

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАЙДА Анастасия Игоревна

**МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ
В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Марьяндышев Андрей Олегович

Архангельск– 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4-13
..	
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	
1.1 Эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	14-23
1.2 Лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.....	23-30
1.3 Лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов.....	30-36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Исследование распространенности, смертности и причин формирования туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза	37-42
2.2. Исследование результатов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с включением в схему лечения амоксиклава и кларитромицина.....	42-45
2.3. Исследование результатов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов.....	45-47

Глава 3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ	48-80
Глава 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С ВКЛЮЧЕНИЕМ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ АМОКСИКЛАВА И КЛАРИТРОМИЦИНА.....	81-88
Глава 5.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	89-97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		98-104
ВЫВОДЫ		105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....		107
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....		108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		109-125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Целевые показатели Глобальной стратегии Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации туберкулеза предполагают снижение к 2035 году смертности от туберкулеза на 95% и снижение заболеваемости туберкулезом (количество новых случаев в год) на 90% по сравнению с 2015 годом.

По оценкам экспертов ВОЗ, в 2016 году расчетное количество новых случаев туберкулеза составило 10,4 миллиона человек, а количество умерших от туберкулеза – 1,3 миллиона человек, включая 374 000 лиц с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Заболеваемость туберкулезом уменьшается приблизительно на 2% в год, а смертность – на 3 %, при этом 16% больных туберкулезом умирают от этого заболевания [ВОЗ, 2017].

План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 годы направлен на достижение к 2020 году уменьшения показателя смертности от туберкулеза на 35% и количества новых случаев туберкулеза на 25%, а также обеспечение эффективного лечения не менее 75% больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий [ВОЗ, 2015; Gelmanova I.Y., 2015].

Проблема устойчивости микобактерии к лекарственным препаратам создает основную угрозу для борьбы с туберкулезом и остается предметом повышенного контроля в отношении глобальной безопасности в области здравоохранения. В этой связи в последние годы в системе здравоохранения проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ-ТБ) стало уделяться все больше внимания.

Высокая распространенность М/ШЛУ-ТБ наносит значительный ущерб здоровью населения и экономике здравоохранения, пациенты с лекарственно устойчивой микобактерией туберкулеза (МБТ) имеют больший риск

неблагоприятных клинических результатов лечения и смерти, а также потребляют значительные ресурсы.

По наиболее вероятным оценкам, в 2017 г. туберкулезом, устойчивым к рифампицину, наиболее эффективному препарату первой линии, в разных странах мира заболело 558 000 человек, причем в 82% случаев речь шла о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Почти половина всех случаев МЛУ-ТБ в мире регистрируется в трех странах – Индии (24%), Китае (13%) и Российской Федерации (10%). По оценкам ВОЗ, в 2017 г. 8,5% случаев МЛУ составили случаи туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью [ВОЗ, 2018].

Термин «туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий» и его определение были приняты Глобальной целевой группой ВОЗ в Женеве 9 – 10 октября 2006 года. ШЛУ-ТБ – это заболевание, вызванное микобактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину (то есть МЛУ-ТБ), а также к фторхинолону и одному или нескольким противотуберкулезным инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину) [Самойлова А.Г., 2006]. В 2016 году в мире примерно у 6,2% больных МЛУ-ТБ был диагностирован ШЛУ-ТБ [ВОЗ, 2017].

В Российской Федерации доля больных ШЛУ-ТБ составила 18,9% от всех зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ и варьировалась от 4,4% до 10,2% среди новых случаев МЛУ-ТБ, от 7,4% до 13,3% при рецидивах МЛУ-ТБ, от 18,5% до 30,8% у других групп пациентов, повторно начинающих лечение с МЛУ-ТБ. В настоящее время в мире показатель успешного лечения ШЛУ-ТБ в среднем не превышает 30% [Ndjeka N., 2015; Testov V., 2016]. Очевидно, что пациенты с ШЛУ-ТБ нуждаются в применении новых противотуберкулезных препаратов.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров от 2015 года, для лечения пациентов с ШЛУ-ТБ рекомендуется назначать V-режим химиотерапии, включающий как минимум шесть препаратов: левофлоксацин или моксифлоксацин; циклосерин или теризидон; бедаквилин, линезолид; капреомицин при сохранении

лекарственной чувствительности возбудителя к нему; пипразинамид назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя; этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя; протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя; аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов; тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов [Васильева И.А., 2015]. Однако ряд указанных лекарственных средств имеет высокую стоимость, кроме того, во многих случаях уже имеет место устойчивость микобактерий к препаратам I и II ряда, которые включены в режим лечения ШЛУ-ТБ.

В современном лечении больного туберкулезом решающее значение принадлежит химиотерапии, при этом в многочисленных исследованиях доказано, что нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов приводит к развитию амплификации лекарственной устойчивости МБТ и формированию туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ. Следовательно, разработка наиболее эффективных, безопасных и коротких режимов химиотерапии, а также осуществление мониторинга результатов лечения ШЛУ-ТБ составляет одну из наиболее актуальных задач фтизиатрии.

Рост распространенности туберкулеза с ШЛУ МБТ приводит к ухудшению показателей эффективности лечения и увеличению числа бактериовыделителей, что является «тревожным сигналом», поскольку излечение пациентов— это главный принцип уменьшения распространения туберкулезной инфекции в стратегии ВОЗ [ВОЗ, 2013].

Степень разработанности темы исследования

Опыт применения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, деламамид, линезолид, клофазимин, карбапенемы в комбинации с амоксиклавом) для лечения ШЛУ-ТБ ограничен высокой стоимостью данных лекарственных средств и отсутствием регистрации

деламанида и клофаземина в Российской Федерации. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации ВОЗ для лечения данной категории пациентов. На этом фоне все более значимыми становятся вопросы, связанные с оценкой распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и эффективностью лечения данной категории пациентов новыми лекарственными препаратами.

Цель исследования: оптимизация режимов лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью, на основе изучения распространенности, причин формирования данной формы заболевания и результатов лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологическую ситуацию по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерией в гражданском обществе Архангельской области с усовершенствованием системы оценки результатов лечения.
2. Выявить причины формирования широкой лекарственной устойчивости микобактерий у больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом.
3. Изучить эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением двух дополнительных противотуберкулезных препаратов третьего ряда (амоксиклава и кларитромицина) к стандартной МЛУ терапии.
4. Оптимизировать режимы терапии с использованием новых противотуберкулезных (бедаквилина и деламанида) и перепрофилированных

препаратов (линезолида, клофазимина и имипинема с амоксиклавом) с оценкой результатов лечения.

Научная новизна

Впервые:

- изучена эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с момента регистрации ШЛУ-ТБ и усовершенствован мониторинг результатов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью МБТ в Архангельской области.

- оценен риск развития туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ в период лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

- изучены результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ с применением двух дополнительных препаратов третьего ряда (амоксиклава и кларитромицина) при стандартной МЛУ терапии.

- изучены результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ с применением новых противотуберкулезных (бедаквилина и делаamaniда) и перепрофилированных препаратов (линезолида, клофазимина и имипинема с амоксиклавом).

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий позволил усовершенствовать мониторинг результатов лечения больных с ШЛУ-ТБ и. Результаты исследования показали, что с 2006 по 2017 год процент ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ МБТ увеличивается, при этом среди пациентов ШЛУ-ТБ отмечается высокая смертность. Определено, что ШЛУ-ТБ формируется у больных с МЛУ-ТБ в период прерывания лечения или неэффективного курса

химиотерапии. Для повышения эффективности лечения пациентов с ШЛУ МБТ необходимо использовать в режиме химиотерапии не менее четырех новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили рекомендации ВОЗ, труды зарубежных и российских ведущих ученых в области фтизиатрии, включая монографии, статьи, а также комплексный анализ и системный подход в изучении данной темы.

В ходе исследования применялись методы статистического и сравнительного анализа, табличные приемы визуализации данных. Применение указанных методов позволило обеспечить объективность полученных выводов и результатов.

Легитимность исследования подтверждена решением Комитета по этике ГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 04/4-12 от 04.04.2012; протокол № 02/03-18 от 28.03.2018).

Положения, выносимые на защиту:

1. При уменьшении общей заболеваемости туберкулезом на территории области сохраняется высокая, не имеющая тенденции к снижению, заболеваемость туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и высокий уровень летальности среди данной категории пациентов.

2. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий формируется на фоне прерванного или безуспешного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

3. Формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий происходит при прерывании лечения МЛУ-ТБ на фазе интенсивной терапии. Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, принявшие более 300 доз противотуберкулезных

препаратов (более 10 месяцев), излечиваются в 71,1% случаев, однако у 14% таких пациентов происходит формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

4. Использование двух препаратов третьего ряда (амоксиклави кларитромицин) дополнительно к стандартной схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий препаратами второго ряда не улучшает результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

5. Применение новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий позволило повысить эффективность химиотерапии до 61,9% случаев и уменьшить показатель летального исхода от туберкулеза до 4,7% случаев. Необходимо продолжить изучение использования новых и перепрофилированных лекарственных препаратов для оптимизации наиболее эффективного и безопасного режима лечения ШЛУ-туберкулеза.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного исследования обусловлена применением методик, соответствующих цели и задачам исследования, обработкой материалов с использованием современного программного обеспечения и методов статистического анализа.

Результаты исследования широко используются в организации лечения больных ШЛУ-ТБ на территории Архангельской области, в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» (акт внедрения от 31.01.2019), организации лечения больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (акт

внедрения от 22.01.2019), в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республики Коми «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 23.01.2019), в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Мурманской области «Мурманский противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 30.01.2019).

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерством образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, итоговой научной сессии СГМУ и СНЦ СЗО РАМН «Медицинские школы Европейского Севера: от науки к практике» в рамках Ломоносовских чтений (г. Архангельск, 2011); IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов к 300-летию со дня рождения М.В. Ломоносова (г. Архангельск, 2012); IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов, посвященной 100-летию со дня рождения Н.М. Амосова (г. Архангельск, 2012); I конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров на тему «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (г. Санкт-Петербург, 2012); II конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием по теме «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом» (г. Санкт-Петербург, 2013); III конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием по теме «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом» (г. Санкт-Петербург, 2014); ежегодных областных конференциях врачей-фтизиатров (г. Архангельск, 2011, 2012, 2013, 2018); Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с

туберкулезом, «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (г. Москва, 2015); VII региональном симпозиуме по вопросам лечения туберкулеза Восточной Европы и Центральной Азии «Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход» (г. Бишкек, 2018); Республиканском совещании врачей-фтизиатров Республики Коми «Итоги работы фтизиатрической службы Республики Коми в 2017 году» (г. Сыктывкар, 2018); Научно-практической конференции «Ликвидировать туберкулез» Всероссийской научно-практической конференции фтизиатров с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в РФ: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (г. Москва, 2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности научных работников:

14.01.16 – фтизиатрия:

п.3 – Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

п.4 – Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Личный вклад автора в исследование составляет не менее 75% и заключается в проведении клинических исследований, анализе медицинской документации, создании баз данных, выполнении статистической обработки полученных результатов, их обсуждении и изложении в диссертации, разработке практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, одной главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, одной главы по их обсуждению, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации представлены на 125 страницах. Список литературы включает 127 источников, из них 87 – работы отечественных авторов и 40 – иностранных. Диссертация содержит 37 таблиц и 13 рисунков.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий

Туберкулез – хорошо известное с древних времен заболевание, которое, тем не менее, в глобальном масштабе по-прежнему является основной причиной смерти от инфекционных заболеваний, а его сочетание с ВИЧ-инфекцией создает угрозу эффективности мероприятиям по борьбе с двумя эпидемиями. Ситуацию усугубляет появление новых генотипов микобактерий туберкулеза и распространение лекарственно-устойчивых штаммов.

В условиях глобализации последних достижений в области молекулярной медицины, биологии, вирусологии и микробиологии всё более актуальными становятся вопросы максимального обеспечения биологической безопасности населения и управления биологическими рисками.

Открытие Р.Кохом возбудителя туберкулеза в 1882 году позволило понять природу заболевания туберкулезом и дало надежду на его искоренение, однако и после этого борьба с заболеванием продвигалась чрезвычайно медленно и трудно, и XIX век не принес успехов в лечении туберкулеза. Опубликованные данные показывают, что более 60% пациентов, выписанных из туберкулезных санаториев или больниц, умирали в течение шести лет (17% «излеченных», 51% больных «с остановившимся процессом» и 72% выписанных с «улучшением») Результаты несколько улучшились, когда в начале XX века санаторное лечение было дополнено различными хирургическими вмешательствами, вызывающими коллапс пораженных и/или кровоточащих сегментов легких [Бастиян И., 2003]. Более чем полвека назад в мире вообще не было эффективных противотуберкулезных лекарств, и только в октябре 1943 года Альбертом Шатцем и Зельманом Ваксманом был создан стрептомицин. В 1946 году шведский химик Леман описал эффективность ПАСК как противотуберкулезного препарата. В 1950–60-е годы начали использоваться

противотуберкулезные препараты: изониазид, аминогликозиды, капреомицин, пипразинамид, этионамид, циклосерин и этамбутол. Крупным успехом в борьбе с туберкулезом было открытие рифампицина, полученного из живущего в почве микроорганизма (*Nocardia mediterranea*), и впервые испытанного клинически в 1967 году. В конце 80-х годов XX века появились фторхинолоны и макролиды [Espinal M.A., 1998; <http://medpain.ne>; <http://ftiza.su>].

Знаменательно, что проблема приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза появилась уже в ходе первых испытаний новых препаратов. Микроорганизмы с лекарственной устойчивостью определялись у 90% больных после четырех месяцев монотерапии стрептомицином, а пятилетняя выживаемость пациентов была не выше, чем ранее у больных, находившихся на санаторном лечении [Geoffrey M.; Cameron C., 1948].

Проблема распространенности туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя является актуальной для многих стран мира, включая Российскую Федерацию.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза – один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза. ЛУ является свойством МБТ, позволяющим приспособливаться к различным условиям внешней среды, в том числе приобретать резистентность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [Самойлова А.Г., 2013]. Одним из основных механизмов вирулентности микроорганизмов является его способность адаптироваться к организму хозяина, и чем сильнее выражена эта способность, тем больше вероятность развития инфекции. Адаптация – это интегральный механизм, в основе которого лежит перестройка метаболизма микроорганизма, адекватная новым условиям его существования [Вишневский Б. И., 2014]. Лекарственная устойчивость определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микроорганизмов способен размножаться при воздействии на него препарата критической или более высокой концентрации. Развитие у микроорганизмов устойчивости к используемым для борьбы с ними препаратам является одним из проявлений

фундаментального биологического свойства всех живых организмов – приспособляемости к изменениям условий внешней среды [Павлова М.В., 2014]. В настоящее время доказана тесная взаимосвязь количественных изменений микобактериальной популяции и изменения ряда природных свойств МБТ, одним из которых является лекарственная устойчивость [информационное письмо, 2014; JakabZ., 2015].

Различают первичную и приобретенную лекарственную устойчивость. К микроорганизмам с первичной устойчивостью относят штаммы, выделенные от пациентов, не получавших ранее специфическую терапию; если лекарственно устойчивый штамм выделен у пациента на фоне противотуберкулезной терапии, проводимой в течение месяца и более, устойчивость расценивают как «приобретенную».

В структуре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза выделяют монорезистентность и полирезистентность. Монорезистентность – устойчивость к одному из противотуберкулёзных препаратов, при сохранении чувствительности к другим препаратам. При применении комплексной терапии монорезистентность выявляют довольно редко и, как правило, к стрептомицину (в 10 – 15 % случаев среди впервые выявленных больных). Полирезистентность – устойчивость более чем к одному противотуберкулезному препарату 1 ряда, за исключением одновременной резистентности к изоназиду и рифампицину.

Данные исторического обзора показывают, что в течение XX века определение термина «туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью» менялось. Так, вплоть до конца 1940-х годов данное определение применяли в отношении и неизлечимого туберкулеза. В 1950 – 70-е годы «множественная лекарственная устойчивость микобактерий» обозначала штаммы, устойчивые к H, S и/или Pas. Далее, в 1980–1990-е годы, после введения R, термин «МЛУ-ТБ» стал применяться только для определения штаммов микобактерий, устойчивых, по меньшей мере, к рифампицину и изоназиду – самым эффективным противотуберкулезным препаратам (ПТП).

МЛУ-ТБ развивается либо в результате первичного инфицирования устойчивыми бактериями, либо в ходе лечения пациента.

В настоящее время лекарственная устойчивость возбудителя представляет собой угрозу в борьбе с туберкулезом в глобальном масштабе [Нечаева О.Б 2013; Prasad R., 2010; Leichardt C.,2012; Testov V., 2016]. Поданным ВОЗ, в 2017 году туберкулез по прежнему оставался ведущей причиной смерти среди инфекционных заболеваний и было с новой причиной случаев смерти, связанных с устойчивостью возбудителя заболевания к противомикробным препаратам, а также среди ВИЧ-инфицированных лиц. Вместе с тем, в большинстве стран прогресс в борьбе с заболеванием имеет темпы, недостаточные для достижения целей Глобальной стратегии «Ликвидировать туберкулез» и устранения проблем в области медицинской помощи и профилактики туберкулеза. В 2017 году расчетное количество новых случаев заболевания в мире составило 10 миллионов, при этом более 60 процентов общего бремени заболеваемости приходилось на семь стран: Индию, Индонезию, Китай, Филиппины, Пакистан, Нигерию, Южную Африку. По оценкам ВОЗ, 1,6 миллиона человек умерли от туберкулеза, в том числе около 300 000 из них – с сочетанной ВИЧ-инфекцией [ВОЗ, 2017].

Согласно данным, представленным в глобальном отчете ВОЗ по туберкулезу, в 2017 году было зарегистрировано 490 000 новых случаев туберкулеза с МЛУ-МБТ. Однако из них только 129 689 больных начали получать лечение, и только у 54% из них был зарегистрирован успешный результат лечения [ВОЗ, 2017].

В России в течение последних десяти лет отмечается тенденция к улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу. За период с 2008 по 2017 год заболеваемость туберкулезом снизилась с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения (на 43,2%); заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет – с 15,3 до 9,7 на 100 тыс. детей (на 36,6%); рост показателей заболеваемости туберкулезом детей в 2010–2012-х годах был обусловлен гипердиагностикой активности туберкулеза в связи с появлением в противотуберкулезных

медицинских организациях компьютерных томографов; распространенность туберкулеза уменьшилась с 190,7 до 109,8 на 100 тыс. населения (на 42,4%); смертность от туберкулеза – с 17,9 до 6,5 на 100 тыс. населения (на 63,7%). Показатель заболеваемости туберкулезом постоянного ВИЧ-негативного населения в 2017 году составил 33,4 на 100 тыс. населения. Это ниже минимального показателя, регистрировавшегося в России в 1991 году, когда ВИЧ-инфекция не оказывала влияния на ситуацию по туберкулезу в стране (34,0 на 100 тыс. населения). Показатель смертности от туберкулеза, который сейчас не включает умерших от туберкулеза ВИЧ-позитивных лиц, в 2017 году составил 6,5 на 100 тыс. населения, что ниже минимального показателя, фиксировавшегося в 1989 году (7,4 на 100 тыс. населения). В России с 2014 года заболеваемость ВИЧ-инфекцией превышает заболеваемость туберкулезом. Наиболее низкие уровни заболеваемости туберкулезом ВИЧ-позитивных лиц в 2017 году выявлены в Центральном (1 040,5 на 100 тыс. ВИЧ-позитивных) и Северо-Западном (950,5 на 100 тыс.) Федеральных округах России, а самые высокие уровни – в Сибирском (2 620,6), Дальневосточном (2 050,6) Федеральном округах [<http://mednet.ru>].

Российская Федерация входит в число стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ [Prasad, R., 2014]. По данным Федерального центра мониторинга туберкулеза, в 2017 году по сравнению с 2008 годом увеличилась доля больных МЛУ-ТБ среди пациентов с туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением с 51,2 до 54,0%. Доля МЛУ-ТБ среди пациентов с туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоящих на учете на окончание года, увеличилась с 23,4% в 2008 году до 54,0% в 2017 году. Тенденция к росту МЛУ-ТБ характерна как для Российской Федерации, так и для всего мира.

Следует отметить, что рост числа пациентов с МЛУ-ТБ отмечается на фоне улучшения молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и расширения применения быстрых тестов на лекарственную устойчивость возбудителя.

В Архангельской области, как и в других регионах Российской Федерации, широко распространен туберкулез, вызванный лекарственноустойчивыми микобактериями. Распространенность туберкулеза МЛУ-ТБ в Архангельской области одна из самых высоких в мире. В 2016 году доля МЛУ-ТБ составила 33,1% среди новых случаев и 59,5% среди рецидивов туберкулеза [Никишова Е.И., 2012, 2014; Марьяндышев А.О., 2014; Гайда А.И., 2018].

Глобальной целевой группой ВОЗ 10 – 11 октября 2006 года было рекомендовано, в дополнение к термину МЛУ-ТБ, ввести понятие «туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью». Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью – это форма туберкулеза, вызываемая бактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину (то есть МЛУ-ТБ), а также к фторхинолону и одному из противотуберкулезных инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину). По данным ВОЗ, в 2010 году примерно у 5,4% больных МЛУ-ТБ определялся ШЛУ-ТБ [ВОЗ, 2012; Галкин В. Б., 2012]. В 2013 году доля больных ШЛУ-ТБ среди больных МЛУ-ТБ была самой высокой в Грузии (20,0 %), Казахстане (22,7 %), Латвии (21,7 %), Литве (24,8 %) и Таджикистане (21,0 %). К концу 2013 года 100 стран уведомили, по крайней мере, об одном из случаев ШЛУ-ТБ [Ndjeka N., 2015]. К 2015 году данные о туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью были представлены только 105 странами. По оценкам ВОЗ, у 9,7% пациентов с туберкулезом с МЛУ регистрируется туберкулез с ШЛУ МБТ [Eliseev P., 2013; Ndjeka N., 2014]. В 2016 году в мире примерно у 6,2% больных МЛУ-ТБ был диагностирован ШЛУ-ТБ. В Российской Федерации в 2016 году доля больных с ШЛУ-ТБ составила 18,9% от всех зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ и варьировалась от 4,4% до 10,2% среди новых случаев МЛУ-ТБ, от 7,4% до 13,3% - при рецидивах МЛУ-ТБ, и от 18,5% до 30,8% - у пациентов, повторно начинающих лечение с МЛУ-ТБ [ВОЗ, 2014; Винокуров М.К., 2015; ВОЗ, 2016; Cegielski. P., 2012; Hillery N. 2014; Leimane V., 2005; 2015].

Во многих странах пациентам трудно получить доступные диагностические услуги, особенно для больных с М/ШЛУ-ТБ. Некоторые территории имеют

только одну центральную лабораторию, которая часто ограничена в возможностях для диагностики М/ШЛУ-ТБ. В некоторых случаях материал пациента отправляют в другие страны для тестирования.

В Российской Федерации при наличии диагностических возможностей, как и во многих других странах, нет точных данных о количестве пациентов с ШЛУ-ТБ в связи с отсутствием утвержденных регистрационных форм.

