

На правах рукописи

САМОЙЛОВА АНАСТАСИЯ ГЕННАДЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ПРИЧИНЫ ЕЕ
ФОРМИРОВАНИЯ**

14.01.16 – Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научные консультанты:

Доктор мед. наук, профессор Васильева Ирина Анатольевна

Доктор биол. наук, профессор Черноусова Лариса Николаевна

Официальные оппоненты:

Кузьмина Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, заведующая курсом факультетской терапии БУВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры "Сургутский государственный университет»

Маркелов Юрий Михайлович, доктор мед. наук доцент, заведующий курсом фтизиатрии кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза ГБОУ ВПО "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО "Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 31 октября 2017 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «___» июля 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В течение последних пятнадцати лет в Российской Федерации отмечается снижение основных эпидемических показателей по туберкулезу. Показатель заболеваемости за этот период уменьшился в 1,5 раза и достиг 57,7 на 100 тысяч населения в 2015 году, а показатель смертности - более чем в два раза и составил 9,1 на 100 тысяч населения (Габбасова, Л.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2014 –2015 г.г. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. 89 с.).

Несмотря на позитивную тенденцию в эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в течение последних 15 лет включает Российскую Федерацию в список стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Это связано с ростом значений показателей заболеваемости, распространенности и абсолютного числа больных с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) (World Health Organization. Global tuberculosis report. - Geneva: World Health Organization. 2016).

За последние 10 лет доля впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ возросла с 11,4% до 26,8%, а в ряде субъектов достигла 30% и выше (Габбасова, Л.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2014 –2015 г.г. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. 89 с.), тогда как данный показатель в США равен 1,1%, Великобритании - 1,2%, Германии - 2,9%, Китае -5,7%, Индии 2,2%. При этом, по общему числу больных туберкулезом с МЛУ МБТ Российская Федерация является третьей в мире после Китая и Индии (World Health Organization. Global tuberculosis report. - Geneva: World Health Organization. 2016).

Ситуация осложняется тем, что в последние годы отмечается расширение спектра лекарственной устойчивости МБТ, особенно к бактерицидным противотуберкулезным препаратам групп фторхинолонов, аминогликозидов и полипептидов. Наиболее опасной разновидностью туберкулеза с МЛУ является туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ, составляющий по данным ВОЗ 9,5-9,7% от всех случаев туберкулеза с МЛУ МБТ (Там же). По данным выборочного исследования доля больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в Российской Федерации превышает расчетный показатель ВОЗ и составляет 14,3% (Тестов, В.В. и др. ШЛУ ТБ в Европейской части Российской Федерации. ERJ. 2016. Т. 48. №60).

По данным официального статистического наблюдения эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в настоящее время недостаточно высока и составляет 47,6% (Габбасова, Л.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2014 –2015 г.г. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. 89 с.), что связано с трудностями длительного ежедневного применения комбинации из пяти-шести дорогостоящих химиотерапевтических средств в течение двух лет и их плохой переносимости. Эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя как в мире, так и в Российской Федерации, имеет крайне низкие значения и составляет около 26% (Там же), что является следствием недостаточного набора эффективных для этой группы больных бактерицидных противотуберкулезных препаратов, доступных специалистам практического здравоохранения.

Низкая эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ может способствовать не только росту смертности и заболеваемости лекарственно устойчивым туберкулезом в Российской Федерации, но и увеличению экономических потерь страны в связи с нетрудоспособностью значительного количества граждан.

Вместе с тем, достижения молекулярной генетики в 21 веке позволили ученым выявить механизмы возникновения лекарственной устойчивости МБТ и разработать высокотехнологичные экспресс-методы определения чувствительности МБТ к ряду основных и резервных противотуберкулезных препаратов, основанные на полимеразной цепной реакции.

Кроме того, в последние десятилетия идет активный поиск и внедрение в клиническую практику новых противотуберкулезных и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью, способных быстро подавить микобактериальную популяцию, устойчивую к широко используемым препаратам. Однако в настоящее время не определены наиболее эффективные схемы лечения больных с ШЛУ МБТ, основанные на результатах новых молекулярно-генетических методов, не выявлена значимость отдельных препаратов. В то же время частота случаев туберкулеза с ШЛУ возбудителя в разных странах различна, что требует оценки факторов, способствующих развитию этого вида резистентности МБТ.

