вылечены	31 (71,4)
Лечение завершено	1 (2,4)
Неблагоприятный исход	1 (2,4)
Потеряны для дальнейшего наблюдения	3 (7,1)
Сняты с короткого курса	4 (9,6)
Продолжают лечение	2 (4,8)
Всего	42 (100)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кадыров АС. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в Кыргызской Республике в 2012-2016 годах. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017;8:3-7.
2. Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):131-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.008>.
3. Жданова ЕВ, Турдумамбетова ГК. Клинические аспекты диагностики и течения резистентных форм туберкулёза за период 2013-2016 годы в Кыргызской Республике. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017;8:27-9.
4. Ханин АЛ, Долгих СА, Викторова ИБ. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулёза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири. *Вестник современной клинической медицины*. 2011;4(1):9-11.
5. Скрыгина ЕМ, Гуревич ГЛ, Залуцкая ОМ, Скрыгин АЕ, Дюсмыкеева МИ, Астровко АП, и др. Современные принципы диагностики и лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. *Лечебное дело*. 2014;3:27-32.
6. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, Leimane V. Побочные проявления, связанные с лечением туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, Латвия, 2000-2004 г. *Туберкулёз и лёгочные заболевания*. 2010;2(1):126-34.
7. Caminero J, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):621-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70139-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70139-0).
8. Mirza IA, Khan FA, Khan KA, Satti L, Ghafoor T, Fayyaz M. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(5):337-41. Available from: <http://dx.doi.org/05.2015/JCPSP.337341>.
9. Стерликов СА, Тестов ВВ. Эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2014;3:12-7.
10. Ramappa V, Guruprasad P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanism and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>.
11. Адамбекова АД, Адамбеков ДА, Литвинов ВИ. Тест XPERT MTB/RIF для диагностики туберкулёза и устойчивости к рифампицину – результаты внедрения в Кыргызской Республике. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2014;1:34-6.
12. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh M-LN, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1103-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200308-1159OC>.
13. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med*. 2003;348(2):119-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022928>.
14. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2004;363(9407):474-81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15496-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15496-2).
15. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1342-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200305-682OC>.
16. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44(1):23-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00188313>.

## REFERENCES

1. Kadyrov AS. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulyozu v Kyrgyzskoy respublike v 2012-2016 godakh [Tuberculosis epidemic in the Kyrgyz republic in 2012-2016]. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2017;8:3-7.
2. Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):131-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.008>.
3. Zhdanova EV, Turdumambetova GK. Klinicheskie aspekty dignostiki i techeniya rezistentnykh form tuberkulyoza za period 2012-2016 gody v Kyrgyzskoy Respublike [Clinical aspects of diagnostics and the current of resistant forms of tuberculosis for the period 2013-2016 in the Kyrgyz Republic]. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2017;8:27-9.
4. Khanin AL, Dolgikh AC, Viktorova AB. Problemy lekarstvenno-ustoychivogo tuberkulyoza. Vozmozhnye puti resheniya na primere krupnogo promyshlennogo goroda Sibiri [The problem of drug-resistant tuberculosis. Possible solutions to an example of big industrial city of Siberia]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2011;4(1):9-11.
5. Skryagina EM, Gurevich AM, Zalutskaya OM. Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya tuberkulyoza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu [Modern principals of diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis]. *Lechebnoe delo*. 2014;3:27-32.
6. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, Leimane V. Pobochnye proyavleniya, svyazannye s lecheniem tuberkulyoza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu, Latviya, 2000-2004 gg. [Side effects associated with the treatment of multi-drug resistant tuberculosis, Latvia, 2000-2004 y.] *Tuberkulyoz i lyogochnye zaboлевaniya*. 2010;2(1):126-34.
7. Caminero J, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):621-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70139-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70139-0).
8. Mirza IA, Khan FA, Khan KA, Satti L, Ghafoor T, Fayyaz M. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(5):337-41. Available from: <http://dx.doi.org/05.2015/JCPSP.337341>.
9. Sterlikov SA, Testov VV. Effektivnost' lecheniya bol'nykh tuberkulyozom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbudatelya, zaregistrirrovannykh v 2010 g [The efficiency of treatment in multidrug-resistant tuberculosis patients registered in 2010]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh*. 2014;3:12-7.
10. Ramappa V, Guruprasad P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanism and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>.
11. Adambekova AD, Adambekov DA, Litvinov VI. Test XPERT MTB/RIF dlya diagnostiki tuberkulyoza i ustoychivosti k rifampitsinu – rezul'taty vnedreniya v Kyrgyzskoy Respublike [XPERT MTB/RIF test for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance: results of its introduction in the Kyrgyz Republic]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh*. 2014;1:34-6.
12. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh M-LN, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1103-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200308-1159OC>.
13. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med*. 2003;348(2):119-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022928>.
14. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2004;363(9407):474-81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15496-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15496-2).
15. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1342-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200305-682OC>.
16. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44(1):23-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00188313>.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Жданова Елена Васильевна**, врач-фтизиатр, отделение для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, Национальный центр фтизиатрии

**Турдумамбетова Гульнура Кенешбековна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Национального центра фтизиатрии (номер регистрации 005840). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Жданова Елена Васильевна**

врач-фтизиатр, отделение для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, Национальный центр фтизиатрии

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а  
Тел.: (+996) 312 510331  
E-mail: zhdanova-ev@mail.ru

 AUTHOR INFORMATION

**Zhdanova Elena Vasilievna**, Phthisiatrician, Department for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis, National Center for Phthisiology

**Turдумамбетова Гульнура Кенешбековна**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Phthisiology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Zhdanova Elena Vasilievna**

Phthisiatrician, Department for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis, National Center for Phthisiology

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaev str., 90a  
Tel.: (+996) 312 510331  
E-mail: zhdanova-ev@mail.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: ТГК  
Сбор материала: ЖЕВ  
Статистическая обработка данных: ЖЕВ  
Анализ полученных данных: ЖЕВ  
Подготовка текста: ТГК  
Редактирование: ЖЕВ  
Общая ответственность: ТГК

*Submitted* 16.07.2018  
*Accepted* 30.08.2018

*Поступила* 16.07.2018  
*Принята в печать* 30.08.2018