По данным совместного исследования ЦНИИТ РАМН и программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом по изучению спектра лекарственной устойчивости у впервые выявленных и ранее леченных больных, в Орловской области среди пациентов с новыми случаями МЛУ-туберкулеза ШЛУМБТ была зарегистрирована в 5,6%, среди ранее леченных больных – в 26,3 % [Батыршина Я.Р.; 2014; Казенный Б.Я., 2014; PungaV.V., 2009]. В Северо-Западном федеральном округе в 2010 – 2011 годах среди впервые выявленных больных МЛУ-туберкулезом ШЛУМБТ, по данным исследования, составила 3,3 %, максимальные значения зарегистрированы в городе Санкт-Петербург – 10,2% [Жанг Ю., 2011]. Результаты более поздних исследований продемонстрировали высокую долю туберкулеза с ШЛУ МБТ среди случаев повторного лечения – 7,8%, случаев рецидива туберкулеза – 6,7%, и меньшие значения среди впервые выявленных больных туберкулезом – в среднем 2,7% в 13 субъектах Российской Федерации в 2013 году [Шилова М. В., 2010; ВОЗ, 2014]. В 2015 году 117 стран регистрировали случаи туберкулеза с ШЛУ МБТ, при этом доля туберкулеза с ШЛУ МБТ среди случаев туберкулеза с МЛУ МБТ составляет 9,5%. Доля случаев туберкулеза с МЛУ МБТ с дополнительной резистентностью к фторхинолонам (офлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину) составляет 21%, так называемая преширокая лекарственная устойчивость возбудителя (пре-ШЛУ-ТБ), а доля случаев туберкулеза с МЛУ МБТ с дополнительной резистентностью к аминогликозидам, составляет 51% [Шилова М. В., 2014; ВОЗ, 2016].

Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является важнейшей частью контроля распространения инфекционного

заболевания [ВОЗ 2016; Жанг Ю., 2016; Филиппов А.В., 2016]. В 1999 году в государственную статистическую отчетность введен показатель распространения лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных. Однако агрегация данных по территориальному принципу или в динамике фактически оказалась невозможной, поскольку не было единых принципов организации мониторинга лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. В настоящее время классическая российская и зарубежная эпидемиологические школы имеют устоявшуюся терминологию. Тем не менее, в отечественной фтизиатрии существуют разночтения в понятиях и терминах для описания распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью [Богородская Е. М., 2008; Антушева Е.В., 2014]. В течение многих лет неоднократно исследовалось распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью в различных регионах РФ [Балабанова Я. М., 2005, 2009; Баранов А.А., 2006; Галкин В.Б., 2012]. Предлагаемое в прошлом понятие «обширной лекарственной устойчивости» в настоящее время характеризуется определением «широкой лекарственной устойчивости». В Архангельской области на основании рекомендаций ВОЗ создана система мониторинга МЛУ-ТБ, которая позволила выполнить описательное исследование распространенности данной формы заболевания и ШЛУ-ТБ [Никишова Е.И., 2014].

Лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза обусловлена хромосомными мутациями в независимых генах МБТ. МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, как результат спонтанных (природных) мутаций, практически невозможны, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие противотуберкулезных препаратов на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов [Батыршина Я. Р., 2014].

Поскольку обуславливающие лекарственную устойчивость мутации не связаны между собой, степень вероятности формирования устойчивости бацилл

к трем одновременно принимаемым препаратам находится в диапазоне вероятности от 10– 18 до 10– 20. Следовательно, теоретически шансы развития лекарственной устойчивости фактически исключены на фоне лечения тремя эффективными препаратами в составе комбинированной терапии туберкулеза.

Амплификация генетических мутаций МБТ вследствие допущенных человеком ошибок приводит к появлению клинической формы лекарственно-устойчивого туберкулеза. Дальнейшая передача устойчивых штаммов МБТ от первичного источника инфекции окружающим усугубляет эту проблему. Причиной возникновения фенотипа МЛУ/ШЛУ-ТБ служит последовательное накопление мутаций в разных генах, участвующих в формировании лекарственной устойчивости на индивидуальном уровне [Салина Т.Ю, 2014].

В клинической практике развитие значительной лекарственной устойчивости почти во всех случаях является следствием неадекватного лечения. Неадекватное лечение, в свою очередь, может быть обусловлено несколькими причинами: несоблюдение больным режима; неправильное назначение схемы химиотерапии; отсутствие необходимого ассортимента и количества химиопрепаратов; сопутствующие заболевания, препятствующие созданию адекватных концентраций химиопрепаратов, как в крови, так и в очагах туберкулезного поражения (синдром малабсорбции, фиброзно-склеротический процесс в легких, обструктивные болезни легких); организационные просчеты противотуберкулезной программы. Несоблюдение больным режима лечения расценивают как наиболее широко распространенную причину приобретенной лекарственной устойчивости [Балабанов Я.М., 2005; Gelmanova, I.Y., 2007].

Для решения проблемы ШЛУ-ТБ во всем мире нужны огромные финансовые средства и масштабное развитие кадровых ресурсов в целях профилактики и противодействия угрозам сценариям распространения лекарственной устойчивости. Несмотря на внедрение стратегии DOTS (Directly Observed Treatment Shortcourse) в РФ, показатели эффективности лечения МЛУ-ТБ остаются низкими, хотя число регистрируемых новых случаев МЛУ-ТБ

уменьшилось. ВОЗ объясняет такую низкую результативность лекарственной устойчивостью МБТ, частым прерыванием лечения и высокой смертностью российских пациентов, получающих DOTS [ВОЗ 2000, 2005]. Причиной досрочного прекращения курса химиотерапии является низкая мотивация больных к лечению, длительный период химиотерапии и наличие нежелательных эффектов противотуберкулезных препаратов. Неполный курс химиотерапии может предотвратить гибель пациента от туберкулеза, но не гарантирует бактериологического излечения и может способствовать распространению инфекции, если пациент продолжает выделять микобактерии туберкулеза [Андреева О.А., 2010]. Прерывание лечения приводит к амплификации лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза, и формированию ШЛУ-ТБ [Елисеев П.И., 2012; Ханин, А.Л. 2014; Стерликов С.А., 2016].

1.2. Лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий

Целью лечения больных туберкулезом является ликвидация клинических признаков туберкулеза. К критериям эффективности лечения больных туберкулезом относятся: исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления; стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и бактериологическим исследованием; регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных) [приказ №109 от 31.03.2003].

Одним из основных принципов лечения является контроль медицинского персонала за приемом больным противотуберкулезных препаратов и формирование у пациента ответственного отношения к курсу лечения. Этот принцип был положен в основу стратегии DOTS краткосрочного курса контролируемого лечения, рекомендованной ВОЗ в 1991 году для национальных противотуберкулезных программ. Стратегия DOTS была

основана на результатах клинических исследований, проводимых Международным союзом борьбы с туберкулезом в течение 1970-х и начале 1980-х годов, в странах с низким уровнем доходов и высокой распространенностью туберкулеза [OhkadoA., 2006].

В последующем ВОЗ и сотрудничающими агентствами была разработана и стратегия борьбы, направленная на уменьшение распространения лекарственно устойчивого туберкулеза, известная под названием DOTS-Plus [Самойлова А.Г., 2006]. Пять ключевых элементов стратегии DOTS-Plus основаны на фундаментальных принципах организации противотуберкулезной помощи и включают в себя следующее: долгосрочную государственную поддержку; точную и своевременную диагностику с помощью культуральных исследований и определения лекарственной чувствительности при функционирующей системе обеспечения их качества; контролируемую химиотерапию с применением препаратов 2-горяда; бесперебойное снабжение качественными противотуберкулезными препаратами; стандартизированную систему учета и отчетности. Указанные элементы аналогичны 5 основным компонентам стратегии DOTS. Кроме того, гибкость компонентов программы DOTS-Plus позволяет адаптировать ее к условиям различных стран и территорий. Факторами, определяющими особенности применения программы в различных странах, являются степень и распределение лекарственной устойчивости; особенности инфраструктуры, диагностические возможности; критерии группировки когорты больных; модели лекарственной устойчивости; возможности обеспечения контролируемого лечения на протяжении длительного времени; наличие кадрового и финансового потенциала.

Химиотерапия (этиотропная противотуберкулезная терапия) – основной компонент лечения туберкулеза. Противотуберкулезная терапия обязательно должна быть комбинированной, то есть предусматривать одновременно в течение достаточно длительного времени применение нескольких противотуберкулезных препаратов [Филиппова О.П., 2015]. Химиотерапия туберкулеза состоит из двух этапов. Первый этап – интенсивная фаза лечения,

целью которой является уничтожение основной части бактериальной популяции. В интенсивную фазу лечения происходит устранение острых проявлений заболевания и прекращение бактериовыделения. Второй этап – фаза продолжения лечения, на этом этапе препараты воздействуют на сохранившиеся МБТ и предупреждают их размножение. Двухэтапное лечение способствует последовательной инволюции туберкулезного процесса, стойкому клиническому эффекту, и предупреждает реактивацию туберкулеза.

Основные принципы двухэтапной химиотерапии туберкулеза – раннее начало, оптимальная продолжительность и непрерывность, применение комбинации препаратов, комплексность, контроль лечения [Плетнев А.А., 2012; Кондаков С.Н., 2015].

Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов определяется многими факторами, среди которых главными являются массивность самой микобактериальной популяции; чувствительность или устойчивость находящихся в ней МБТ к применяемым химиопрепаратам; способность отдельных МБТ к быстрому размножению; создаваемая концентрация препарата в крови и степень проницаемости в зону поражения; взаимодействие с другими лекарственными средствами; способность препаратов влиять на внутриклеточно расположенные МБТ; свойство химиопрепаратов индуцировать лекарственную резистентность возбудителя, а также переносимость больными противотуберкулезных препаратов и их комбинаций [Власова Н.А., 2010; Самойлова А. Г. 2012; Романова Е.В., 2015].

В лечении больных МЛУ-ТБ применяются противотуберкулезные препараты 1-го ряда, противотуберкулезные препараты 2-го ряда, и препараты с противотуберкулезной активностью 3-го ряда. Противотуберкулезные препараты 1-го ряда (этамбутол, пипразинамид) рекомендовано применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты второго ряда. Противотуберкулезные препараты 2-го ряда (резервные): канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин,

теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин. Препараты 3-го ряда с противотуберкулезной активностью: линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем. [Вишневский Б.И., 2014; Яблонский П.К., 2016].

В руководстве ВОЗ 2016 г. по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза предложена новая классификация противотуберкулезных препаратов с учетом их эффективности [ВОЗ, 2016]:

Группа А: фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин;

Группа В: инъекционные препараты второй линии – амикацин, капреомицин канамицин;

Группа С: другие основные препараты второй линии – этионамид/протионамид, циклосерин/теризидон, линезолид, клофазимин;

Группа D: вспомогательные препараты (не являются частью основной схемы лечения МЛУ-ТБ):

-D1 пиразинамид, этамбутол, изониазид в высоких дозах;

-D2 бедаквилин, деламамид;

-D3 парааминосалициловая кислота, имипенем-циластатин, меропенем, эртапенем, амоксициллин клавуланат (карбапенемы и клавуланаты предназначены для совместного применения; клавуланат доступен только в сочетании с амоксициллином).

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя от 2015 года, до начала лечения тесты лекарственной чувствительности должны проводиться ускоренными молекулярно-генетическими методами диагностики, как минимум на чувствительность к рифампицину. Кроме того, по решению ВК (врачебной комиссии) IV режим может быть назначен до получения результата теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) больным туберкулезом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском МЛУ-МБТ заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ; больным туберкулезом, ранее получавшим 2 и

более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза; больным с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у них был зарегистрирован МЛУ-ТБ; при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ [Васильева И. А. 2014, 2015]. В интенсивной фазе режим лечения должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с обязательным применением аминогликозида или полипептида и фторхинолона. По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими методами или методами посева, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам 1-го и 2-го ряда, проводится коррекция схемы лечения. В фазе продолжения отменяется аминогликозид, а все остальные препараты пациенты продолжают принимать до завершения лечения. Длительность интенсивной фазы должна составлять 6 месяцев и более, до получения шести последовательных отрицательных результатов посева. Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ-ТБ – 18 – 24 месяца [Скрягина Е. М., 2010; Винокурова М.К., 2019].

12 мая 2016 года Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала новое руководство по диагностике и лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Рекомендованная длительность курса химиотерапии – 9-12 месяцев (вместо 18-24 месяцев), при этом ожидается, что лечение станет не только дешевле (менее 1000 долларов на человека), но и обеспечит более высокую эффективность и снижение смертности, поскольку такой режим лечения проще соблюдать, а риск потери контактов с пациентом для последующего наблюдения ниже. Сокращенный режим рекомендован для пациентов, у которых диагностирован МЛУ-ТБ, а также для пациентов, которые ранее не получали противотуберкулезные препараты второй линии. Данный режим включает как минимум пять эффективных лекарственных средств в течение интенсивной фазы, включая пиразинамид и четыре препарата второго ряда – один препарат из группы А, один из группы В, и, по крайней

мере, два из группы С. Если схема лечения из пяти противотуберкулезных препаратов не может быть составлена из-за лекарственной устойчивости, то могут быть добавлены препараты группы D2 и D3 [Васильева И.А., 2015; ВОЗ, 2017; Guglielmetti L., 2017].

В настоящее время в мире лечение больных с ШЛУ-ТБ проводится крайне ограниченно, так как требует назначения дорогостоящих противотуберкулезных препаратов 3-го ряда, к которым не разработаны стандартные тесты определения лекарственной чувствительности микобактерий и отсутствуют достоверные результаты применения *in vivo* [Mirza I.A., 2015]. В опубликованных данных руководства ВОЗ от 2015 года отмечается, что при полирезистентности (лекарственно-устойчивый туберкулез, помимо МЛУ-ТБ) индивидуально планируемое лечение часто назначалось группой специалистов при их периодических совещаниях. В состав подобных коллективов входили специалисты, имеющие опыт лечения больных с лекарственно устойчивым туберкулезом. В Российской Федерации, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых от 2013 года, режим химиотерапии ШЛУ-ТБ должен состоять как минимум из 6 наиболее эффективных препаратов. Режим химиотерапии ШЛУ-ТБ обязательно включал моксифлоксацин и пипразинамид. Лечение ШЛУ-ТБ носило индивидуальный характер. По решению врачебной комиссии после получения информированного добровольного согласия пациентам с ШЛУ-ТБ назначалось следующее индивидуальное лечение: все препараты 1-го ряда, к которым может быть сохранена чувствительность (пипразинамид и/или этамбутол и/или стрептомицин), капреомицин (при устойчивости к стрептомицину, канамицину, амикацину), левофлоксацин или фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин), препараты резервного ряда, к которым может быть сохранена чувствительность (протионамид/этионамид, циклосерин/теризидон или ПАСК), тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон), бедаквилин и другие противотуберкулезные средства, имеющие разрешение для лечения МЛУ-ТБ,

изониазид в высоких дозах, внутривенно, определенным группам больных. Если спектр лекарственной устойчивости не позволял назначить 4-5 препаратов, к лечению могли быть добавлены лекарственные средства: линезолид, кларитромицин, имипенем с циластатином, амоксициллин с клавулановой кислотой. Длительность интенсивной фазы при ШЛУ-ТБ составляла не менее 8 месяцев до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах. В фазу продолжения было рекомендовано применять минимум 4 противотуберкулезных препарата, к которым сохранена чувствительность. Общая длительность лечения больных ШЛУ-ТБ должна была составлять не менее 24 месяцев. Препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации как противотуберкулезные, должны были быть включены в режим химиотерапии по решению врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения по жизненным показаниям на весь период лечения [Яблонский П.К., 2013; ВОЗ, 2014].

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения пациентов ШЛУ-ТБ. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается врачебной комиссией с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала химиотерапии и в период химиотерапии [Плетнев А.А., 2012; Отс О. Н., 2013]. Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения: при активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее двух месяцев (в случае туберкулемы – не менее 1 месяца); режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода; в послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется врачебной комиссией, но не менее 6 месяцев; длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 12 месяцев вне зависимости от длительности дооперационного периода; общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом

химиотерапии; режимы химиотерапии пациентов с ШЛУ-ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляют в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и/или методом посева на жидких/плотных средах [Барабанов А.А., 2012].

По данным ВОЗ, показатель успешного лечения ШЛУ ТБ в 2015 году не превысил 26% [ВОЗ,2016].

Стратегия лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ пока еще окончательно не разработана, и многие пациенты умирают от заболевания, вызванного возбудителем с таким спектром ЛУ [KempkerRR., 2015; www.endTB.org; <http://apps.who.int>].

В научной литературе публикуется недостаточное количество исследований об отдаленных результатах лечения больных, которые прервали курс химиотерапии, о связи длительности сроков лечения с результатом химиотерапии больных МЛУ-ТБ и формированием у пациентов туберкулеза с ШЛУ-МБТ. В России эффективность лечения больных МЛУ-ТБ остается на низком уровне [Васильева И.А., 2013]. Курс противотуберкулезной химиотерапии может быть признан эффективным только у 57,4% впервые выявленных больных, среди впервые выявленных больных не излечиваются 30–40%, а среди пациентов, которые ранее получали лечение по МЛУ-ТБ, около 70% [<http://www.who.int>].

1.3. Лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов

Новые препараты с противотуберкулезной активностью не появлялись в распоряжении фтизиатров в течение нескольких десятилетий, а лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий является актуальной проблемой современной фтизиатрии и здравоохранения в целом.

[Borisov S.E., 2017]. Предложенная ВОЗ классификация отражает приоритетность включения препаратов в схему химиотерапии. Однако в РФ только в отдельных регионах в настоящее время для лечения туберкулеза используются имипенем + циластатин, меропенем из-за недоказанной эффективности, а также гатифлоксацин, клофазимин, деламанид, тиоцетазон, которые не зарегистрированы в стране [Васильева А.И., 2017].

В Федеральных клинических рекомендациях Российского общества фтизиатров от 2015 г., для лечения больных ШЛУ-ТБ рекомендуется назначать V режим химиотерапии [Васильева А.И., 2014]. В интенсивной фазе V режим состоит минимум из шести препаратов: левофлоксацин 1,0 или моксифлоксацин; циклосерин или теризидон; бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (при невозможности составить адекватный режим химиотерапии как минимум из пяти препаратов с сохраненной чувствительностью по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии, или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения); линезолид; капреомицин при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя к нему; пиразинамид назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя; этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя; протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя; аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов; тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат назначается, если не сформирован режим из шести вышеуказанных препаратов меропенем/имипенем+циластатин совместно амоксициллин клавулановой кислотой (из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 часов) назначаются, если не сформирован режим из шести

вышеуказанных препаратов. В фазу продолжения применяют 4-5 противотуберкулезных препаратов с обязательным включением моксифлоксацина или левофлоксацина 1,0, линезолида и других препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Длительность интенсивной фазы при ШЛУ ТБ – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах. Общая длительность лечения пациентов ШЛУ ТБ не менее 24 месяцев.

Эксперты проекта «EndTB» в «Клиническом и программном руководстве по лечению туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов» предложили схемы лечения туберкулеза с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Рекомендации были составлены с учетом промежуточных руководств ВОЗ по применению бедаквилина от 2013 г. и 2017 г., деламанида от 2014 г., рекомендациями ВОЗ по лечению лекарственно устойчивого туберкулеза от 2016 г. [Борисов, С.Е., 2014; Pontali E., 2017; www.endTB.org.].

Проведенное многоцентровое исследование с одновременным использованием бедаквилина и деламанида в комбинации с другими новыми видами препаратов для лечения пяти больных с ШЛУ-ТБ (два пациента из Архангельской области Российской Федерации, два пациента из Индии и один из Нидерландов) показало, что использование этой терапии эффективно и безопасно [Наумов А.Г., 2018].

Опыт применения бедаквилина в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя в Саратовской области показал, что режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя с включением препарата результативны по критериям прекращения бактериовыделения даже при предшествующей неэффективной терапии. Нежелательные явления составили 12,2% и относятся к разряду устраненных [Морозова Т.И., 2018].

В исследовании, проведенном в Аргентине, 17 больных ШЛУ-ТБ получали лечение линезолидом, моксифлоксацином и противотуберкулезными

препаратами второго ряда в течение 12 месяцев, что привело к излечению 61% больных [AbbateE., 2011].

Многоцентровое исследование, выполненное в 25 центрах 15 стран, было направлено на оценку безопасности и эффективности схем, содержащих бедаквилин, при лечении больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ. Проанализировано лечение 428 случаев МЛУ-ТБ, подтвержденных культуральным исследованием (45,6% ШЛУ-ТБ). Показатель успешного лечения составил 71,3%, умерло от туберкулеза 13,4% больных.

Исследователи в Томской области показали, что при комплексном продолжительном лечении, включающем комбинации препаратов 1-го ряда с фторхинолоном, инъекционным препаратом и другими антибиотиками (клоfazимин, кларитромицин, амоксициллин/клавуланат, рифабутин), хирургическое вмешательство и меры социального характера (дополнительное питание, психологическая и финансовая поддержка), удалось вылечить более две трети больных с ШЛУ-ТБ [<http://www.pih.ru>; <http://geum.ru/next/refrt>].

На базе отделения терапии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии и противотуберкулезного диспансера г. Ханты-Мансийска проводится исследование по изучению одновременного использования бедаквилина и перхлорона в схеме химиотерапии для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя (препарат тиюреидоиминометилпиридиния перхлората – перхлорон - в 2015 г. был включен в Федеральные клинические рекомендации [Яблонский П. К., 2015; Павлова М.В., 2017]). Данные клинического исследования продемонстрировали успешное завершение интенсивной фазы лечения за 6 месяцев – прекращение бактериовыделения культуральным методом. При этом у пациентов имели место неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), субклинический гипотиреоз, которые медикаментозно были купированы.

В ряде стран для лечения у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ назначаются схемы химиотерапии, включающие линезолид, а в Российской Федерации это

закреплено законодательно приказом МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 года [Приказ № 951 от 29.12.2014; Abbate E., 2011; Zhang X., 2015].

В публикации сотрудников ЦНИИТ РАМН показана эффективность комплексного лечения 44 больных туберкулезом легких с ШЛУ-возбудителя с применением линезолида, амоксиклава, кларитромицина и препаратов 1-го и 2-го ряда в комплексной химиотерапии. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральным методом, было отмечено у 77,3% через 12 месяцев терапии [Васильева И.А., 2011].

Клиническое наблюдение в Республике Казахстан демонстрирует, что добавление в схему противотуберкулезной терапии линезолида способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных ШЛУ туберкулезом.

В исследовании, проведенном в Республике Беларусь, установлено, что бедаквилин и деламанид эффективны в сочетании с оптимизированными фоновыми схемами лечения, состоящими, в том числе, из перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств, и вызывают незначительное количество побочных явлений [Исаева А.Г., 2017].

В результате когортного анализа результатов лечения 49 больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» г.Минска установлено, что индивидуализированная химиотерапия, основанная на результатах определения чувствительности к ПТП основного и резервного ряда, позволяет добиться излечения пациентов с ШЛУ-ТБ в 47% случаев. Факторами риска неблагоприятного исхода лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ являются: злоупотребление алкоголем; ВИЧ-инфекция; индекс массы тела <18; тяжелое состояние больного; двухсторонний кавернозный процесс; предшествующее лечение препаратами 2-го ряда [Гуревич Л.Г., 2018].

Лечение больных с ШЛУ-ТБ в Российской Федерации и многих других странах проводится ограниченно, так как требует назначения новых дорогостоящих противотуберкулезных препаратов, к которым не разработаны стандартные тесты определения лекарственной чувствительности микобактерии и не имеется достоверных результатов комбинированного применения *in vivo* [Лепшина С.М., 2014].

На фоне проводимой специфической полихимиотерапии могут развиваться нежелательные явления различной степени выраженности. По определению ВОЗ, к таким реакциям относятся любые вредные или нежелательные для организма реакции на лекарственные средства, которые возникают при использовании данных препаратов для лечения, диагностики и профилактики заболевания. В общей популяции побочные явления наблюдаются от 4,0% до 29,0 % у больных, получающих различные лекарственные средства [Лепшина С.М., 2014; Баласанянц Г.С., 2015; Контря А., 2016; Машпулатова Ф.К., 2016]. При лечении таких больных необходимо применять комплекс мероприятий, обеспечивающих благоприятный фон для проведения химиотерапии туберкулеза [Ваниев Э.В., 2016].

Новые препараты (бедаквилин и деламамид) и перепрофилированные препараты (имипенем-циластатин, линезолид, клофазимин), согласно классификации ВОЗ от 2016 года, относятся к группе V – «противотуберкулезные препараты с ограниченными сведениями об эффективности и/или безопасности длительного применения при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью» [ВОЗ, 2018; www.endTB.org].

Исследование в трех французских госпиталях, где в схему лечения 45 пациентов (53% - больные с ШЛУ-ТБ и 38% больных с пре-ШЛУ-ТБ) был добавлен бедаквилин, показала эффективность курса лечения у большей части пациентов. Только в 6,7% случаях химиотерапия была прервана из-за удлинения QT-интервала [<http://drtb-stat.org>].

Описан опыт лечения деламамидом в педиатрической практике, когда 16 детям назначался деламамид. Все пациенты показали хорошую переносимость

препарата без каких-либо побочных эффектов, за исключением одного пациента из Индии. По данным промежуточной оценки результатов лечения успех составил 81,2% [AoliniM., 2016].

Предварительные результаты лечения 33 пациентов ШЛУ-ТБ с использованием бедаквилина в ЮАР показали, что в 76% достигнута конверсия посева мокроты, а также уменьшение смертности в сравнении с остальными когортами. В тоже время удлинение интервала QTcF наблюдалось у 3 пациентов из 33, основные неблагоприятные побочные реакции возникали на прием циклосерина [NdjekaN., 2015].

Литературные данные о распространенности и результатах лечения ШЛУ-ТБ и побочных реакциях лекарственных средств в исследованиях разных стран весьма малочисленны, противоречивы и неоднозначны.

Опыт применения новых лекарственных препаратов (бедаквилин(Bdq), деламанид (Dlm), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz), имипенем в комбинации с амоксиклавом (Imp/Cln) для лечения ШЛУ-ТБ ограничен из-за высокой стоимости лекарственных средств и отсутствием регистрации деламанида и клофаземина в Российской Федерации. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации ВОЗ для лечения данной категории больных, следовательно, разработка наиболее эффективных и безопасных режимов химиотерапии ШЛУ-ТБ является актуальной задачей фтизиатрии [Морозов Т.Е., 2014].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Исследования распространенности, смертности и причин формирования туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза

В описательное исследование динамических изменений всех случаев заболевания туберкулезом, вызванных МБТ с ШЛУ, были включены все больные, зарегистрированные в Архангельской области. Информация была получена из первичной медицинской документации и регистрационных и отчетных форм: «Медицинская карта «Лечение больного туберкулезом» (форма № 01-ТБ/у), «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (форма №081/у), «Регистрационный журнал МЛУ-ТБ», «Медицинская карта «Лечение больного МЛУ-туберкулезом», компьютерная программа «Мониторинг туберкулеза» INIT-ТВ, созданная на базе кафедры фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северного государственного медицинского университета», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера» (ГБУЗ АО «АКПТД») и федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова».

Мониторинг распространенности лекарственной устойчивости МБТ был организован в соответствии с рекомендациями ВОЗ. С 1 января 2000 года на территории Архангельской области мониторинг туберкулеза осуществлялся с учетом имеющихся возможностей бактериологического и рентгенологического обследования больных по рекомендациям, предложенным ВОЗ для использования в разных странах мира. В настоящее время в Архангельской

области мониторинг осуществляется на основании руководства ВОЗ от 2013 года и на основании приказов Министерства Российской Федерации.

В Архангельской области регистрация МЛУ-ТБ осуществляется на основании тестов лекарственной чувствительности, которые централизованно выполнялись в бактериологической лаборатории АКПТД с 2004 года. У всех больных исследование чувствительности МБТ осуществлялось методом посева мокроты на среду Левенштейна-Йенсена. С 2005 года начато использование автоматизированной системы BacTALERT с ростом МБТ и ТЛЧ на жидкой среде. С 2009 года всех впервые выявленных больных туберкулезом, а также больных с рецидивом заболевания с положительным результатом микроскопии мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии, обследуют с помощью метода Geno Type MTB DR plus и MTB sl (Hain, LifescienceGmbH, Германия). Также в ГБУЗ АО «АКПТД» для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, наряду с Geno Type MTB DR plus, всем пациентам проводят обследования с использованием метода Bactec MGIT [Елисеев П.И., 2013, 2014, 2017; Антушева Е.В., 2015]. При получении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину, а также возможном сочетании лекарственной устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам, пациент представлялся на центральную врачебную комиссию для регистрации случая МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Регистрация туберкулеза с ШЛУ-МБТ началась в ГБУЗ АО «АКПТД» с ноября 2006 г. Все случаи ШЛУ-ТБ фиксируются в журнале «регистрации ШЛУ-ТБ».

Регистрация пациентов проводилась согласно «стандартной» международной классификации, базирующейся на следующих критериях:

- локализация очага туберкулезного поражения;
- данные о ранее проведенном курсе противотуберкулезного лечения;
- результаты бактериологического обследования больных.

В дополнение к рекомендованной ВОЗ классификации больных туберкулезом, основанной на бактериоскопическом обследовании пациентов, в Архангельской области регистрация больных всех групп проводилась с учетом

данных микроскопического и культурального исследований диагностического материала на туберкулез. С учетом метода определения бактериовыделения в каждой группе больных были выделены подгруппы:

- больные с положительным результатом бактериоскопического исследования патологического материала на кислотоустойчивые микобактерии и отрицательным результатом культурального исследования/непроведенным культуральным исследованием;
- больные с положительными результатами бактериоскопического и культурального исследований;
- больные с отрицательным результатом бактериоскопического исследования патологического материала на кислотоустойчивые микобактерии и положительным результатом культурального исследования;
- больные с отрицательными результатами бактериоскопического и культурального исследований патологического материала / непроверенными исследованиями.

Согласно международной терминологии, определение «легочный туберкулез» использовалось в тех случаях, когда в патологический процесс была вовлечена паренхима легких, а также при сочетанном туберкулезном поражении легких и других органов.

Изолированное туберкулезное поражение других органов дыхания (внутригрудных лимфатических узлов, плевры) и экстраторакальный туберкулез были классифицированы как «внелегочный туберкулез».

Используемые в Архангельской области отчетные формы позволяют получить информацию о количестве пациентов с первичным и вторичным туберкулезом с ШЛУМБТ.

На основании данных о предыдущем противотуберкулезном лечении была определена группа или категория больного:

- ШЛУ-туберкулез у больных группы «новый случай»,
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «рецидив»

- ШЛУ-туберкулез у больных группы «прерванного лечения»
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «неэффективный курс химиотерапии»
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «новый случай МЛУ туберкулеза»
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «рецидив МЛУ туберкулеза»
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «прерванное лечение МЛУ туберкулеза»
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «неэффективный курс химиотерапии МЛУ-туберкулеза» [Никишова Е.И., 2014].

Регистрация причин смертности от ШЛУ-ТБ осуществлялась на основании «Карт умерших от туберкулеза», разработанных в ГБУЗ АО «АКПТД».

Для изучения причин формирования ШЛУ-ТБ было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены все пациенты, начавшие лечение МЛУ-ТБ органов дыхания и внелегочного туберкулеза (туберкулезный плеврит и туберкулез почек) в гражданском секторе Архангельской области с 01.01.2005 года по 31.12.2011 года. Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ с учетом результатов теста лекарственной чувствительности МБТ. Схема ежедневного приема противотуберкулезных препаратов включала: пиразинамид и этамбутол, а также инъекционные препараты – канамицин или капреомицин; препарат группы фторхинолонов–офлоксацин/левофлоксацин/моксифлоксацин; бактериостатические препараты – протионамид, циклосерин, ПАСК. Дополнительно назначались препараты 3-горяда: амоксициллин/клавулановая кислота и/или кларитромицин при определении устойчивости к инъекционному препарату и фторхинолону. Все пациенты начинали лечение в стационарном отделении для больных с МЛУ-ТБ. При получении двух отрицательных результатов исследования мокроты на МБТ методом микроскопии при

ежемесячном исследовании больные переводились на амбулаторное лечение по месту жительства под контролем медицинского персонала.

Оценка результатов лечения проводилась на основании бактериологических и клинико-рентгенологических методов обследования пациентов. Эффективный курс химиотерапии регистрировался у больных, получивших 720 доз препаратов, предусмотренных режимом химиотерапии. К концу курса регистрировалось, по крайней мере, пять отрицательных результатов посева мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 месяцев лечения.

Неэффективный курс химиотерапии регистрировался в тех случаях, когда возобновлялось бактериовыделение не менее двух из пяти методом микроскопии мазка мокроты и посевом в течение последних 12 месяцев лечения МЛУ-ТБ. Лечение также признавалось неэффективным при его досрочном прекращении: по клиническим показаниям, из-за плохой переносимости или по причине развития неустраняемых побочных эффектов.

Прерванный курс химиотерапии регистрировался у больных, прервавших лечение по любым причинам в течение двух последовательных месяцев и более.

Регистрация клинического излечения у больных МЛУ-ТБ, прервавших лечение, осуществлялась при отсутствии бактериовыделения методом микроскопии мазка мокроты и посевом, а также при стабильной и положительной рентгенологической динамике при ежеквартальном обследовании в течение более двухлетнего периода наблюдения.

Для исследования риска формирования ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-ТБ, получивших полный курс химиотерапии и прервавших лечение, были отобраны пациенты из групп «новый МЛУ-ТБ» и «МЛУ-ТБ у больного с рецидивом болезни». В 2005 г. начали лечение 176 больных указанных регистрационных групп, в 2006 г. – 123, в 2007 г. – 168, в 2008 г. – 151, в 2009 г. – 164, в 2010 г. – 168, в 2011 г. – 155. Из 1179 пациентов закончили лечение 565 человек и 251 из них прервали лечение. Все пациенты находились под

наблюдением фтизиатра: выполнялось ежемесячное бактериологическое и ежеквартальное рентгенологическое обследование до 24 месяцев с момента начала терапии, а затем ежеквартальное бактериологическое и рентгенологическое обследование в течение двух лет. Оценка отдаленных результатов лечения проведена через 3 – 8 лет после регистрации прерванного лечения.

В зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов, пациенты, прервавшие курс химиотерапии, были разделены на 4 группы:

- первую группу составили 90 пациентов, принявшие менее 100 доз;
- вторую группу – 77 пациента, принявшие от 100 до 200 доз;
- третью группу – 39 пациентов, принявшие от 200 до 300 доз;
- четвертую группу – 45 пациентов, принявшие более 300, но менее 720 доз ПТП. Среднее количество принятых доз в четвертой группе больных составило 380 ($\bar{x}=372$).

2.2. Исследование результатов лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивой микобактерией туберкулеза с включением в схему лечения амоксиклава и кларитромицина

В исследование были включены все случаи туберкулеза с ШЛУ-МБТ, зарегистрированные в гражданском обществе Архангельской области с февраля 2006 года по декабрь 2017 года.

Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ с учетом результатов теста лекарственной чувствительности МБТ.

Режим химиотерапии МЛУ-туберкулеза назначался решением ВК ГБУЗ АО «АКПТД». На фазе интенсивного лечения пациенты получали противотуберкулезные препараты 1-го ряда (пиразинамид, этамбутол),

препараты 2-го ряда (канамицин или капреомицин), препарат группы фторхинолонов, протионамид, циклосерин, натрия парааминосалициловая кислота (ПАСК). При получении шести отрицательных посевов мокроты на МБТ и благоприятной клинико-рентгенологической динамике пациенты переводились на фазу поддерживающей терапии, и в течение 18 месяцев принимали пиразинамид, этамбутол, препарат группы фторхинолонов, а также протионамид, циклосерин, ПАСК. В случае выявления устойчивости к офлоксацину в схему лечения включался моксифлоксацин, при устойчивости одновременно к канамицину и капреомицину использовался капреомицин.

При выявлении резистентности к одному или всем инъекционным препаратам 2-го ряда или препаратам группы фторхинолонов в режим химиотерапии входил амоксициллин/клавулановая кислота и кларитромицин.

Лечение всех больных туберкулезом на стационарном и амбулаторном этапе проводилось ежедневно под непосредственным контролем медицинского персонала, то есть каждый противотуберкулезный препарат принимался пациентом только в присутствии медицинского работника.

Для проведения мониторинга эффективности лечения были введены новые международные определения результатов химиотерапии, модифицированные и дополненные с учетом используемых на территории области бактериологических и рентгенологических методов обследования пациентов.

Определения результатов лечения больных туберкулезом были утверждены приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 года № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»: «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты», «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом», «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически», «Умер от туберкулеза», «Умер не от туберкулеза», «Прерванное лечение», «Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты». «Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически». Такой же результат лечения мы фиксировали у

больных, у которых курс химиотерапии прекращен в связи с неустраняемыми, угрожающими жизни больного нежелательными эффектами на новые противотуберкулезные или перепрофилированные препараты, «Выбыл» [Никишова Е.И., 2014].

Для изучения эффективности лечения больных с ШЛУ-ТБ было выполнено ретроспективное когортное исследование. С 2006 по 2017 год в гражданском секторе Архангельской области зарегистрированы 175 больных ШЛУ-ТБ. Критериями исключения из исследования являлись: проведение курса химиотерапии в других территориях, а также в учреждениях пенитенциарной системы, внелегочный туберкулез, пациенты младше 18 лет.

Таким образом, в исследование были включены только больные с легочным туберкулезом с бактериовыделением и подтвержденным ТЛЧ диагноза ШЛУ-ТБ – 145 пациентов. Для оценки результатов лечения ШЛУ-ТБ все больные были разделены на 2 группы:

- первая группа (65 пациентов) состояла из больных, которые отказались от продолжения лечения (16 больных); больных, которым решением врачебной комиссии ГБУЗ АО «АКПТД» зарегистрированы результаты «прерванное лечение» (21 больной) и «неэффективное лечение» (28 больных) и была назначена симптоматическая терапия.
- вторая группа (80 пациентов) получали стандартную схему лечения ШЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда, а также препараты 3-го ряда – амоксилав и кларитромицин, которые можно было приобрести в соответствии с финансированием противотуберкулезного диспансера;

Все больные с ШЛУ-ТБ находились на лечении или изоляции в специализированном стационарном отделении в ГБУЗ АО «АКПТД». При получении двух отрицательных результатов исследования мокроты на МБТ методом микроскопии больные переводились на амбулаторное лечение или наблюдение по месту жительства. При возобновлении бактериовыделения, определяемого бактериоскопическим методом, больные вновь

госпитализировались в специализированный стационар, в некоторых случаях, при отказе больных от изоляции, по решению суда.

Оценка результатов лечения проведена через 24 месяца химиотерапии.

2.3. Исследование результатов лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивой микобактерией туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов

С февраля 2014 года по декабрь 2017 года из 58 больных ШЛУ-ТБ начато лечение 21 пациента с ШЛУ-ТБ новыми противотуберкулезными препаратами – бедаквилин, деламанид, линезолид, имипенем, амоксиклав. У всех больных была определена лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда методом Geno Type MTB DRsl с 2010 года. Для регистрации ШЛУ-ТБ и назначения режима химиотерапии больные были представлены на врачебной комиссии ГБУЗ АО «АКПТД». Оценка результатов лечения проводилась с учетом бактериологического и клинико-рентгенологического обследования.

Критериями для назначения больным ШЛУ-ТБ новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов было согласие пациента получать лечение и финансовая возможность учреждения приобрести лекарства. Всем пациентам схема лечения подбиралась в соответствии с тестом лекарственной чувствительности, по жизненным показаниям и возможностью покупки лекарственных средств на весь период лечения.

Схема химиотерапии у 16 больных из 21 состояла из 4 новых противотуберкулезных препаратов и препаратов 2-го ряда предполагаемой сохраненной лекарственной чувствительностью. Для 5 пациентов отсутствовала финансовая возможность обеспечить полный набор новых лекарственных препаратов (не менее 3 новых лекарственных средств) для лечения ШЛУ-ТБ. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров по

лечению МЛУ-ТБ, в схему лечения по IV категории двум пациентам были добавлены два препарата – бедаквилин, линезолид и бедаквилин, клофаземин, и трем пациентам без бактериовыделения – один бедаквилин (табл.1). Дозировка лекарственных средств подбиралась соответственно возрасту и весу пациента, согласно аннотации к препаратам.

Таблица 1 - Схема лечения больных ШЛУ туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов

Схема лечения новыми препаратами	N=21
Схема лечения с Dlm	
DlmLzdImpAmx/clv	3
DlmBdqCfzAmx/clv	1
DlmBdqLzdCfz	1
Схема лечения с Bdq	
BdqLzd Imp Amx/clv	10
BdqImpAmxCmMfxCsPtoZ	
BdqLzdCmCzPto Z	1
BdqCfzKmLfxCsPto Z	1
BdqCmPtoPas	3

Лечение больных ШЛУ-ТБ с применением новых лекарственных средств одобрено этическим комитетом Северного Государственного Медицинского Университета. Все пациенты перед лечением подписывали информационное добровольное согласие.

У пациентов, которые получали новые противотуберкулезные и перепрофилированные препараты, проведен мониторинг неблагоприятных побочных реакций (клинических проявлений и лабораторных данных), в том числе с оценкой степени токсичности нежелательных явлений методом обработки и анализа статистических данных.

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS20,0 и Epi Info, версия 3.4.1. При анализе порядковых и номинальных данных в двух независимых наблюдениях оценен относительный риск (RR), 95% доверительный интервал

(95 % CI). Для оценки статистически достоверной разницы пропорций в двух и более группах был использован тест χ^2 (chi-square test). Для проверки статистической достоверности динамических изменений показателей, имеющих линейное увеличение или уменьшение, был использован тест χ^2 для линейной тенденции (chi-square test for linear trend). Результаты тестов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3.

Эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью

В настоящее время перед системой здравоохранения Российской Федерации и, в частности, перед системой организации противотуберкулезной помощи населению стоит ряд актуальных задач. Указом Президента РФ от 07.05.2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» была установлена цель обеспечения снижения смертности от туберкулеза к 2018 году до 11,8 случая на 100 000 населения. Во исполнение этой цели Постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» определены следующие целевые показатели программы: снижение смертности от туберкулеза к 2015 г. – до 11,9; к 2018 г. – до 11,8; к 2020 г. – до 11,2 случая на 100 000 населения; снижение заболеваемости туберкулезом к 2015 г. – до 65,4; к 2018 г. – до 64,8; к 2020 г. – до 61,6 случая на 100 000 населения [Ваниев Э.В., 2016].

В Архангельской области с 2001 года наблюдается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. В 2017 году среди постоянного населения показатель заболеваемости составил 22,4 на 100 000 населения, показатель смертности от туберкулеза – 2,3 на 100 000 населения. Однако показатели лекарственной устойчивости МБТ, в том числе МЛУ, значительно превышают среднее значение по стране, что создает угрозу дальнейшему улучшению эпидемиологической ситуации.

С ноября 2006 года в Архангельской области началась регистрация пациентов с ШЛУ-туберкулезом. В дополнение к функционирующей в РФ системе регистрации и отчетности была создана модифицированная система мониторинга больных с ШЛУ-ТБ, обеспечивающая проведение более детального анализа зарегистрированных случаев туберкулеза.

Нами был проведен анализ случаев регистрации заболевания туберкулеза с ШЛУ-МБТ в период с ноября 2006 года по декабрь 2017 года.

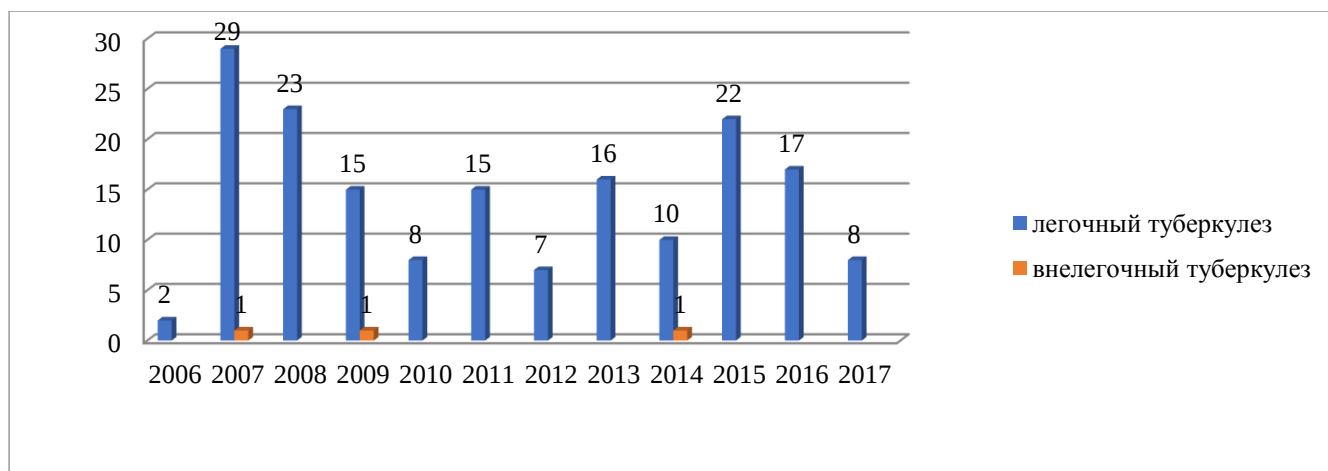


Рисунок 1 - Регистрация случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ в гражданском обществе Архангельской области в 2006–2017 гг. (абс. числа)

Кумулятивно на конец 2017 года в гражданском обществе Архангельской области зарегистрировано 175 случаев туберкулеза с ШЛУМБТ (рис. 1). Наибольшее количество пациентов с ШЛУ-ТБ было зарегистрировано в 2007 г. – 30 человек, в 2008 г. – 23 человека. В 2009 – 2017 гг. данная форма туберкулеза была зарегистрирована у 8-18 пациентов, тенденции к снижению ШЛУ-ТБ не отмечается. В течение всего периода наблюдения преобладали пациенты с поражением легких (98,8%).

Основную часть пациентов (75,0%) составляли мужчины трудоспособного возраста (рис. 2,3). Медиана возраста в 2006г. равнялась 40,5 лет, в 2007 г. – 37,7, в 2008г. – 40,1, в 2009г. – 41,3, в 2010 г. – 43,1, в 2011 г. – 40,9, в 2012г. – 44,4, в 2013г. – 42,3, в 2014г. – 46,7, в 2015 г. – 46,8, в 2016 г. – 38,1, в 2017г. – 40,7.

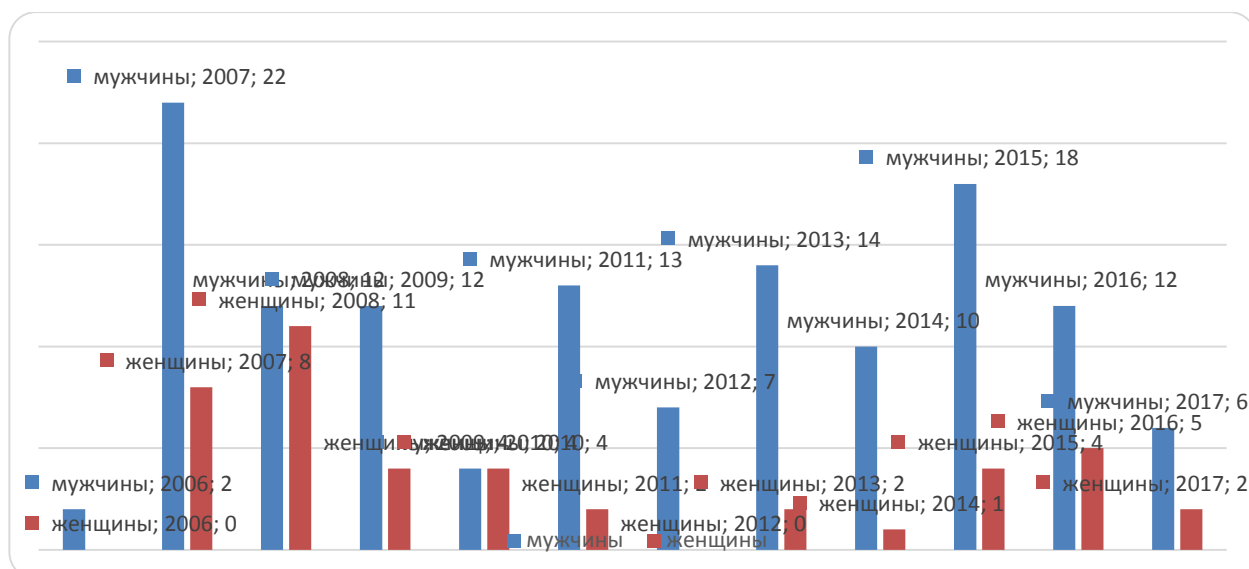


Рисунок 2 - Распределение пациентов с ШЛУ-ТБ по полу, зарегистрированных в гражданском обществе Архангельской области (абс. числа)

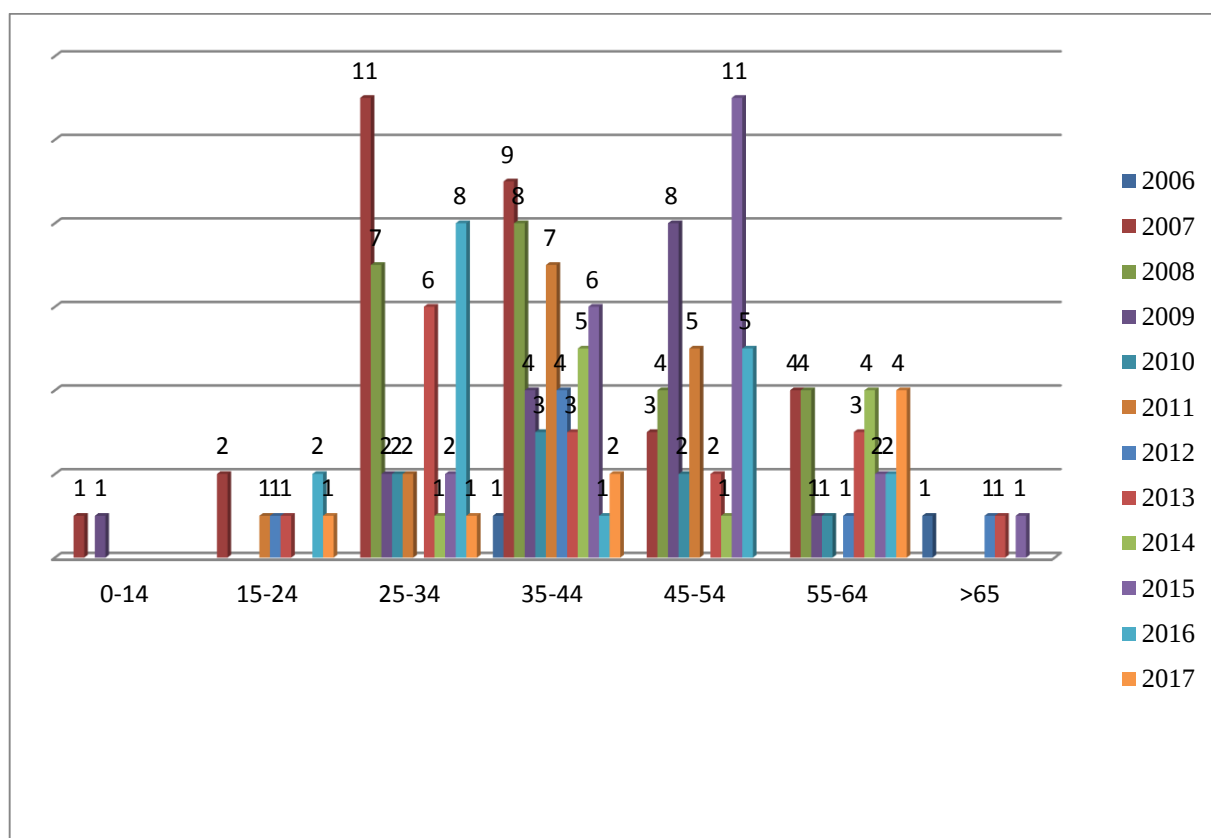


Рисунок 3 - Возрастной состав пациентов с ШЛУ-МБТ, зарегистрированных в гражданском обществе Архангельской области (абс. числа)

Одна треть больных с ШЛУ-туберкулезом проживали в городе Архангельске (32%) (табл.2).

Таблица 2 - Место проживания больных ШЛУ-туберкулезом, зарегистрированных
в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017г. (абс. числа и проценты)

Место жительства пациента	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	n=2	n=30	n=23	n=16	n=8	n=15	n=7	n=16	n=11	n=22	n=17	n=8
Архангельск	1 (50%)	7 (23,3%)	14 (61,1%)	4 (25%)	2 (25%)	4 (26,7%)	4 (57,1%)	1 (6,3%)	2 (18,2%)	7 (31,8%)	5 (29,4%)	5 (62,5%)
БОМЖ	–	2 (6,8%)	–	1 (6,3%)	2 (25%)	2 (13,3%)	–	2 (12,5%)	1 (9,1%)	–	–	–
Вельский район	–	2 (6,8%)	–	1 (6,3%)	–	2 (13,3%)	1 (14,3%)	–	–	1 (4,5%)	2 (11,8%)	–
Виноградовский район	–	1 (3,3%)	–	2 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (6,7%)	–	–	–	1 (4,5,%)		1 (12,5%)
Верхнетоемский район	–	–	–	–	1 (12,5%)	–	–	–	–	–	–	–
Коношский район	–	1 (3,3%)	–	1 (6,3%)	–	–	–	2 (12,5%)	–	1 (4,5,%)	–	–
Коряжма	–	–	1 (4,3%)	–	–	–	–	–	–		–	–
Котласский район	–	7 (23,3%)	–	–	–	–	1 (14,3%)	2 (12,5%)	–	4 (18,3%)	3 (17,6%)	–
Каргопольский район	–	–	–	–	–	1 (6,7%)	1 (14,3%)	2 (12,5%)	1 (9,1%)	1 (4,5,%)	–	–
Ленский район	–	1 (3,3%)	–	–	–	–	–	1 (6,3%)	1 (9,1%)	–	–	–
Лешуконский район	–	1 (3,3%)	1 (4,3%)	1 (6,2%)	–	–	–	–	–	1 (4,6%)	2 (11,8%)	–

Продолжение таблицы 2.

Мезенский район	–	–	1 (4,3%)	–	–	1 (6,7%)	–	–	–	–	–	–
Няндомский район	–	–	–	1 (6,2%)	–	–	–	2 (12,5%)	1 (9,1%)	–	1 (5,9%)	–
Новодвинск	–	–	–	–	–	–	–	1 (6,2%)	2 (18,1%)	1 (4,6%)	–	–
Онежский район	–	3 (10%)	1 (4,3%)	–	–	1 (6,7%)	–	–	1 (9,1%)	1 (4,6%)	–	–
Пинежский район	–	1 (3,3%)	1 (4,3%)	1 (6,2%)	–	–	–	1 (6,2%)	–	–	–	–
Плесецкий район	–	1 (3,3%)	–	–	1 (12,5%)	–	–	–	–	1 (4,5%)	4 (23,5%)	1 (12,5%)
Приморский район	–	–	–	–	–	–	–	1 (6,2%)	–	–	–	–
Приморский район	1 (50%)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Северодвинск	–	3 (10%)	3 (13,1%)	2 (12,5%)	–	2 (13,3%)	–	1 (6,3%)	1 (9,1%)	2 (9%)	–	1 (12,5%)
Устьянский район	–	–	–	–	–	1 (6,6%)	–	–	–	–	–	–
Холмогорский район	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (9,1%)	1 (4,6%)	–	–
Шенкурский район	–	–	1 (4,3%)	2 (12,5%)	1 (12,5%)	–	–	–	–	–	–	–

Среди пациентов с ШЛУ-туберкулезом преобладала инфильтративная форма, которая диагностировалась у 62 пациентов (49,6%), диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 39 человек (31,2%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 19 (15,2%), казеозная пневмония – у 5 пациентов (4 %) (рис.4).

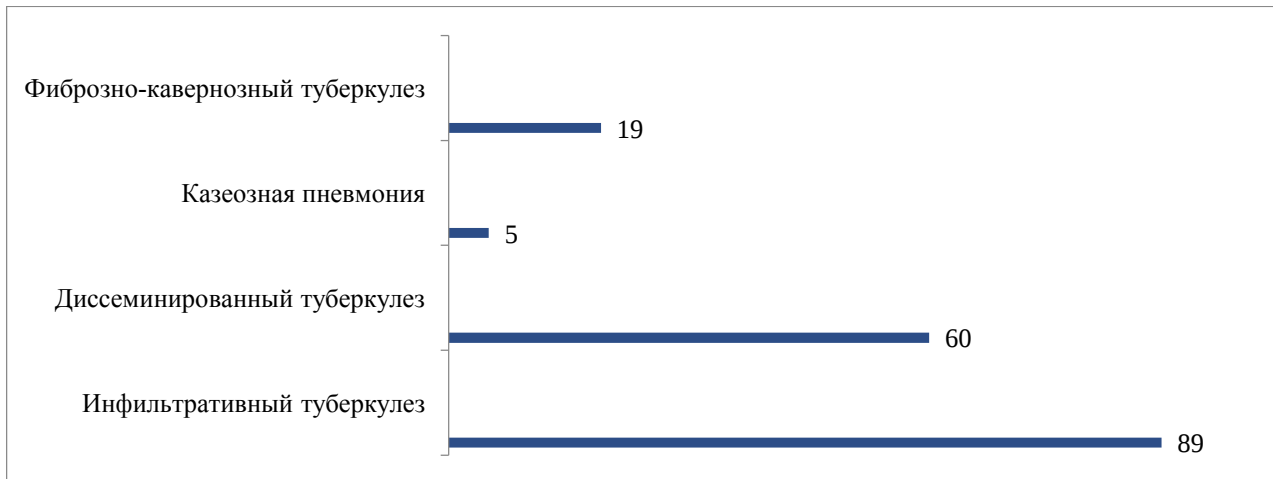


Рисунок 4. Клинические формы туберкулеза легких у пациентов с ШЛУ-ТБ в гражданском обществе Архангельской области (абс. числа)

Среди пациентов с туберкулезом легких двухстороннее поражение легких наблюдалось у 97 пациентов (77,6%) а наличие деструктивных процессов в легких – у 118 (94,4%)(рис. 5).

Бактериологическими исследованиями подтвержден диагноз туберкулеза с ШЛУ-МБТ у 167 пациентов (95,3%). У восьми пациентов (4,7%) туберкулез с ШЛУ-МБТ был диагностирован на основании тесного семейного контакта с больными с ШЛУ-ТБ (табл.2). Из них у двух человек (1,6%) диагностирован внелегочный туберкулез с ШЛУ-МБТ: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у одного ребенка в 2007 году и туберкулезный спондилит в 2014 году – у одного взрослого.

Лабораторное подтверждение диагноза имело местов 2006 г. в 100 % случаев (2 из 2), в 2007 г. – в 96,7% (29 из 30), в 2008г.–в 95,7% (22 из 23), в 2009г. –в 93,8% (15 из 16), в 2010г. – 100% (8 из 8), в 2011 г.–86,7% (13 из

15), в 2012г. –100 % (7 из 7), в 2013 г. – 100% (16 из 16), в 2014г.– 90,9 % (10 из 11), в 2015 г. –95,5 % (21 из 22), в 2016 г. –100 %(17 из 17), в 2017 г. – 100% (8 из 8). Тенденция к изменению не выявлена ($p = 0,567$). Среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом положительный результат микроскопии мазка мокроты имел место в 2006г. в 100% случаев (2 из 2), в 2007г. – в 76,7% (23 из 30), в 2008г. –в 78,3% (18 из 23), в 2009г. –в 75% (12 из 16), в 2010г. – в 87,5% (7 из 8), в 2011г. –в 86,7% (13 из 15), в 2012г. –в 100% (7 из 7), в 2013 г. – в 81,3% (13 из 16), в 2014 г. – в 81,8% (9 из 11), в 2015 г.–в 73% (16 из 22), в 2016 г. –в 83%(14 из 17), в 2017 г. –в 75 % (6 из 8). Тенденция к изменению не выявлена ($p = 0,571$). Бактериовыделение, подтвержденное только культуральным методом, было выявлено в 2007г. – в 20 % (6 из 30), в 2008 г. – в 4% (4 из 23), в 2009 г. – в 18,7% (3 из 16), в 2010 г. – в 12,5% (1 из 8), в 2013 г. – в 18,7% (3 из 16), в 2014 г. – в 9,1% (1 из 11), в 2015 г.– в 23% (5 из 22), в 2016 г. – в 18% (3 из 17), в 2017г.– в 25% (2 из 8). Тенденция к изменению выявлена ($p=0,001$) (табл. 2).

Таблица 2 - Бактериологический статус пациентов с ШЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 гг. (абс.числа и проценты).

Бактериологический статус	Мазок(-) Посев (-)	Мазок(+) Посев (+)	Мазок(-) Посев (+)	Всего
2006г.	–	2 (100 %)	–	2
2007г.	1 (3,3 %)	23 (76,7 %)	6 (20,0 %)	30
2008г.	1 (4,3 %)	18 (78,3 %)	4 (17,4 %)	23
2009г.	1 (4,3 %)	12 (75,0 %)	3 (18,7 %)	16
2010г.	–	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	8
2011г.	2 (13,3 %)	13 (86,7 %)	–	15
2012г.	–	7 (100 %)	–	7

2013г.	–	13 (81,3 %)	3 (18,7 %)	16
2014г.	1 (9,1 %)	9 (81,8%)	1 (9,1 %)	11
2015г.	1 (5 %)	16 (73%)	5 (23%)	22
2016г.	1 (6%)	13 (77%)	3 (18%)	17
2017г.	–	6 (75%)	2 (25%)	8

У двух пациентов (1,6 %) диагностирован внелегочный туберкулез с ШЛУ МБ: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 2007 г.– у одного ребенка 4 лет, и туберкулезный спондилит в 2014 г. – у одного взрослого 41 лет. У одного ребенка в возрасте 5 лет с туберкулезом почек ШЛУ лабораторно подтверждена в культуре МБТ.

Всем пациентам с бактериологически подтвержденным диагнозом проведено определение лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. У большинства пациентов была выявлена лекарственная устойчивость МБТ: к HREK_mOfx у – у 51 человека (27,4%), к HREK_mC_mOfx – у 50 человек (28,5%), к HREK_mC_mAmOfx – у 30 человек (17,1%) (табл.3).

Таблица 3- Данные тестов лекарственной устойчивости МБТ у пациентов с ШЛУ-туберкулезом в гражданском обществе
Архангельской области с 2006 по 2017гг. (абс.числа и проценты)

Лекарственная устойчивость	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	n=2	n=30	n=23	n=16	n=8	n=15	n=7	n=16	n=11	n=22	n=17	n=8
HRKmOfx	–	1 (3,3%)	–	–	–	–	–	–	1 (9,1%)	–	–	–
HRCmOfx	–	–	3 (13,0%)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
HRKmCmOfx	–	2 (6,7%)	–	–	–	–	–	–	–	1 (4,5 %)	–	–
HREKmOfx	1 (50,0%)	6 (20,0%)	6 (26,1%)	3 (18,7%)	1 (12,5%)	2 (13,4%)	–	4 (25,0%)	4 (36,3%)	8 (36,4%)	13 (76,5%)	3 (37,5%)
HRECmOfx	–	2 (6,7%)	3 (13,0%)	5 (31,3%)	–	2 (13,3%)	1 (14,2%)	2 (12,5%)	1 (9,1%)	–	–	1 (12,5%)
HRECmKm Ofx	1 (50,0%)	16 (53,3%)	6 (26,1%)	3 (18,7%)	7 (87,5%)	6 (40,0%)	–	1 (6,2%)	2 (18,2%)	5 (22,7%)	1 (5,8%)	2 (25%)
HREAmOfx	–	–	2 (8,7%)	–	–	–	2 (28,6%)	1 (6,2%)	–	–	–	–
HREKmCm AmOfx	–	2 (6,7%)	2 (8,7%)	4 (25,0%)	–	3 (20,0%)	2 (28,6%)	5 (31,3%)	2 (18,2%)	7 (31,8%)	2 (11,8%)	1 (12,5%)

Таблицы 3 (продолжение)

HREСmAmOfx	–	–	–	–	–	–	2 (28,6%)	3 (18,8%)	–	–	–	–
HREKmAmOfx	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (12,5%)
Больные без бактериовыделен ия	–	1 (3,3%)	1 (4,4%)	1 (6,3%)	–	2 (13,3%)	–	–	1 (9,1%)	1 (4,5%)	1 (5,9%)	–

Анализ показал, что в гражданском обществе Архангельской области туберкулез с ШЛУ-МБТ у большей части пациентов формируется на фоне неэффективного лечения МЛУ-ТБ – 64 человека (36,6%), а также в результате прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ – 36 человек (20,5%). У 59 человек (33,7%) ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «новый случай туберкулеза». У 14 человек (8%) – из категории «рецидив туберкулеза». За весь период наблюдения у 2 пациентов (1,1%) ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «рецидив ШЛУ-туберкулеза» (табл.4).

**Таблица 4 - Структура впервые зарегистрированного ШЛУ-туберкулеза
в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 гг. (абс. числа и проценты)**

Впервые зарегистрирован ШЛУ- ТБ	n=175	2006 n=2	2007 n=30	2008 n=23	2009 n=16	2010 n=8	2011 n=15	2012 n=7	2013 n=16	2014 n=11	2015 n=22	2016 n=17	2017 n=8
Из них: ШЛУ туберкулез у больных группы «новый случай»	59 (33,7%)	–	11 (36,7%)	4 (17,4%)	5 (31,3%)	3 (37,5%)	7 (46,7%)	2 (28,5%)	4 (25%)	2 (18,2%)	9 (40,9%)	9 (52,9%)	3 (37,5%)
ШЛУ туберкулез у больных группы «рецидив»	14 (8%)	–	1 (3,3%)	1 (4,3%)	–	–	2 (13,3%)	–	1 (6,2%)	1 (9,1%)	5 (22,7%)	2 (11,9%)	1 (12,5%)
ШЛУ туберкулез у больных группы «прерванное лечение МЛУ туберкулеза»	36 (20,6%)	1 (50%)	8 (26,7%)	8 (34,8%)	6 (37,5%)	2 (25%)	1 (6,7%)	1 (14,4%)	5 (31,4%)	1 (9,1%)	–	3 (17,6%)	–
ШЛУ туберкулез у больных группы «неэффективный курс ХТ МЛУ туберкулеза»	64 (36,6%)	1 (50%)	10 (33,3%)	10 (43,5%)	5 (31,2%)	3 (37,5%)	4 (26,6%)	4 (57,1%)	6 (37,4%)	7 (63,6%)	8 (36,4%)	3 (17,6%)	3 (37,5%)

Таблица 4(продолжение)

«Рецидив ШЛУ-ТБ»	2 (1,1%)	–	–	–	–	–	1 (6,7%)	–	–	–	–	–	1 (12,5%)
------------------	-------------	---	---	---	---	---	-------------	---	---	---	---	---	--------------

В Архангельской области с 2006 по 2017 гг. количество зарегистрированных больных с МЛУ-туберкулезом сократилось в 2 раза, однако количество зарегистрированных больных ШЛУ-туберкулезом не уменьшается (X^2 for trend =19.96, $p=0,002$) (табл. 5).

Таблица 5- Пропорция больных с ШЛУ-ТБ среди пациентов с впервые зарегистрированным МЛУ-ТБ в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 г. (абс.числа и проценты)

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
МЛУ-ТБ	181	208	182	196	183	165	155	127	104	118	114	75
из них ШЛУ-ТБ	2 0,2%	30 14,4%	23 12,6%	16 8,1%	8 4,4%	15 9,1%	7 4,5%	16 12,6%	11 10,6%	22 18,6%	17 14,9%	8 10,7%

Общее количество больных МЛУ-туберкулезом в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 гг. сократилось в 4,2 раза – с 565 до 133, за этот же период наблюдения количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом не изменилось (X^2 for trend = 56.97, $p<0,001$) (табл. 6).

Таблица 6 – Пропорция больных ШЛУ-ТБ с больными с МЛУ-ТБ на конец года в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017г.

(абс.числа и проценты)

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
МЛУ-ТБ	565	434	436	439	372	392	348	281	250	223	195	133
ШЛУ-ТБ	1 0,2%	27 6,2%	32 7,3%	28 6,4%	22 5,9%	22 5,6%	22 6,3%	29 10,3%	28 11,2%	32 14,3%	34 17,4%	15 11,3%

Количество пациентов на конец года с 2006 по 2017 гг. с ШЛУ-туберкулезом, являвшихся инфекционно опасными, сократилось в 6 раз с 24 до 4 (табл. 7).

Таблица 7 - Количество больных с ШЛУ-туберкулезом с бактериовыделением на конец года в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 гг.

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ШЛУ-ТБ	–	24	25	26	19	19	14	15	19	9	3	4

В 2007 г. на врачебной комиссии ГБУЗ АО «АКПКД» были рассмотрены все пациенты с активным туберкулезным процессом, состоящие на учете на тот момент времени. Случаи туберкулеза, вызванные МБТ, устойчивыми к изониазиду и рифампицину, а также к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, регистрировались как ШЛУ-ТБ. Таким образом, суммарное количество пациентов с ШЛУ-ТБ с бактериовыделением в конце 2007 г. было значительно выше, чем в 2017 г.

На конец 2017 г. на учете в ГБУЗ АО «АКПТД» состояло 15 пациентов (9%) с активным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий из 175 пациентов, зарегистрированных с февраля 2006 года. Результаты лечения пациентов с ШЛУ МБТ показаны в таблице 8.

За весь период наблюдения с 2006 по 2017 гг. 91 пациент (52%) умер от туберкулеза с ШЛУ-МБТ, наибольшая смертность приходится на 2007 г. – 18 человек (60%), и 2008 г. – 20 человек (87 %). Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 48 пациентов (27,4%), 10 человек (5,8%) выбыли в места лишения свободы и за пределы Архангельской области, 11 пациентов (6,3%) умерли не от туберкулеза, и 15 пациентов (8,6%) находились на динамическом наблюдении в ГБУЗ АО «АКПТД» по состоянию на 31 декабря 2017 г.

**Таблица 8 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ в гражданском обществе Архангельской области
на конец декабря 2017 года (абс.числа и проценты)**

Результат лечения	Всего n=175	2006 n=2	2007 n=30	2008 n=23	2009 n=16	2010 n=8	2011 n=15	2012 n=7	2013 n=16	2014 n=11	2015 n=22	2016 n=17	2017 n=8
Эффективный курс химиотерапии	48 (27,4%)	–	7 (23,4%)	3 (13,1%)	3 (18,7%)	1 (12,5%)	5 (33,3%)	4 (57,1%)	5 (31,2%)	4 (36,4%)	8 (36,3%)	6 (35,3%)	2 (25%)
Неэффективный курс химиотерапии	6 (3,4%)	–	–	–	–	1 (12,5%)	1 (6,6%)	–	–	1 (9,1%)	1 (4,5%)	3 (17,6%)	–
Прерванное лечение	9 (5,1%)	–	–	–	–	–	1 (6,6%)	–	4 (25 %)	–	1 (4,5%)	1 (5,9%)	1 (12,5%)
Смерть от туберкулеза	91 (52%)	2 (100%)	18 (60%)	20 (86,9%)	10 (62,5%)	6 (75%)	6 (40%)	3 (42,9%)	7 (43,7%)	5 (45,4%)	7 (31,8%)	3 (17,6%)	4 (50%)
Смерть не от туберкулеза	11 (6,3%)	–	2(6,6%)	–	2 (12,5%)	–	1 (6,6%)	–	–	1 (9,1%)	3 (13,7%)	2 (11,8%)	–
Выбыл за пределы Архангельской области	10 (5,8%)	–	3 (10%)	–	1 (6,3%)	–	1 (6,6%)	–	–	–	2 (9,2%)	2 (11,8%)	1 (12,5%)

Результаты лечения больных различных регистрационных групп представлены в таблицах 9, 10, 11, 12.

Эффективность лечения пациентов с ШЛУ-ТБ группы «новый случай» составила 43%, группы «рецидив» – 36 %, группы «прерванное лечение МЛУ-ТБ» – 12%, группы «неэффективное лечение МЛУ-ТБ» – 20 % ($p = 0,010$).

Результат лечения «умер от туберкулеза» у больных ШЛУ туберкулезом из группы «новый случай» составил 34%, из группы «рецидив» – 43%, из группы «прерванное лечение МЛУ-ТБ» – 63%, из группы «неэффективное лечение МЛУ-ТБ» – 63% ($p = 0,010$). Эффективность лечения в разных группах регистрации достоверно не отличается по двум показателям – эффективность и умер от туберкулеза.

Таблица 9 - Результаты лечения больных ШЛУ туберкулезом группы «новый случай» (абс. числа и проценты)

Результат лечения	2006	2007 n=11	2008 n=4	2009 n=5	2010 n=3	2011 n=7	2012 n=2	2013 n=4	2014 n=2	2015 n=9	2016 n=9	2017 n=3
Эффективный курс химиотерапии	–	4 (36,4%)	1 (25%)	1 (20%)	1 (33,3%)	4 (57,1%)	1 (50%)	4 (100%)	–	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (33,3%)
Неэффективный КХТ												
Прерванное лечение	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (33,3%)
Смерть от туберкулеза	–	5 (45,5%)	3 (75%)	3 (60%)	2 (66,7%)	1 (14,3%)	1 (50%)	–	1 (50%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	1 (33,4%)
Смерть не от туберкулеза	–	1 (9,1%)	–	–	–	1 (14,3%)	–	–	1 (50%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	1 (9%)	–	1 (20%)	–	1 (14,3%)	–	–	–	1 (11,1%)	1 (11,1%)	–

Таблица 10 - Результаты лечения больных ШЛУ туберкулезом

Группы «рецидив туберкулеза» (абс.числа и проценты)

[illegible]

Таблица 11 - Результаты лечения больных ШЛУ туберкулезом
группы «прерванное лечение МЛУ-ТБ» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	2006 (n=1)	2007 (n=8)	2008 (n=8)	2009 (n=6)	2010 (n=2)	2011 (n=1)	2012 (n=1)	2013 (n=5)	2014 (n=1)	2015 (n=0)	2016 (n=3)	2017 (n=0)
Эффективный курс химиотерапи и	—	2 (25%)	—	—	—	—	1 (100%)	—	—	—	1 (34%)	—
Неэффективн ый КХТ	—	—	—	—	—	1 (100%)	—	—	—	—	1 (34%)	—
Смерть от туберкулеза	1 (100 %)	5 (62,5%)	8 (100%)	4 (66,6%)	1 (100%)	—	—	2 (40%)	1 (100%)	—	1 (34%)	—
Смерть не от туберкулеза	—	—	—	2 (33,3%)	—	—	—	—	—	—	—	—
Выбыл за пределы Архангельско й области	—	1 (12,5%)	—	—	—	—	—	3 (60%)	—	—	—	—

Таблица 12 - Результаты лечения больных ШЛУ туберкулезом
группы «неэффективное лечение МЛУ-ТБ» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	2006 (n=1)	2007 (n=10)	2008 (n=10)	2009 (n=5)	2010 (n=3)	2011 (n=4)	2012 (n=4)	2013 (n=6)	2014 (n=7)	2015 (n=8)	2016 (n=3)	2017 (n=3)
Эффективный курс химиотерапии	–	1 (10%)	2 (20%)	1 (20%)	–	–	2 (50%)	1 (17%)	3 (43%)	2 (25%)	1 (34%)	–
Неэффективный КХТ	–	–	–	–	1 (33%)	1 (20%)	–	–	1 (14%)	–	1 (34%)	–
Смерть от туберкулеза	1 (100%)	7 (70%)	8 (80%)	4 (80%)	2 (67%)	3 (80%)	2 (50%)	4 (67%)	3 (43%)	3 (38%)	–	3 (100%)
Смерть не от туберкулеза	–	1 (10%)	–	–	–	–	–	–	–	1 (13%)	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	1 (10%)	–	–	–	–	–	1 (17%)	–	2 (25%)	1 (34%)	–

У большей части больных ШЛУ-туберкулез формируется на фоне безуспешного (36%) и прерванного лечения (21%) МЛУ-туберкулеза (табл.4).

В этой связи весьма актуальным является анализ риска формирования ШЛУ-ТБ среди больных с МЛУ-туберкулезом в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов.

В исследование включены пациенты из групп «новый случай МЛУ-ТБ», МЛУ туберкулез у больных группы «рецидив» и МЛУ туберкулез у больных группы «прервавших лечение туберкулеза». В 2005 г. начали лечение 200 пациентов, в 2006 г.–130, в 2007 г.–181, в 2008 г.–167, в 2009 г.–178, в 2010 г. – 168, в 2011 г.– 155 (табл. 13).

Таблица 13 - Результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ, включенных в исследование (абс. числа и проценты)

Результат лечения	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010г.	2011г.
	n=200	n=130	n=181	n=167	n=178	n=168	n=155
Эффективный курс химиотерапии	94 (47,0%)	74 (57,7%)	88 (48,6%)	88 (52,6%)	89 (50,0%)	118 (70,2%)	98 (63,2%)
Прерванное лечение	43 (21,5%)	27 (22, 0%)	46 (25,4%)	46 (27,5%)	49 (27,5%)	11 (6,5%)	29 (18,7%)
Неэффективный курс химиотерапии	10 (5%)	4 (3%)	21 (11,6%)	13 (7,8%)	7 (3,9%)	11 (6,5%)	13 (8,4%)
Смерть от туберкулеза	26 (13%)	15 (9,7%)	13 (7,2%)	8 (4,9%)	6 (3,4%)	9 (5,4%)	5 (3,2%)
Смерть не от туберкулеза	22 (11%)	7 (5,7%)	8 (4,4%)	9 (5,4%)	18 (10,1%)	13 (7,7%)	9 (5,8%)
Выбыл	5 (2,5%)	3 (0,8%)	5 (2,8%)	3 (1,8%)	9 (5,1%)	6 (3,6%)	1 (0,7%)

С 2005 по 2011 гг. у 251 пациента было зарегистрировано прерванное лечение МЛУ-ТБ, из них наибольшую часть составили пациенты когорты 2009

г.–49 человек, 2008 г. – 46, 2007 г. – 46, 2005 г. – 43, 2011 г. – 29, 2006 г. – 27, 2010 г. – 11.

Все пациенты, которые «прервали лечение МЛУ ТБ», были разделены на 4 группы в зависимости от количества принятых противотуберкулезных препаратов. Первую группу составили пациенты, принявшие менее 100 доз (Me=53) – 90 человек (36 %); вторую группу – принявшие от 100 до 200 доз (Me=147) – 77 человек (31 %); третью группу – принявшие от 200 до 300 доз (Me=236) – 39 человек (16 %); четвертую группу – принявшие больше 300 доз ПТП (Me= 396) – 45 человек (18 %).

Основную часть пациентов составили мужчины: в 1-й группе – 75 человек (84 %); во 2-й – 65 (85 %); в 3-й – 26 (67%); в 4-й – 41 (92 %)(рис.5). Во всех группах преобладали пациенты трудоспособного возраста: в 1-й группе в возрасте от 19 до 29 лет – 31 пациент (35 %) (Me = 41); во 2-й группе – от 40 до 49 лет – 26 пациентов (34 %) (Me = 40); в 3-й группе – от 40 – 49 лет – 14 пациентов (36 %) (Me = 41); в 4-й группе – от 40 – 49 лет – 15 пациентов (34%) (Me = 44). Возрастной состав пациентов представлен в таблице 14.

Таблица 14 - Возрастной состав группы пациентов с МЛУ-ТБ, прервавших курс химиотерапии (абс. числа и проценты)

Возраст	1-я группа (n=90)		2-я группа (n=77)		3-я группа (n=39)		4-я группа (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
19–29 лет	31	35	13	17	9	23	9	20
30–39 лет	25	28	25	33	7	18	8	18
40–49 лет	17	19	26	34	14	36	15	34

50–59 лет	12	14	10	13	8	21	9	20
>60 лет	5	6	3	4	1	3	4	9

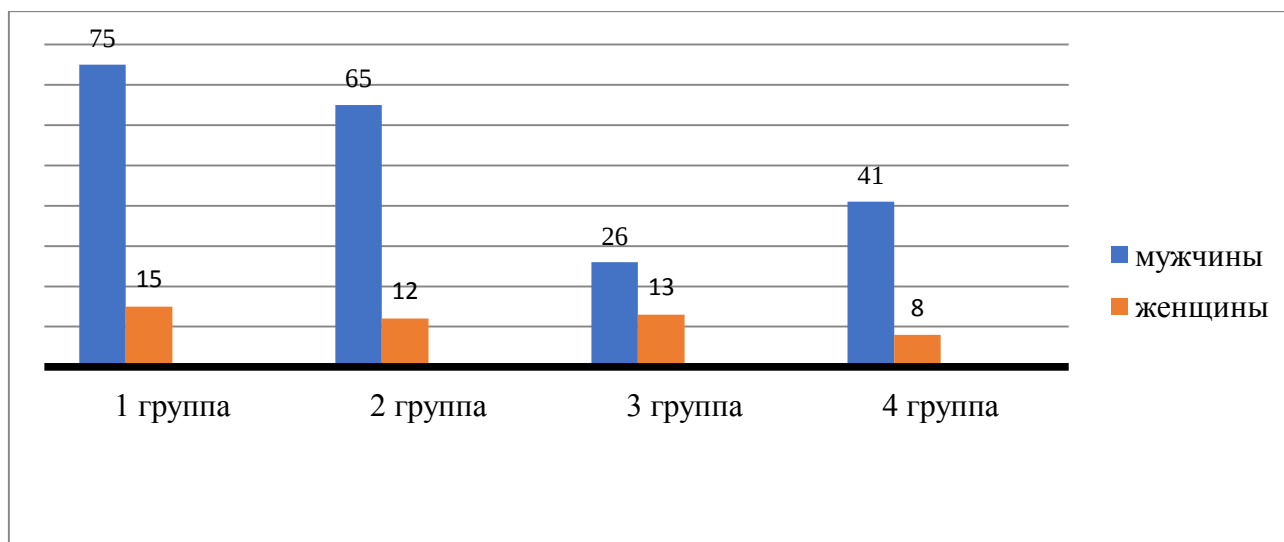


Рисунок 5 - Распределение пациентов по полу

В наблюдаемых группах клинические формы туберкулеза легких были одинаковы (рис.6). Преобладала инфильтративная форма, которая диагностировалась у 46 пациентов (60,1%) в 1-й группе, у 38 пациентов (59,3%) – во 2-й группе, у 19 пациентов (55,9%) – в 3-й группе, и у 27 пациентов (69,2%) – в 4-й группе.

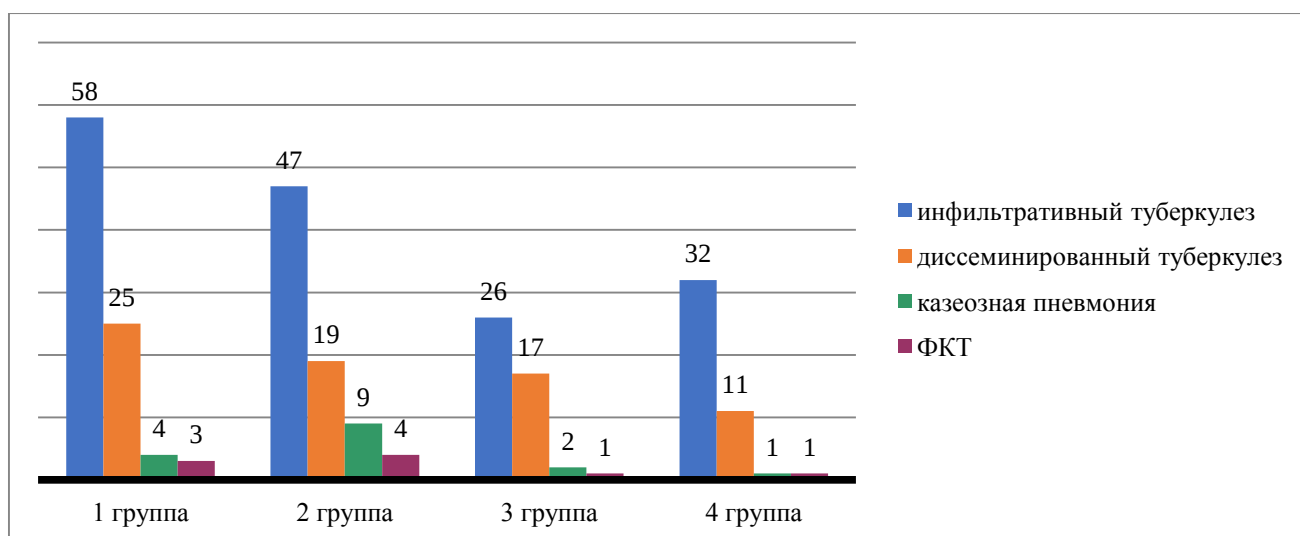


Рисунок - 6. Распределение больных с МЛУ-ТБ по клиническим формам туберкулеза легких

«Клинические случаи МЛУ-туберкулеза» были зарегистрированы у больных без лабораторного подтверждения диагноза на основании эпидемиологических данных или отрицательной клинико-рентгенологической динамики в период лечения стандартными режимами химиотерапии. Данные случаи составили в 1-й группе – 2 (4%), во 2-й группе – 2 (3%), в 3-й группе – 1 (3%). В 4-й группе «клинические случаи МЛУ-ТБ» не были зарегистрированы (табл. 15).

Таблица 15 - Бактериологический статус пациентов до начала лечения МЛУ-ТБ (абс.числа и проценты)

	Мазок(-) Посев (-)	Мазок(+) Посев (+)	Мазок(-) Посев (+)	Всего
1-я группа	2 (4%)	53 (59%)	35 (39%)	90
2-я группа	2 (3%)	43 (56%)	32 (42%)	77
3-я группа	1 (3%)	31 (80%)	7 (18%)	39
4-я группа	–	14 (32%)	31 (69%)	45

Двустороннее поражение легких на момент регистрации МЛУ-ТБ имело место у 71 пациента (79 %) в 1-й группе, во 2-й группе – у 52 пациентов (68 %), в 3-й группе – у 30 пациентов (77 %) и в 4-й группе – у 34 пациентов (76 %) (табл. 16). Деструкция определялась у 69 пациентов (77 %) в 1-й группе, во 2-й группе – у 64 пациентов (84 %), в 3-й группе – у 38 пациентов (98 %), в 4-й группе – у 41 пациента (92 %).

Таблица 16- Распределение пациентов по объему поражения легких до начала лечения МЛУ-ТБ (абс. числа и проценты)

Объем поражения	1 группа (n=90)		2 группа (n=77)		3 группа (n=39)		4 группа (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
доля	6	7	8	11	3	8	4	9
легкое	13	15	17	22	6	16	7	16
оба легких	71	79	52	68	30	77	34	76

Во всех группах преобладают пациенты из категории «новый случай МЛУ-ТБ»: в 1-й группе – 55 человек (62%), во 2-й группе – 45 человек (59%), в 3-й группе – 27 человек (70 %) и в 4-й группе – 31 человек (69 %) (табл. 17).

Таблица 17 – Распределение пациентов по регистрационным группам МЛУ-туберкулеза (абс. числа и проценты)

Группа	1 группа (n=90)		2 группа (n=77)		3 группа (n=39)		4 группа (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЛУ туберкулез у пациентов группы «новый случай»	55	62	45	59	27	70	31	69
МЛУ туберкулез у пациентов группы	28	32	25	33	10	26	13	29

«рецидив»								
МЛУ туберкулез у пациентов группы «прерванное лечение»	7	8	7	9	2	6	1	3

Таким образом, в наблюдаемых группах пациенты были практически идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам.

Все пациенты получали лечение МЛУ-туберкулеза согласно тесту лекарственной чувствительности МБТ. Регистрация результата «прерванное лечение МЛУ-ТБ» осуществлялась на ВК ГБУЗ АО «АКПТД».

Было установлено, что количество пациентов с бактериовыделением, определяемым методами микроскопии мазка мокроты и посевом, на момент прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ снижается в зависимости от количества принятых доз ПТП (табл. 18).

Таблица 18 - Бактериологический статус пациентов на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ (абс.числа и проценты)

	Мазок(+) Посев (+)	Мазок(-) Посев (+)
1-я группа (n=90)	25 (28%)	19 (22 %)
2-я группа (n=77)	19 (25%)	8 (11%)
3-я группа (n=39)	3 (8%)	4 (11%)
4-я группа (n=45)	1 (3%)	—

Среди пациентов, принявших менее 100 доз ПТП в момент прерывания лечения, бактериовыделение сохранялось методами микроскопии мазка мокроты и посева – у 28%, методом посева с отрицательным мазком – у 22% пациентов. В группе пациентов, принявших от 100 до 200 доз ПТП, бактериовыделение определялось у 25 и 11% человек; принявших от 200 до 300

доз ПТП – у 8 и 11 % соответственно методами микроскопии, посева и только методом посева. У больных, принявших более 300 доз ПТП, бактериовыделение определялось в момент прерывания лечения МЛУ-ТБ у 3% методами микроскопии мазка мокроты и посева.

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах, сформированных с учетом количества принятых доз ПТП, представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Результаты динамического наблюдения за пациентами, прервавшими лечение МЛУ-ТБ (абс.числа и проценты)

Результат лечения	1-я группа (< 100 доз) (n=90)	2-я группа (от 100 до 200 доз) (n=77)	3-я группа (от 200 до 300 доз) (n=39)	4-я группа (>300 доз) (n=45)
Клиническое излечение	25 (27,7%)	32 (41,5%)	26 (66,6%)	32 (71,1%)
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	22 (24,5%)	14 (18,2%)	1 (2,6%)	1 (2,2%)
Смерть не от туберкулеза	11 (12,3%)	11 (14,3%)	4 (10,3%)	2 (4,8%)
Выбыли	6 (6,8%)	6 (7,8%)	3 (7,7%)	3 (6,5%)
Повторно начали лечение МЛУ-ТБ	25 (27,8%)	13 (16,9%)	5 (12,8%)	7 (15,4%)
Отказ от лечения	1 (1,1%)	1 (1,3%)	–	–

Результат «клиническое излечение» был установлен у 115 человек (46%) среди пациентов всех групп. Выявлено, что эффективность лечения увеличивается в зависимости от количества доз принятых препаратов.

Определена статистически значимая разница результата «клиническое излечение» между 1-й и 2-й группой пациентов, 1-й и 3-й группами, 1-й и 4-й группами, 2-й и 3-й группами и 2-й и 4-й группами (табл.20).

Таблица 20 - Статистическая значимость сравнительной эффективности результатов лечения в четырех группах пациентов с МЛУ-ТБ

Результат лечения	Р Группа 1 / 2	Р Группа 1 / 3	Р Группа 1 / 4	Р Группа 2 / 3	Р Группа 2 / 4	Р Группа 3 / 4
Клиническое излечение	0,061	< 0,001	< 0,001	0,009	0,002	0,660
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	0,326	0,003	0,001	0,0178	0,009	0,091

Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз. Установлена статистически достоверная разница результатов «смерть от туберкулеза» между пациентами 1-й и 3-й группы, 1-й и 4-й группы, 2-й и 3-й группы, 2-й и 4-й группы (табл.20). Среднее время от момента прерывания лечения МЛУ-ТБ до смерти пациента от туберкулеза составило 17 месяцев.

Выявлена статистически значимая разница результатов «клиническое излечение» и «смерть от туберкулеза» среди пациентов, принявших менее 200 доз противотуберкулезных препаратов и принявших более 200 доз противотуберкулезных препаратов ($p < 0,001$).

На конец декабря 2017 года в ГБУЗ АО «АКПТД» наблюдались 2 пациента с активным туберкулезным процессом, которые прервали лечение МЛУ-ТБ с 2005 по 2011 гг. и отказались от повторного лечения. Из 1-й группы один пациент с ШЛУ-туберкулезом, который является бактериовыделителем, из 2-й

группы – одна пациентка без бактериовыделения. Из 3-й и 4-й групп больных с активным туберкулезным процессом, прервавших лечение МЛУ-ТБ, не наблюдалось.

Среди 251 пациента, прервавшего курс химиотерапии МЛУ-ТБ, повторно начали лечение 50 человек (19%) в течение двухлетнего периода наблюдения. Из них в первой группе – 25 человек (26%), во второй – 13 (17%), в третьей – 5 (13%), в четвертой – 7 (14%). Время возобновления лечения варьировалось от 1 месяца до 60 месяцев, среднее время появления признаков прогрессирования МЛУ-ТБ составило 11 месяцев. У 5 пациентов лечение было возобновлено в течение 2 месяцев после регистрации прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ.

Сравнительный анализ частоты возникновения рецидивов туберкулеза среди пациентов с МЛУ-ТБ, которые получили полный курс химиотерапии и были излечены, и пациентов, прервавших лечение, но которым был поставлен результат лечения «клиническое излечение», представлен в таблице 30.

Из 635 пациентов, у которых был зарегистрирован «эффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ», у 23 человек (4%) в течение семилетнего периода наблюдения выявлен рецидив заболевания. Из 115 пациентов с клиническим излечением после прерванного лечения МЛУ-ТБ у 5 человек (4%) был зарегистрирован рецидив МЛУ-ТБ через 2 и более лет динамического наблюдения после регистрации клинического излечения. Вместе с тем, среди всех пациентов, прервавших лечение, в течение двухлетнего периода наблюдения 50 человек (19%) начали повторный курс лечения МЛУ-ТБ в связи с возобновившимся бактериовыделением и отрицательной клинικο-рентгенологической динамикой.

Выявлена статистически значимая разница между группой пациентов с рецидивом МЛУ-ТБ, завершивших курс лечения, и группой пациентов, прервавших курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв менее 300 доз ПТП ($p < 0,001$), и повторно вернувшихся к лечению МЛУ-ТБ в период двухлетнего

наблюдения. Статистически значимая разница между группой пациентов с рецидивом МЛУ-ТБ, завершивших курс лечения, и пациентов, прервавших курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв более 300 доз ПТП, и повторно вернувшихся к лечению МЛУ-ТБ ранее двухлетнего периода наблюдения, выявлена ($p < 0,001$).

Количество пациентов с бактериовыделением на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ зависит от количества доз принятых противотуберкулезных препаратов впервые (табл. 21).

Таблица 21 - Анализ регистрации пациентов, прервавших и повторно начавших лечение МЛУ-ТБ (абс.числа и проценты)

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Положительные микроскопия мазка мокроты и посев	16 (65%)	13 (100%)	2 (40%)	4 (57%)
Отрицательная микроскопия мазка мокроты и положительный посев	5 (20%)	—	3 (60%)	2 (28%)
Рентгенологическая отрицательная динамика	4 (15%)	—	—	1 (15%)

Среди пациентов, принявших менее 100 доз ПТП на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ, бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева имело место у 65%, методом посева с отрицательным мазком – у 15%. В группе пациентов, получивших от 100 до 200 доз ПТП, у всех человек определялось бактериовыделение методами микроскопии и посева. В группе пациентов, получивших от 200 до 300 доз ПТП, у 40% человек определялось бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева и у 60% человек - только методом посева. Среди пациентов, получивших более 300 доз, у всех человек определялось бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты, методом посева имело место у 57%,

методом посева с отрицательным мазком—у 28% и у 15% пациентов диагноз был поставлен на основании рентгенологической отрицательной динамики.

Среди пациентов первой группы, принявших менее 100 доз ПТП и прервавших лечение ШЛУ-ТБ, ШЛУ-туберкулез зарегистрирован у 8 из 25 пациентов (32%); у пациентов второй группы, получивших от 100 до 200 доз ПТП, - у 4 из 13 человек (30%); среди пациентов третьей группы, получивших от 200 до 300 доз ПТП, - у 5 из 5 человек (100%); среди пациентов четвертой группы, получивших более 300 доз, зарегистрирован пре-ШЛУ-туберкулез – у 3 из 7 человек, и ШЛУ-туберкулез – у 4 из 7 человек (85 %).

ГЛАВА 4

Результаты лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза с включением в схему лечения амоксиклава и кларитромицина

В Архангельской области до применения новых противотуберкулезных препаратов схемы лечения больным ШЛУ-ТБ назначались в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению МЛУ-туберкулеза органов дыхания у взрослых и финансовыми возможностями ГБУЗ АО «АКПТД» по приобретению препаратов третьего ряда и добавления их в режим лечения.

В исследование были включены только пациенты с легочным туберкулезом с бактериовыделением и подтвержденным ТЛЧ диагноза ШЛУ-ТБ, в количестве 145 человек. Для оценки результатов лечения ШЛУ-ТБ все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа состояла из пациентов, которым была назначена симптоматическая терапия, так как больные уже получали лечение по МЛУ-ТБ с неэффективным результатом (65 человек), вторая группа включала пациентов, которые получали стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда, а также препараты 3-го ряда – амоксилав и кларитромицин, приобретенные в рамках финансирования ГБУЗ АО «АКПТД» (80 человек).

Таблица 22 - Распределение пациентов с ШЛУ-ТБ по группам и годам

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	n= 2	n=29	n=21	n=14	n= 8	n=12	n=7	n=16	n=11	n=22	n=17	n= 8
1-я группа	-	8	8	7	6	7	1	7	4	8	5	5
2-я группа	2	21	13	7	2	5	6	9	5	6	3	-

Основную часть пациентов 1-й группы составили мужчины – 18 человек. Во 2-ой группе также преобладали мужчины (25%) (рис.7, 8). Возрастно-половой состав больных был однороден во всех двух группах ($p=0,86$).

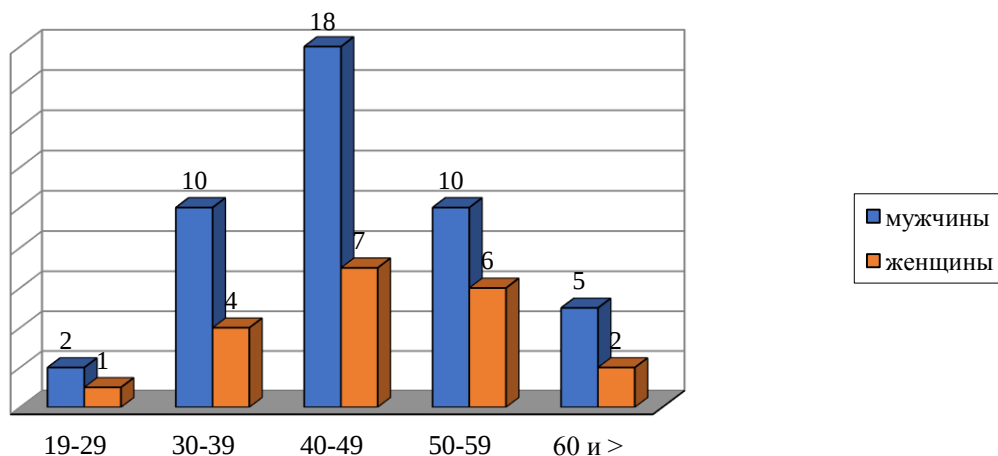


Рисунок 7 - Возрастно-половой состав 1-й группы пациентов (абс. числа)

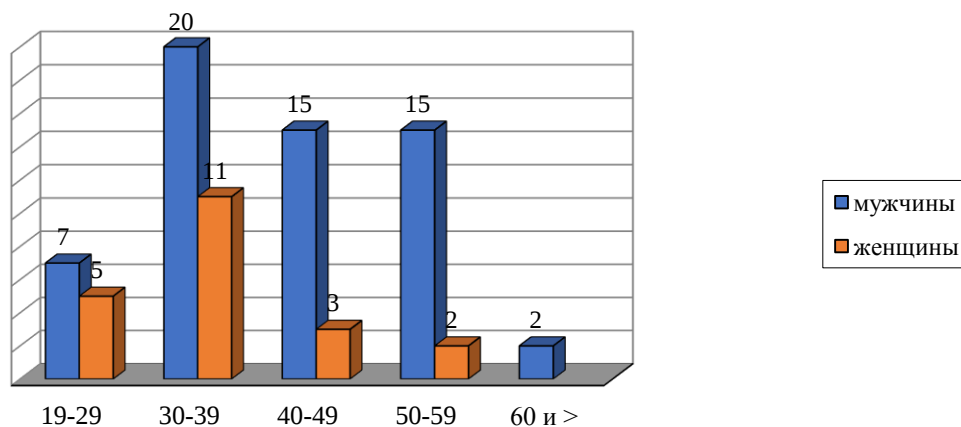


Рисунок 8 - Возрастно-половой состав 2-й группы пациентов (абс. числа)

Большая часть пациентов в двух группах проживали в городе Архангельск: 1-я группа – 17 (27%) человек, 2-я группа – 28 человек (35%) (рис.9).

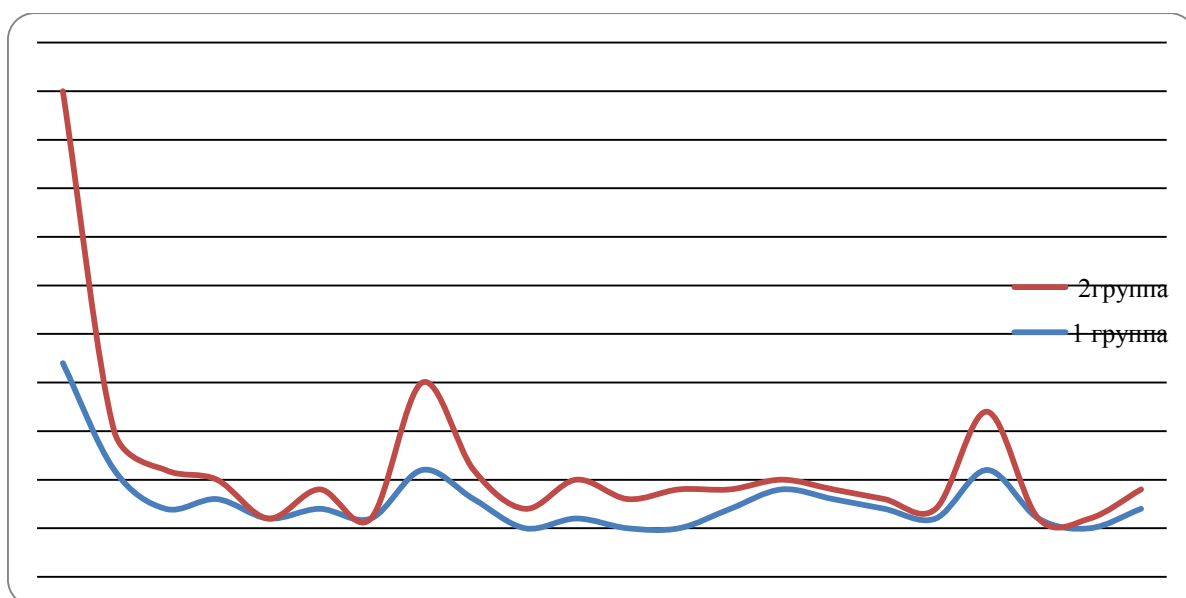


Рисунок 9 - Распределение пациентов по месту жительства

В обеих группах процентное распределение клинических форм туберкулеза легких было практически одинаковым: преобладал инфильтративный туберкулез, который был диагностирован у 24 пациентов первой группы (37%) и у 46 пациентов второй группы (58%).

В первой группе диссеминированный туберкулез имел место у 28 пациентов (43%), казеозная пневмония – у 3 пациентов (5%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 10 пациентов (16%); во второй группе диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 24 пациентов (30%), казеозная пневмония – у 3 пациентов (3%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 8 пациентов (10%) (рис. 10). Двустороннее поражение легких наблюдалось у 61 пациента в первой группе (94%) и у 63 пациентов во 2-й группе (79%). Деструкция в легких определялась у 61 пациента в 1-й группе (94%) и у 65 пациентов во 2-й группе (82%).

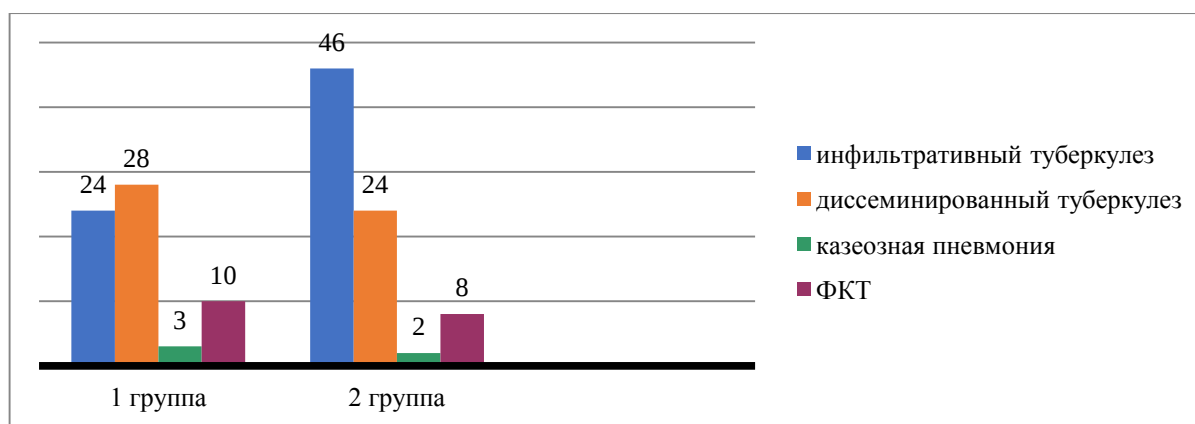


Рисунок 10 - Клинические формы туберкулеза

Положительный мазок мокроты имели свыше 80% пациентов двух групп, во всех случаях культуры МБТ были выделены фенотипическими методами исследования (табл. 23).

Таблица 23 - Результаты бактериологического исследования мокроты

	Микроскопия мазка мокроты		Культуральный метод исследования мокроты	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%
1-я группа	56	87 %	65	100%
2-я группа	65	82 %	80	100%

В обеих группах преобладали пациенты с лекарственной устойчивостью к HREcmKmOfx: в 1-й группе – 24 пациента (36,9%) и во 2-й группе – 26 пациентов (32,5%)(табл. 24).

Таблица 24 - Данные тестов лекарственной чувствительности пациентов обеих групп (абс. числа и проценты)

Лекарственная устойчивость	1-я группа (n=65)		2-я группа (n=80)	
	Абс. числа	%	Абс. Числа	%

HRKmOfx	1	1,5	1	1,3
HRKmCmOfx	2	3,1	1	1,3
HREKmOfx	18	27,7	23	27,3
HRECmOfx	6	9,2	8	10
HRECmKmOfx	24	36,9	26	32,5
HREAmOfx	–	–	3	3,8
HREKmCmAmOfx	11	16,9	17	21,3
HRECmAmOfx	3	4,7	2	2,5

Таким образом, пациенты, получавшие симптоматическое лечение и пациенты, получавшие стандартную схему лечения МЛУ-ТБ с добавлением амоксиклава и кларитромицина, были практически идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам.

При сравнении результатов лечения пациентов двух групп (табл. 25) выявлено, что эффективность лечения (эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологическим и/или клинико-рентгенологическим методом) пациентов 1-й группы значительно ниже, чем эффективность лечения пациентов 2-й группы (3,1 против 33,7%) (RR = 0,14, 95% CI = 0,04–0,43; $p < 0,001$).

Таблица 25 - Результаты лечения больных ШЛУ ТБ двух групп
(абс. числа и проценты)

Результат лечения	1 группа симптоматическая терапия (n=65)		2 группа схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (2 группа) (n=80)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс химиотерапии	2	3,1	27	33,7	<0,001
Неэффективное лечение	50	76,9	41	51,3	0,001

(Смерть от туберкулеза)					
Смерть не от туберкулеза	6	9,2	5	6,3	
Выбыл за пределы Архангельской области	7	10,8	7	8,7	

Тем не менее, также очевидно, что эффективность лечения пациентов обеих групп очень низкая из-за высокой доли лиц, умерших от туберкулеза (табл.25). В 1-й группе этот показатель составляет 50 случаев (76,9%) по сравнению с 41 случаем (51,3%) во 2-й группе ($RR = 1,50$, $95\% CI = 1,17-1,93$, $p = 0,001$). Даже при высоких показателях смертности есть достоверная разница в эффективности лечения двух групп.

В обеих группах оценены результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ групп «новый случай ШЛУ-ТБ», «прерванное лечение МЛУ-ТБ», «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» (табл.26, 27, 28).

Таблица 26 - Результаты лечения больных
из группы «новый случай ШЛУ-ТБ» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	Группа 1 Симптоматическая терапия (n=16)		Группа 2 схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс ХТ	—	—	15	50	<0,001
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	14	87,5	10	33,3	0,002
Смерть не от туберкулеза	1	6,3	3	10	—
Выбыл за пределы Архангельской области	1	6,2	2	6,7	—

Статистическая значимая разница выявлена между благоприятным исходом и группами сравнения больных из категории «новый случай ШЛУ-ТБ» ($RR = 0\%$ $CI = 0-0,38$, $p < 0,001$). Также статистическая значимость выявлена между неблагоприятным исходом и группами сравнения больных из категории «новый случай ШЛУ-ТБ» ($RR = 2,44\%$ $CI = 1,39-4,26$, $p = 0,002$) (табл.26).

Таблица 27 - Результаты лечения больных
из группы «прерванное лечение МЛУ-ТБ» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	Группа 1 Симптоматическая терапия (n=18)		Группа 2 схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (n=15)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс ХТ	2	11,1	3	20	0,470
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	12	66,7	10	66,6	1,0
Смерть не от туберкулеза	2	11,1	—	—	—
Выбыл за пределы Архангельской области	2	11,1	2	13,4	—

Статистически значимая разница не выявлена между благоприятным исходом и группами сравнения пациентов из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» ($RR = 0,56\%$ $CI=0,11-2,90$, $p=0,47$). Также статистическая значимость не выявлена между неблагоприятным исходом и группами сравнения пациентов из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» ($RR=1,0\%$ $CI = 0,62-1,62$, $p = 1$) (табл. 27).

Таблица 28 - Результаты лечения больных из группы
«неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» (абс. числа и проценты)

Результат лечения	Группа 1 симптоматическая терапия (n=28)		Группа 2 схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (n=26)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс ХТ	–	–	9	34,6	<0,001
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	23	82,1	14	53,8	0,025
Смерть не от туберкулеза	1	3,6	1	3,8	–
Выбыл за пределы Архангельской области	4	14,3	2	7,8	–

Статистически значимая разница выявлена между благоприятным исходом и группами сравнения пациентов из категории «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» (RR = 1,53 % CI = 1,03 – 2,27, p = 0,025). Также статистическая значимость выявлена между неблагоприятным исходом и группами сравнения пациентов из категории «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» (RR = 0% CI = 0 – 0,41, p<0,001) (табл. 28).

ГЛАВА 5

Результаты лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов

Архангельская область принимает активное участие в исследованиях по оптимизации схем лечения для больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью. Так, с февраля 2014 г. по декабрь 2017 г. 21 пациент с ШЛУ-ТБ получал лечение новыми противотуберкулезными препаратами – бедаквилин, деламанид, клофазимин, линезолид, имипенем, амоксиклав. В 2014 г. в исследование были включены 2 пациента, в 2015 г. – 8 пациентов, в 2016 г. – 9 пациентов, в 2017 г. – 3 пациента.

Преобладали мужчины в возрасте 40–49 лет – 6 человек (29%), (рис. 11). Большая часть пациентов проживали в городе Архангельске – 7 (34%).

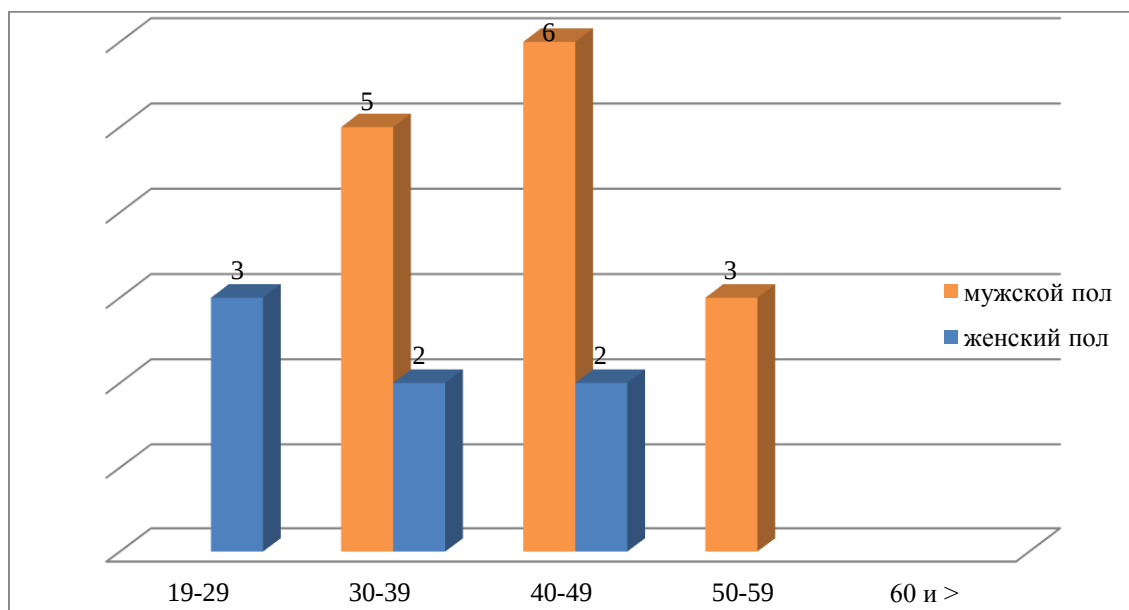


Рисунок 11 - Возрастно-половой состав пациентов (абс. числа)

Диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 11 пациентов (53%), инфильтративный туберкулез – у 9 пациентов (43%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 1 пациента (5%). Двустороннее поражение легких наблюдалось

у 17 пациентов (82%), деструкция в легких определялась у 19 пациентов (91%) (рис.12).

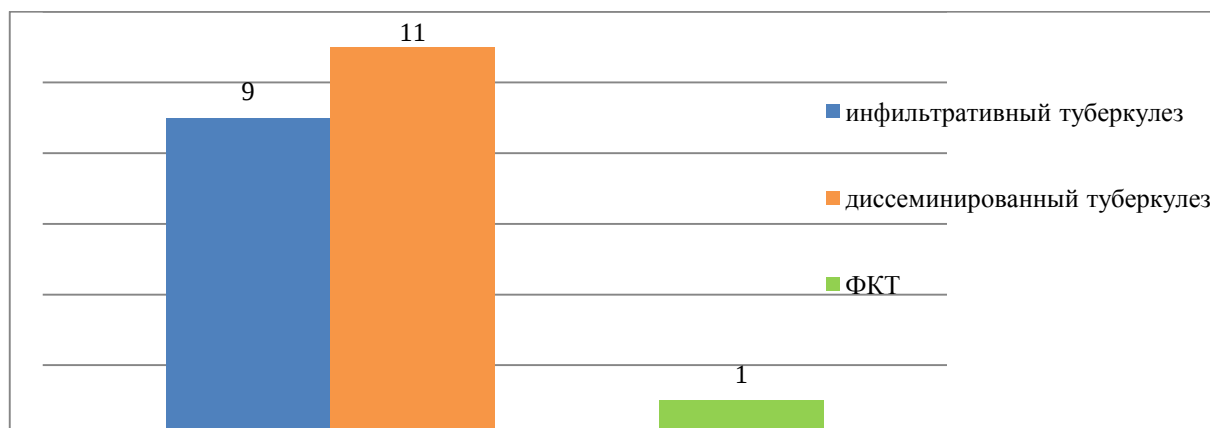


Рисунок 12 - Клинические формы туберкулеза

Положительный результат исследования мазков мокроты на МБТ имели 77% пациентов, у всех пациентов культура микобактерии была получена методом посева (табл. 29).

Таблица 29 - Результаты бактериологического исследования мокроты (абс.числа и проценты)

Микроскопия мазка мокроты		Культуральный метод исследования мокроты	
Абс. числа	%	Абс. числа	%
16	77	21	100

Наиболее часто МБТ были устойчивы к HREKmOfx – у 13 пациентов (62%) (табл. 30).

Таблица 30 - Данные тестов лекарственной чувствительности (абс.числа и проценты)

Лекарственная устойчивость	Абс.числа	%
HRKmCmOfx	1	5

HREKmOfx	13	62
HRECMOfx	1	5
HRECMKmOfx	6	29

Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ новыми лекарственными препаратами представлены в таблице 31. Эффективный курс химиотерапии был зарегистрирован у 61,9 % пациентов, неэффективное лечение у 4,7 % пациентов, прерванное лечение – у 19% пациентов, смертность от туберкулеза – у 4,8 % пациентов (1 человек).

Таблица 31 - Результаты лечения пациентов (абс.числа и проценты)

Результат лечения	Абс.	%
Эффективный курс химиотерапии	13	61,9
Неэффективное лечение	1	4,8
Прерванное лечение	4	19
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	1	4,8
Смерть не от туберкулеза	1	4,7
Выбыл за пределы Архангельской области	1	4,8

Кроме того, в рамках исследования было проведено сравнение результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему химиотерапии МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением препаратов 3-го ряда (амоксиклав и кларитромицин) и больных ШЛУ-ТБ, получавших новые противотуберкулезные препараты (табл.32).

Таблица 32 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда и Amx\cv и Clr, и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые ПТП (абс.числа и проценты)

Результат лечения	схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (n=80)	новые ПТП (n=21)	p
----------------------	--	---------------------	---

	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс ХТ	27	33,6	13	61,9	0,050
Неэффективное лечение	–	–	1	4,8	–
Прерванное лечение	–	–	4	19	–
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	41	51,3	1	4,7	<0,001
Смерть не от ТБ	5	6,2	1	4,8	0,797
Выбыл за пределы Архангельской области	7	8,9	1	5,8	–

Выявлена статистически значимая разница между результатами лечения (эффективный курс химиотерапии и смерть от туберкулеза) в группах пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением препаратов 3-го ряда (амоксиклав и кларитромицин) и пациентов, получавших новые противотуберкулезные препараты ($RR = 0,59\%$ $CI = 0,37 - 0,96$, $p = 0,050$); ($RR=10,76\%$ $CI = 1,57 - 73,75$, $p = <0,001$) (табл.32).

Оценены результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ групп «новый случай», «прерванное лечение МЛУ-ТБ», «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» (табл.33, 34, 35).

Таблица 33 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением Амх\св и Clr, и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые ПТП из группы «новый случай» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	схема МЛУ-ТБ с Амх\сви Clr (n=30)		новые ПТП (n=4)		Р
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс химиотерапии	15	50	2	50	1,0

Прерванное лечение	–	–	2	50	–
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	10	33,4	–	–	0,169
Смерть не от туберкулеза	3	10	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	2	6,6	–	–	–

Статистической взаимосвязи между благоприятным исходом (эффективный курс химиотерапии) в группах сравнения пациентов с ШЛУ-ТБ из категории «новый случай» выявить не удалось ($RR = 1,0$ % $CI = 0,35 - 2,84$, $p=1,0$). Также не удалось выявить статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (умер от туберкулеза) в группах пациентов с ШЛУ-ТБ из категории «новый случай» ($p = 0,169$) (табл.33).

Таблица 34 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением $Amx\backslash cv$ и Clr , и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые ПТП из группы «прерванное лечение МЛУ-ТБ» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	схема МЛУ-ТБ с $Amx\backslash cv$ и Clr (n=15)		новые ПТП (n=1)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс химиотерапии	3	20	1	100	0,070
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	10	66,7	–	–	0,420
Выбыл за пределы Архангельской области	2	13,3	–	–	–

Не выявлено статистически значимой разницы между благоприятным исходом (эффективный курс химиотерапии) в группах больных из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» ($RR = 0,20$ % $CI = 0,07 - 0,55$, $p = 0,070$). Также не удалось выявить статистической взаимосвязи между неблагоприятным

исходом (умер от туберкулеза) в группах пациентов с ШЛУ-ТБ из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» ($p = 0,420$) (табл.34).

Таблица 35 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением Amx\сви Clr, и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые ПТП из группы «неэффективное лечение МЛУ-ТБ» (абс.числа и проценты)

Результат лечения	схема МЛУ-ТБ с Amx\сви Clr (n=26)		новые ПТП (n=6)		p
	Абс.	%.	Абс.	%	
Эффективный курс химиотерапии	9	34,6	4	66,6	0,150
Неэффективное лечение (Смерть от туберкулеза)	14	53,8	2	33,4	0,360
Смерть не от туберкулеза	1	3,8	—	—	
Выбыл за пределы Архангельской области	2	7,7	—	—	

В обеих группах пациентов с результатом «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» не выявлено статистически значимой разницы летального исхода ($RR = 1,62\%$, $CI=0,49-5,29$, $p=0,360$). Не выявлено статистически значимой разницы благоприятного исхода в обеих группах пациентов с результатом «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» ($RR = 0,52$ % $CI = 0,24 - 1,13$, $p = 0,150$)(табл.35).

Среднее время прекращения бактериовыделения методом микроскопии мазка мокроты среди пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших лечение новыми противотуберкулезными препаратами, составило 3,4 месяца. Среднее время прекращения бактериовыделения культуральным методом у пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших лечение новыми противотуберкулезными препаратами, – 3,5 месяца (рис. 13).

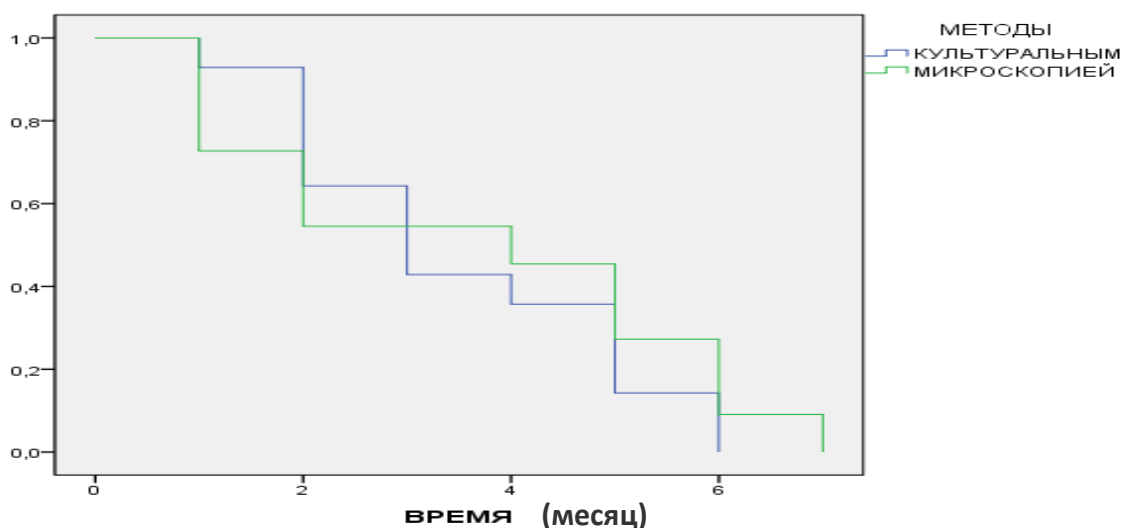


Рисунок 13 - Время прекращения бактериовыделения методом микроскопии мазка мокроты и культуральным методом у пациентов с ШЛУ-ТБ (месяц)

Четверо пациентов, прервавших курс химиотерапии после пяти месяцев лечения, прекратили бактериовыделение и находятся под наблюдением районных фтизиатров. Пациенты ежемесячно проходят бактериологическое обследование и каждые 6 месяцев рентгенологическое обследование. Отрицательной бактериологической или рентгенологической динамики не наблюдалось.

У одного пациента на фоне лечения BdqDlmCfzAmx/clv сохранялось бактериовыделение микроскопией мазка мокроты и культуральными методами после 12 месяцев лечения, поэтому был зарегистрирован результат – «неэффективный курс лечения». Пациент после двухгодичного наблюдения умер от прогрессирования болезни.

На фоне приема новых противотуберкулезных препаратов у пациентов были зарегистрированы неблагоприятные побочные реакции. Во время приема бедаквилина пациенты жаловались на боли в правом подреберье, диспепсические расстройства, боли в суставах (табл.36). При приеме бедаквилина и деламанида двух пациентов беспокоили симптомы нарушения ритма сердца, при этом изменения были зарегистрированы на ЭКГ. На препарат

деламанид регистрировалась побочная реакция в виде анемии средней и тяжелой степени тяжести, гипокалиемия. Наиболее часто возникала побочная реакция на линезолид в виде полинейропатии. У четырех пациентов была уменьшена дозировка линезолида с 1,2 до 0,6г. При приеме клофазимина один пациент жаловался на изменение окраски кожного покрова. При лечении имипенем/циластатин у 12 пациентов зарегистрировано повышение показателя креатинина и снижение показателей клубочковой фильтрации. Шести пациентам не удалось медикаментозным методом купировать побочные реакции (гепатотоксическая реакция, эозинофилия, нефротоксическая реакция, анемия, полинейропатия) и противотуберкулезные препараты временно были отменены. Пациент с летальным исходом получал лечение препаратами EZCmMfxBdqAmx/clvCsPto в течение 311 дней и получил 23 дозы Bdq. В дальнейшем препарат бедаквилин был отменен из-за нефротоксической реакции.

Таблица 36 - Побочные реакции на противотуберкулезные препараты
(абс.числа и проценты)

Побочная реакция	Предполагаемый препарат	Количество пациентов (%)
аллергодерматит	LzdImpCfz	1 (4,8%)
анемия	Lzd	9 (42,9%)
артралгия	Bdq	1 (4,8%)
гастрит	LzdImp	2 (9,5%)
гепатотоксическая реакция	LzdBdq Imp Amx/clv	6 (20,7%)
гипокалиемия	LzdImpDlm	3 (14,3%)
дисбактериоз	LzdImpAmxDlm	4 (19,1%)
неврит зрительного нерва	Lzd	2 (9,5%)
нефротоксическая реакция	LzdImp	4 (19,1%)
нарушение ритма сердца	BdqDlm	2 (9,5%)

полинейропатия	LzdImp	8 (38,1%)
тошнота и рвота	BdqImp	2 (9,5%)
эозинофилия	Imp	1 (4,8%)

В большинстве случаев у пациентов с ШЛУ ТБ при лечении новыми противотуберкулезными и перепрофилированными препаратами преобладали побочные реакции I и II степени тяжести (табл. 37).

Таблица 37 - Распределение пациентов по степени
токсичности нежелательных явлений

Степень тяжести	Количество случаев побочных реакций
1 (слабое)	66
2 (умеренное)	50
3 (тяжелое)	11
4 (угрожающее жизни)	1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Архангельской области, начиная с 2001 года, сохраняется тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом, однако показатели распространенности лекарственно устойчивых штаммов МБТ, в том числе МЛУ, значительно превышают средние значения по стране, что создает угрозу дальнейшему улучшению эпидемиологической ситуации.

На основе персонифицированного учета пациентов бактериологической лабораторией и организационно-методическим кабинетом ГБУЗ АО «АКПТД» осуществляется мониторинг лекарственной устойчивости МБТ. Полученные данные показывают, что на территории Архангельской области с ноября 2006 г. по декабрь 2017 г. ШЛУ-ТБ был зарегистрирован у 175 пациентов, наибольшее количество пациентов отмечено в 2007г. – 29 случаев, в 2008 г.– 23 случая, а с 2009 г. по 2017 г. ежегодно регистрировалось от 8 до 22 случаев. В течение всего периода наблюдения преобладали пациенты с поражением легких– 172 человека (98,8%). Лабораторными методами подтвержден диагноз туберкулеза с ШЛУ МБТ у 167 пациентов (95,3%). «Клинические случаи ШЛУ-ТБ» были диагностированы у 6 пациентов (4,7%). Диагноз был установлен с учетом тесного семейного контакта с больными, выделяющими МБТ с ШЛУ, в том числе в трех случаях (1,7%) диагностирован внелегочный туберкулез: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у одного ребенка в 2007 году, туберкулез почек у ребенка 2009 году и туберкулезный спондилит у одного взрослого. Среди пациентов с внелегочной формой туберкулеза с ШЛУ-МБТ лабораторно подтвержден туберкулез почки у одного ребенка.

У всех 157 пациентов, у которых были выделены МБТ, проведено определение чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам, в большинстве случаев была выявлена устойчивость микобактерий к HREKmOfx – у 51 пациента (27,4%).

Анализ показал, что в гражданском обществе Архангельской области ШЛУ-МБТ наиболее часто формировалась у пациентов с неэффективным лечением МЛУ-ТБ – 64 случая (36,6%), и у пациентов, прерывающих курсы химиотерапии МЛУ-ТБ – 36 случаев (20,5%). В 59 случаях (33,7%) ШЛУ-ТБ был зарегистрирован у пациентов группы «новый случай туберкулеза». Данные мониторинга эпидемиологической ситуации демонстрируют, что с 2006 по 2017 гг. количество зарегистрированных больных туберкулезом с МЛУ-МБТ сократилось в два раза, но при этом число пациентов с туберкулезом с ШЛУ-МБТ не уменьшилось (χ^2 for trend = 19.96, $p = 0,002$). Ежегодная регистрация ШЛУ-ТБ среди случаев первого эпизода лечения МЛУ-ТБ составляла от 0,2% до 19%.

По состоянию на 31 декабря 2017 г. из 175 пациентов с ШЛУ-ТБ, зарегистрированных с ноября 2006 г. по декабрь 2017 г., на учете в ГБУЗ АО «АКПТД» состояли 15 пациентов (8,6%) с активным туберкулезом. Количество инфекционно опасных пациентов с ШЛУ МБТ сократилось с 24 человек в 2007 г. до 3 человек к 2017 г.

Анализ результатов лечения пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий показал, что эффективность химиотерапии оставалась крайне низкой – 27,4 %; 91 человек (52%) умерли от туберкулеза с ШЛУ-МБТ, 10 человек (5,8%) выбыли за пределы Архангельской области, 11 человек (6,3%) умерли не от туберкулеза, и 15 человек (8,6%) больных находились на динамическом наблюдении в ГБУЗ АО «АКПТД» по состоянию на 31 декабря 2017 года. Наиболее низкие показатели эффективного лечения имели место в группах пациентов, получающих химиотерапию ШЛУ-ТБ после прерванного и неудачного лечения МЛУ-ТБ.

Исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ, прервавших химиотерапию, показало, что успешный результат («клиническое излечение») зависит от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов. Пациенты, получившие более 300 доз препаратов второго ряда, в 71,1% случаев

были переведены в III группу диспансерного учета на фоне регулярного бактериологического и рентгенологического обследования. Показатель эффективного лечения в данной группе приблизился к целевому индикатору успешности химиотерапии МЛУ-ТБ, составляющему 75%. Однако не выявлена статистически значимая разница результатов «клиническое излечение» и «умер от туберкулеза» в группах пациентов, принявших от 200 до 300 доз и более 300 доз ($p=0,660$).

По сравнению с группой пациентов с МЛУ-ТБ, принявших более 300 доз противотуберкулезных препаратов на момент прерывания лечения, в группе пациентов, принявших менее 100 доз, процент больных с бактериовыделением методом микроскопии мазка и посева мокроты был в 9 раз выше; в группе пациентов, принявших от 100 до 200 доз, в 8 раз выше; а в группе пациентов, принявших от 200 до 300 доз, в 3 раза выше.

В повторном лечении туберкулеза среди пациентов, принявших от 200 до 300 доз препаратов, нуждались 13% человек, среди получивших более 300 доз – 14% человек. Среди всех пациентов, прервавших лечение, в течение двухлетнего периода наблюдения 50 человек (19%) начали повторный курс лечения МЛУ-ТБ в связи с возобновившимся бактериовыделением и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой. У пациентов с МЛУ-ТБ, принявших менее 100 доз противотуберкулезных препаратов, ШЛУ МБТ сформировалась в 8 случаях из 25 (32%), среди принявших от 100 до 200 доз – в 4 из 13 случаев (30%), среди принявших от 200 до 300 доз – во всех 5 случаях (100%). В группе пациентов, принявших более 300 доз, в 3 случаях из 7 сформировался пре-ШЛУ-ТБ, в 4 случаях из 7 – ШЛУ-ТБ (85%).

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом легких в Архангельской области был проведен в 2014 году. Данное исследование показало, что риск возникновения рецидива туберкулеза у пациентов с лекарственной чувствительностью МБТ, эффективно завершивших курс химиотерапии, составляет 5,8% [Андреева О.А., 2010]. В

нашем исследовании среди больных с МЛУ-ТБ, эффективно завершивших курс химиотерапии, рецидив МЛУ-ТБ составил 4% в течение 3–9 лет наблюдения. Таким образом, разницы в частоте рецидивов туберкулеза среди пациентов с эффективным курсом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области не наблюдается.

Вместе с тем, следует отметить, что повторное лечение МЛУ-ТБ в группе пациентов, прервавших курс химиотерапии, приняв более 300 доз противотуберкулезных препаратов, в четыре раза выше, чем среди пациентов, успешно завершивших полный курс химиотерапии.

Кроме того, выявлена статистически значимая разница благоприятных исходов лечения в группах пациентов, получавших повторные курсы после прерывания химиотерапии, приняв более 300, но менее 720 доз противотуберкулезных препаратов (14%), и пациентов с рецидивами МЛУ-ТБ, успешно завершивших курс лечения (4 %) ($p < 0,001$). Анализ показал, что основной причиной формирования пре-ШЛУ и ШЛУ в группе пациентов, прерывающих химиотерапию, является амплификация лекарственной устойчивости МБТ. При этом средний период, в течение которого пациенты, прервавшие химиотерапию, повторно начинают лечение, практически не отличался от периода до регистрации рецидива МЛУ-ТБ у пациентов, которые ранее эффективно завершили лечение – 11 и 18 месяцев соответственно.

В нашем исследовании использование двух препаратов 3-го ряда – амоксиклава и кларитромицина – с продолжением лечения стандартной схемой химиотерапии препаратами 2-го ряда больных с ШЛУ-ТБ позволило достигнуть эффективного курса химиотерапии у 33,7% пациентов.

Однако результаты исследования показали, что эффективность лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, которым была назначена симптоматическая терапия, и пациентов, получавших схему лечения МЛУ-ТБ совместно с препаратами 3-го ряда (амоксиклав и кларитромицин), была крайне низкой (3,1% и 33,7%

соответственно); в обеих группах наблюдалась высокая доля лиц, умерших от туберкулеза – 76,9% и 51,3% соответственно.

Вместе с тем, выявлена статистически значимая разница в результатах «эффективный курс химиотерапии» и «умер от туберкулеза» в двух группах сравнения. Эффективное лечение, подтвержденное бактериологическим и/или клинико-рентгенологическим методом у пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших симптоматическую терапию, было значительно ниже, чем у пациентов, получавших схему лечения МЛУ-ТБ совместно с препаратами 3-го ряда (3,1 % против 33,7 %) ($RR=0,14$, 95 % $CI=0,04-0,43$; $p<0,001$). В доантибактериальный период на санаторном лечении самопроизвольное излечение наблюдалось у 17% пациентов.

В Архангельской области до 2014 года – до начала применения новых противотуберкулезных препаратов – успешное лечение пациентов с ШЛУ-ТБ было зарегистрировано в 18,7% случаев, при этом смертность от туберкулеза составляла 51,2%. Низкий охват лечением больных ШЛУ-ТБ с использованием новых препаратов обусловлен отсутствием необходимого финансирования для приобретения новых лекарственных средств, а также отсутствием регистрации деламанида и клофазимина в Российской Федерации.

Ограничением нашего исследования было отсутствие возможности назначения всем больным ШЛУ-ТБ схемы химиотерапии, состоящей из 4 наиболее эффективных пероральных противотуберкулезных препаратов. По этой причине производился отбор пациентов, наиболее приверженных к лечению в исследовании.

Незначительное количество серьезных побочных эффектов позволило достичь эффективного курса терапии у 61,9 % пациентов. Четверо пациентов (19%) из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» и «безуспешное лечение МЛУ-ТБ» прервали повторный курс лечения с новыми препаратами. Только одному пациенту не удалось продолжить лечение ШЛУ-ТБ в связи с неблагоприятной побочной нефротоксической реакцией, пациент умер от

туберкулеза (4,8%). У одного подростка 17 лет, получавшего лечение новыми препаратами по схеме Dlm, Bdq, Lzd, Cfz, в период лечения были зарегистрированы неблагоприятные побочные реакции (нарушение ритма сердца, нефротоксическая реакция), которые были купированы, и в итоге лечения был зарегистрирован эффективный курс химиотерапии.

Выявлена статистически значимая разница результатов «клиническое излечение» и «умер от туберкулеза» между группами пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением препаратов 3-го ряда (амоксиклав и кларитромицин), и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые противотуберкулезные препараты: 33,6% и 61,9% ($p = 0,050$) и 51,3% и 4,7% ($p < 0,001$) соответственно.

Таким образом, в диссертационной работе проведена оценка эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с 2006 по 2014 года. в гражданском обществе Архангельской области Тенденции к снижению заболеваемости ШЛУ-ТБ не прослеживаются. Анализ показал, что туберкулез с ШЛУ-МБТ у большей части пациентов формируется на фоне неэффективного лечения МЛУ-ТБ – 36,6 %, и в результате прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ – 20,6 %. За весь период наблюдения с 2006 по 2017 гг. смертность от туберкулеза с ШЛУ-МБТ составила 52% (91 человек), а эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 48 человек (27,4 %). В этой связи весьма актуальным является анализ риска формирования ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-туберкулезом, прервавших лечение, во взаимосвязи с количеством принятых доз противотуберкулезных препаратов. Выявлено, что эффективность лечения имела прямую корреляцию с количеством доз принятых препаратов. Среди пациентов, которые приняли более 300 доз противотуберкулезных препаратов и прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, повторно начали лечение 7 человек (14 %). Из их зарегистрирован пре-ШЛУ-туберкулез у 3 и у 3 человек – ШЛУ-туберкулез (85 %). Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз.

Так же в диссертационном исследовании оценены результаты лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза с включением в основную схему МЛУ-ТБ лечения двух противотуберкулезных препаратов третьего ряда (амоксиклав и кларитромицин). Показатель эффективности лечения очень низкий (33,7%) из-за высокой доли лиц умерших от туберкулеза (51,3%).

В рамках исследования было проведена оценка результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые противотуберкулезные (бедаквилин и деламамид) и перепрофилированные (линезолид, клофазимин, имипинем, амоксиклав) препараты. Эффективный курс химиотерапии был зарегистрирован у 61,9 % человек; неэффективное лечение – у 4,8 % человек; прерванное лечение – у 19 % человек, смерть от туберкулеза – у 4,8 % человек. Только одному пациенту нам не удалось продолжить лечение новыми противотуберкулезными и перепрофилированными препаратами из-за сопутствующей патологии и нефротоксической реакции.

ВЫВОДЫ

1. В Архангельской области распространение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий среди пациентов с МЛУ-туберкулезом увеличилось с 0,2% в 2006 году до 11,3% в 2017 году ($p < 0,001$).

2. В большинстве случаев формирование ШЛУ-ТБ происходит у пациентов с неэффективным и прерванным курсом химиотерапии множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза.

3. Риск формирования пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ значительно выше у пациентов с повторными эпизодами лечения МЛУ-ТБ и имеет прямую корреляцию с количеством принятых доз противотуберкулезных препаратов второго ряда.

4. Схемы химиотерапии пациентов с ШЛУ-ТБ без включения 3-4 новых противотуберкулезных или перепрофилированных препаратов являются неэффективными: МЛУ лечение с дополнительным применением амоксиклава и кларитромицина позволило достигнуть успешного лечения в 33,6% случаев, а летальный исход от туберкулеза составил 51,3%.

5. Оптимизация лечения ШЛУ-ТБ должна основываться на применении комбинации новых (бедаквилина и деламаида) и перепрофилированных (линезолида, клофазимина, имипинема, амоксиклава) противотуберкулезных препаратов, что позволит повысить эффективность лечения до 61,9% и уменьшить смертность от заболевания до 4,7% ($p = 0,018$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг распространения ШЛУ-ТБ, внедренный в Архангельской области, необходимо использовать во всех территориях Российской Федерации для эпидемиологической оценки и предупреждения распространения данной формы туберкулеза.
2. Для улучшения результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ необходимо использовать 4-5 новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов, так как использование только двух препаратов третьего ряда (амоксиклав и кларитромицина) не улучшает результаты лечения.
3. Всем пациентам с МЛУ-ТБ необходимо проводить тест лекарственной чувствительности к инъекционным препаратам и фторхинолонам для коррекции схемы лечения при диагностике пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ с целью предупреждения неэффективного курса лечения.
4. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ должно проводиться под непосредственным контролем медицинского персонала с организацией социально-психологической поддержки пациентов для уменьшения случаев прерванного лечения и предупреждения формирования ШЛУ-ТБ.
5. Дальнейшим вектором научного развития в данном направлении является установление мониторинга ШЛУ-ТБ во всех регионах страны и разработка наиболее эффективного режима химиотерапии для данной категории пациентов с целью предупреждения распространения штаммов МБТ с ШЛУ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного диссертационного исследования открывают перспективы дальнейшей разработки темы с оценкой результатов лечения больных ШЛУ-ТБ с применением комбинации новых (бедаквилина и деламаманида) и перепрофилированных (линезолида, клоfazимина, имипинем, амоксиклава) противотуберкулезных препаратов с целью уменьшения заболеваемости среди данной категории больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГБУЗ АКПТД – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

МБТ – микобактерии туберкулеза

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПТП – противотуберкулезные препараты

РФ – Российская Федерация

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ-ТБ – широкий лекарственно- устойчивый туберкулез

Amx/Clv – амоксиклав

Am – амикацин

Bdq – бедаквилин

Cfz – клофазимин

Clr – кларитромицин

Cm – капреомицин

Cs –циклосерин

Dlm – деламанид

E – этамбутол

Imp/Cln – имипенем + циластатин

Km – канамицин

Lfx – левофлоксацин

Lzd – линезолид

Mfx – моксифлоксацин

Pas – парааминосалициловая кислот

Pto – протионамид

Z – пиразинами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева О. А. Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение / О. А. Андреева, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Экология человека. – 2010. – № 8. – С. 56–60.
2. Балабанова Я. М. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России / Я. М. Балабанова, М. Радди, К. Грэм // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 25–31.
3. Балабанова Я. М. Использование автоматизированной системы Bactec MGIT 960 в диагностике лекарственной устойчивости к резервным противотуберкулезным препаратам в г. Самаре / Я. М. Балабанова, И. М. Федорин, Н. А. Маломанова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 10. – С. 63–70.
4. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии / Г.С. Баласанянц // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48–53.
5. Баранов А. А. Распространение первичной лекарственной устойчивости при туберкулезе в четырех административных территориях Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / А. А. Баранов, А. О. Марьяндышев, Н. И. Низовцева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 9–12.
6. Бастиан И. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / И. Бастиан, Ф. Порталс. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
7. Батыршина Я. Р. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium Tuberculosis* к фторхинолонам в

- Новосибирской области / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–33.
8. Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ / А.В. Филиппов, С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – №1(12). – С. 49–50.
9. Богородская Е. М. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу / Е. М. Богородская, С. А. Стерликов, С. А. Попов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 8–14.
10. Борисов С.Е. Бедаквилин – новый противотуберкулезный препарат / С.Е. Борисов, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – №1-2. – С. 44–51.
11. Васильева И. А. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе [Электронный ресурс] / И. А. Васильева, Л. И. Арчакова, А. О. Марьяндышев. – Режим доступа:<http://www.skkttd.com>.
12. Васильева И. А. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, В. Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31–38.
13. Васильева И. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева, А. Э. Эргешов. – М.; Тверь: Триада, 2014. – 56 с.
14. Вишневский Б.И. Вирулентность *Mycobacterium Tuberculosis* / Б.И. Вишневский, О. А. Маничева, П.К. Яблонский // Инфекция и иммунитет. – 2014. – № 4. – С. 319–330.
15. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской

- области / П. И. Елисеев, А. Детьен, Р. Дэйкомб [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 12. – С. 10–17.
16. Влияние разных противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, О. В. Ловачева[и др.]// Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 10. – С. 9–14.
 17. Временное руководство ВОЗ по использованию бедаквилина для лечения МЛУ-ТБ, 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle>.
 18. Винокурова М.К. Результаты совершенствования диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в республике Саха (Якутия) /. М.К. Винокурова, О.Д.Петрова, С.Н.Кондаков, А.Ф. Кравченко //Туберкулез и болезни легких– 2019. - №97 – С.53-54.
 19. Галкин В. Б. Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Северо-Западном Федеральном округе / В. Б. Галкин, М. В. Шульгина // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы: материалы I Конгресс национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 303–305.
 20. Гельманова И. В. Препятствия успешному лечению туберкулеза в Томске, РФ: отсутствие приверженности, прерывание лечения и развитие полирезистентных форм [Электронный ресурс] / И. В. Гельманова. – Режим доступа:<http://www.pih.ru/docs/Problems>.
 21. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года // Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. – Женева, 2014. –С. 1–4.
 22. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2013 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: Режим доступа:http://www.who.int/tb/publications/2013/end_ttb_essential.pdf.

23. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2015 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: [http://www.who.int/tb/publications/2015/end tb essential.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2015/end%20tb%20essential.pdf).
24. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2017 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: [http://www.who.int/tb/publications/global report/ gtbr 2017](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017).
25. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон» / П.К. Яблонский, Т.И. Виноградова, Ю. Н. Левашев[и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 3. – С. 111–115.
26. Елисеев П. И. Результаты применения Genotype MTBD Rplus и Bactec MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза / П. И. Елисеев, Е. И. Никишова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 31–34.
27. Елисеев П. И. Результаты применения GENOTYPE MTB DR SL для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к этамбутолу, офлоксацину, канамицину и капреомицину в Архангельской области / П. И. Елисеев, И. В. Тарасова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 32–35.
28. Елисеев П.И. Роль молекулярно-генетических методов в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий / П. И. Елисеев, И. В. Тарасова, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 19.
29. Жанг Ю. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* / Ю. Жанг// Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 1320–1330.
30. Использование метода MIRU-VNTR в изучении причин рецидивов туберкулеза и появления повторного бактериовыделения в период лечения туберкулеза легких / Е. В. Антушева, П. И. Елисеев, И. В. Тарасова, А. О.

- Марьяндышев // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием. – М., 2015. – С. 37–31.
31. История развития учения о туберкулезе [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://ftiza.su/istoriya-razvitiya-ucheniya-o-tuberkuleze>.
32. Казенный Б.Я. Подход к лечению пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Орловской области / Б.Я. Казенный, Ю.Ю. Киселева, Т.В. Иконникова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1S. – С. 14–21.
33. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых / П. К. Яблонский, И. А. Васильева, А. Э. Эргешов [и др.]. – М. :[б. и.], 2013. – 27 с.
34. Клинический приме эффективного лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью с использованием новых противотуберкулезных препаратов / М. В. Павлова, Е. С. Ершова, Н. В. Сапожникова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – № 12. – С. 58–62.
35. Клиническое и программное руководство по лечению туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://www.endTB.org>.
36. Кондаков С.Н. Медико-социальная характеристика и исход химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя /С.Н. Кондаков, М.К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких –. 2015. – № 7. – С. 73–74.
37. Кондря А. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты и факторы, способствующие их развитию, у больных с длительно текущим туберкулезом легких / А. Кондря, А.Мордык, С. Руденко // Врач. – 2016. – №11. – С. 5–9.

38. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Г. Самойлова, И. А. Васильева, Т. Р. Багдасарян, С. В. Моисеева // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2013. – № 19. – С. 973.
39. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания / П. К. Яблонский, Б. И. Вишневский, Н. С. Соловьева [и др.]// Инфекция и иммунитет. – 2016. – № 2. – С. 133–140.
40. Лепшина С.М. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных мультирезистентным туберкулезом легких / С.М. Лепшина, О.В. Сердюк, Е.В. Тищенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – № 2. – С. 219–221.
41. Лондон Л. Содержание больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях закрытого типа: в поисках равновесия между защитой системы здравоохранения, прав личности и общественного здоровья / Л. Лондон // Туберкулез и легочные заболевания. – 2011. – № 2-1. – С. 59–72.
42. Марьяндышев А.О. Чувствительность и специфичность методов генотипирования при диагностике туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и микобактериозов / А. О. Марьяндышев, П.И. Елисеев // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 64–70.
43. Морозова Т. Е. Контроль безопасности лекарственных средств, Практические вопросы фармаконадзора : учебное пособие / Т. Е. Морозова, Е. Н. Хосева, О. А. Вартанова, С. М. Рыкова. – М. :Мед.информ. агентство, 2014. – 112 с.
44. Наумов А. Г. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схеме лечения больных туберкулезом с множественной / широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. А.Г. Наумов, А.В. Павлунин // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 98. – С. 75 – 82.

45. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году: отчет Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России / О. Б. Нечаева. – М. : [б. и.], 2013. – 16 с.
46. Никишова Е. И. Внедрение мероприятий, направленных на уменьшение распространенности лекарственного устойчивого туберкулеза в Архангельской области : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Никишова Елена Ильинична. – СПб., 2014. – 48 с.
47. Никишова Е. И. Мониторинг туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области / Е. И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 3–7.
48. Основные генотипы *M. tuberculosis*, циркулирующие в Республике Саха (Якутия) / М.К. Винокурова, Н.Е. Евдокимова, Г.И. Алексеева, А.Ф.Кравченко, Е.Д. Савилов, О.Б. Огарков, С.Н. Жданова // Туберкулез и болезни легких – 2015. – №6. – С.38– 39.
49. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ Минздравсоцразвития РФ от 21.03.2003 г. № 109 // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 12. – С. 43–45.
50. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951
51. Опыт применение линезолида в комплексном лечении больных туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, В. Н. Зимина [и др.]// Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
52. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя./Т.И.

- Морозова, .О.Н. Отпущенникова, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. № 94(2) – С.:29-35
53. Отс О. Н. Хирургическое лечение туберкулёза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / О. Н. Отс, Т. В. Агкацев, М. И. Перельман // Проблемы туберкулёза. – 2013. – № 2. – С. 3–10.
54. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016-2020 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe>.
55. Плетнев А. А. Роль хирургической тактики при лекарственно устойчивом туберкулезе легких / А. А. Плетнев, М. М. Быков // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ: материалы I Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 228–229.
56. Попов С.А. Потенциальные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственно устойчивым возбудителем / С.А. Попов // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 42–47.
57. Расследование вспышки туберкулеза в медико-социальном учреждении Архангельской области с использованием молекулярно-генетических методов / Е. В.Антушева, О. М.Миронюк, И. В. Тарасова [и др.]// Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 36–39.
58. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулёз» [Электронный ресурс]: справ. для нац. программ борьбы с туберкулёзом. –Режим доступа:<http://www.euro.who.int>.
59. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области / А. И.Гайда, Е.И. Никишова, Д.В. Перхин, А.О. Марьяндышев // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы : I

Конгресс национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 196–197.

60. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском секторе Архангельской области / А.И.Гайда, О.М.Свешникова, В.Н. Верховая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 7. – С. 5–10.
61. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению «зеленый свет» Всемирной организации здравоохранения 2005 г. в Архангельской области / Н. А. Власова, Е. И. Никишова, О. М. Миронюк, А. О. Марьяндышев// Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 44–49.
62. Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий / Г.Л. Гуревич, Е.М.Скрягина, М.И.Дюсьмикеева, Я. И. Исайкина // Известия Национальной академии наук Беларуси. –2018.–№1. – С.40–54.
63. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в 114 регионах Российской Федерации / В. В. Тестов, С. А. Стерликов, И. А. Васильева, Т. Ч. Касаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9–13.
64. Романова Е.В. Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Е.В. Романова, В.А. Гусева, В.Ю. Мишин // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 85–86.
65. Руководство по программному ведению лекарственно устойчивого туберкулеза / Департамент "Остановить туберкулез", Всемирная организация здравоохранения. – Женева : воз, 2013. – 18 с.

66. Салина Т.Ю. Молекулярно-генетические особенности лекарственной устойчивости к рифампицину и распространенность мутаций в гене *rpoB* на территории саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И.Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2014 –№ 4 – 22 – 25.
67. Самойлова А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии / А. Г. Самойлова, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2005. – № 7. – С. 3–8.
68. Самойлова А. Г. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–29.
69. Ситуация по туберкулезу в территориях, курируемых Центральным НИИ туберкулеза РАМН, 2010-2013 гг. : информ.письмо. – М. : [б. и.], 2014. – 9 с.
70. Скрыгина Е. М. Результаты когортного анализа лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью/ Е. М. Скрыгина, О. М. Залуцкая // Медицинская панорама. – 2010. – № 9. – С. 31–34.
71. Стерликов С.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. в Российской Федерации и в мире / С. А. Стерликов, В.В. Тестов, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 1. – С. 22–27.
72. Терапия туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Г. Исаева, С.Ж. Бектасов, Г.С. Еркенова, Х. М. Даутова // Вестник КазНМУ. – 2017. –№2. – С.156–159.
73. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией /Э.В. Ваниев, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №7. –С. 56–60.

74. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М. : Триада, 2015. – 312 с.
75. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью излечим: опыт Томской области России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://geum.ru/next/refrt-31464.html>.
76. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева, Т. Р. Багдасарян, Г. С. Баласанянц[и др.]. – 3-е изд. – М. : [б. и.], 2015. – 68 с.
77. Филиппова О.П. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / О.П. Филиппова, О.В. Ревякина, Т.В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6–12.
78. Ханин А.Л. Формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза во время курса противотуберкулезной химиотерапии. Медицинские аспекты предотвращения эпидемии лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.Л. Ханин, С.А. Долгих, И.Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 2. – С. 61–65.
79. Частота и характер лекарственных осложнений от химиопрепаратов у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких / Ф. К. Машпулатова, И. К. Мухамедиев, З. К. Абдуразакова, Ю. В. Долгушева // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : материалы III Международной научной конференции – М., 2016. – С. 50–53.
80. Шилова М. В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М. В. Шилова // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.

81. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2014. – № 1. – С. 50–56.
82. ШЛУ-ТБ, 2015 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: www.who.int/tb/challenges/mdr.
83. Эволюция фтизиатрии – поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза / М. В. Павлова, П. К. Яблонский, Н. В. Сапожникова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 7. – С. 127–132.
84. Выполнимость и экономическая эффективность лечения МЛУ ТБ по программе DOTS-Plus в Российской Федерации. Проект ВОЗ «Экономическая эффективность борьбы с туберкулезом в Российской Федерации» // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2005. – № 3. – С. 3–8.
85. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России [Электронный ресурс].–Режим доступа:<http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2017tb.pf>.
86. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / С. Е. Борисов, Т. Н. Иванушкина, Д. А. Иванов [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.
87. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова, И. А. Васильева, А. К. Иванов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 023–029.
88. Abbate E. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine / E. Abbate, M. Vescovo, M. Natiello // J. of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published. – 2011. – N 12. – P. 1–5.

89. Acquired Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis / R. R. Kempker, M. Kipiani, V. Mirtskhulava[et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, N 6. – P. 992–1001.
90. Bedaquiline bulletin: understanding the 2017. WHO Meeting Report on the use of bedaquiline for multidrug-resistant TB [Electronic resource]. – Mode of access :<http://drtb-stat.org/wp-content/uploads/2018/03>.
91. Challenges and controversies in defining totally drug-resistant tuberculosis / P. Cegielski, P. Nunn, E. V. Kurbatova, K. Weyer // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18, N 11. – P. e2.
92. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: A retrospective cohort study / V. Leimane, V. Riekstina, T. H. Holtz [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 318–326.
93. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2014. – 448 p.
94. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges / M. Aolini, A. J. Garcia-Prats, L. D'Ambrosio [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 938–943.
95. Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug-and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011-2015 / Z. Jakab, C. D. Acosta, H. H. Kluge, M. Dara // *Tuberculosis (Edinb).* – 2015. – N 6. – P. S212–S216.
96. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study/ S. E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, N 5. – doi: 10.1183/13993003.00387-2017.

97. Effects of treatment interruption patterns on treatment success among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Armenia and Abkhazia / M. Bastard, E. Sanchez-Padilla, C. Hewison [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 211, N 10. – P. 1607–1615.
98. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs // *Ann.Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40, N 5. – P. 1007–1008.
99. Epidemiological analyses of tuberculosis in Archangelsk, Russia and implementation of a rapid assay for detection of resistance in this high burden setting / P. Eliseev, A. O. Maryandyshev, E. I. Nikishova [et al.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> // *Intern. J. of Micobacteriology.* – 2013. – Vol. 2, N 2. – P. 103–108.
100. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET / G. Sotgiu, G. Ferrara, A. Matteelli [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, N 4. – P. 871–881.
101. Espinal M. A. Treatment outcome of multidrug resistant (MDR) tuberculosis (TB) cases under programme conditions / M. A. Espinal, S. J. Kim, Y. P. Hong // *Jnt. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1998. – N 2, suppl. 2. – P. 371.
102. Estimation of XDR-TB in European part of the Russian Federation / V. Testov, I. Vasilyeva, V. Puzanov [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1905.
103. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin) / I.A. Mirza, F. A.Khan, K. A.Khan [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2015. – Vol. 25, N 5. – P. 337–341.
104. Extensively drug-resistant, tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital / C. Y. Jeon, S. H. Hwang, J. H. Min [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, N 1. – P. 42–49.

105. Gelmanova I.Y. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance / I.Y. Gelmanova, S. Keshavjee, V. T. Golubchikova [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. – 2007. – Vol. 3, N 85(9). – P. 703–711.
106. Global tuberculosis report 2013 / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2013. – 306p.
107. Global tuberculosis report 2014 / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2014. – 171 p.
108. Global tuberculosis report 2016 / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2016. – 214 p.
109. Guidelines for establishing dots-plus pilot projects for the management of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) // Bulletin of the World Health Organization. – 2000. – N 6 – P. 95.
110. Leimane V. Treatment and management of MDR-TB in Latvia / V. Leimane // Bulletin of the World Health Organization. – 2013. – Vol. 85, N 5. – P. 325–420.
111. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis / L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. Le Dû [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49, N 3. – doi: 10.1183/13993003.01799-2016.
112. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia / I.Y. Gelmanova, F. Ahmad Khan, M. C. Becerra [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19, N 4. – P. 399–405.
113. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline European Respirator / E. Pontali, L. D'Ambrosio, R. Centis [et al.] // J. Eur. Resp. – 2017. – Vol. 49, N 3.
114. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline European Respirator / E. Pontali, L. D'Ambrosio, R.

- Centis [et al.] // J. Eur. Resp. – 2017. – Vol. 49, N 3. – doi: 10.1183/13993003.00146-2017.
115. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future / C. Lienhardt, M. Raviglione, M. Spigelman [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, suppl. 2. – P. 241–249.
 116. Ohkado A. Tuberculosis drug resistance and treatment outcomes under DOTS setting in large cities in the Philippines / A. Ohkado, L. Aguiman, S. Adlaw // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 283–289.
 117. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions / R. Prasad // Indian. J. Tuberc. – 2010. – Vol. 57, N 4. – P. 180–191.
 118. Prasad, R. Multidrug resistant tuberculosis: trends and control / R. Prasad, N. Gupta, M. Singh // Indian J. Chest Dis. Allied Sci. – 2014. – Vol. 56, N 4. – P. 237–246.
 119. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia / V. V. Punga, W. M. Jakubowiak, I. D. Danilova [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – N 13. – P. 1309–1312.
 120. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / X. Zhang, M. E. Falagas, K. Z. Vardakas [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 603–615.
 121. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis \ M. Geoffrey; C. Cameron, N.B. Capon [et al.] // J. British Medical. – 1948. – N 2. – P. 769
 122. The Global Consortium for Drug-resistant Tuberculosis Diagnostics (GCDD) design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis / N. Hillery, E. J. Groessl, A. Trollip [et al.] // Trials. – 2014. – Vol. 15. – P. 434.

123. The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2014. – 48 p.
124. Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis, 2016 [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en>.
125. Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis, 2016 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en>.
126. Treatment of drugresistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis / N. Ndjeka, F. Conradie, K. Schnippel [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19, N 8. – P. 979–985
127. Tuberculosis in the European Region [Electronic resource]: fact sheet / World Health Organization. – Copenhagen, 2017. – Mode of access: <http://www.euro.who.int>.