Решение указанных научных задач является актуальным, поскольку открывает новые подходы к пониманию природы ШЛУ МБТ и к разработке новой стратегии лечения больных туберкулезом с ШЛУ.

Степень разработанности. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, диагностированных с помощью культуральных бактериологических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя, при применении традиционных противотуберкулезных препаратов изучена достаточно полно, однако результаты этих исследований демонстрируют недостаточную эффективность лечения больных.

Проблема туберкулеза с ШЛУ возбудителя изучена недостаточно в связи с ее относительной новизной. Исследования, определяющие факторы развития ШЛУ возбудителя концентрируются преимущественно на организационных факторах. Научные данные об эффективности лечения больных туберкулезом с

ШЛУ МБТ при применении молекулярно-генетических методов и новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов носят единичный характер.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* путем разработки алгоритмов ускоренной диагностики и лечения с использованием новых лекарственных препаратов и оценка факторов риска формирования ШЛУ *M. tuberculosis*.

Задачи исследования

1. Определить частоту формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* при разных стартовых режимах терапии и различной исходной лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* и ее влияние на эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания.

2. Выявить медицинские факторы риска формирования ШЛУ *M. tuberculosis*.

3. Определить клинические особенности течения туберкулеза легких с ШЛУ *M. tuberculosis*.

4. Изучить эффективность лечения больных туберкулезом легких при различном спектре МЛУ *M. tuberculosis* по бактериологическим и рентгенологическим критериям.

5. Оценить роль ускоренного стрипового метода определения лекарственной устойчивости возбудителя в эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* и определить его экономическую эффективность.

6. Провести сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* по бактериологическим и рентгенологическим критериям при применении различных схем терапии с применением новых препаратов и определить фармакоэкономические аспекты их применения.

7. Оценить влияние противотуберкулезных и антибактериальных перепрофилированных препаратов, составляющих схему химиотерапии, на эффективность лечения больных туберкулезом с различным спектром МЛУ *M. tuberculosis*.

8. Разработать алгоритм ускоренной диагностики туберкулеза легких с ШЛУ *M. tuberculosis*.

9. Разработать алгоритм составления схем химиотерапии у больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis*.

Научная новизна. Впервые показана частота формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, в т.ч. широкой, при различных стартовых режимах терапии.

Впервые установлены медицинские факторы риска развития туберкулеза легких с ШЛУ *M. tuberculosis*.

Впервые показана высокая эффективность схем лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* с включением новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов.

Впервые установлено влияние применения стрипового метода определения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам основного ряда и резервного на эффективность лечения больных с ШЛУ *M. tuberculosis*

Впервые установлено влияние включения в схемы лечения различных противотуберкулезных и перепрофилированных антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных с различным спектром МЛУ *M. tuberculosis*.

Впервые экономически обосновано применение ускоренного стрипового метода диагностики ШЛУ *M. tuberculosis* и схем лечения с использованием различных противотуберкулезных и перепрофилированных антибактериальных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные положения и выводы развивают и дополняют ряд существенных аспектов теории формирования широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза на фоне лечения, теории химиотерапии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Основные теоретические результаты исследования могут стать концептуальной основой для дальнейшего изучения подходов к химиотерапии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при воздействии дополнительных медицинских и социальных факторов, отдаленных результатов лечения этой категории больных.

Отдельные результаты работы могут быть использованы в целях совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия», а также специальных курсов, посвященных вопросам лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.

Разработанные алгоритмы диагностики туберкулеза с ШЛУ возбудителя и двухэтапного назначения схем лечения у больных туберкулезом легких по результатам определения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* позволяет повысить эффективность лечения больных. Применение данных новых алгоритмов уравнивает эффективность лечения более тяжелой категории больных с ШЛУ *M. tuberculosis* с эффективностью лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя без дополнительной резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам/полипептидам.

Методология и методы исследования. Предметом исследования в диссертации явилось изучение вопросов лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, влияния на эффективность лечения применения новых молекулярно-генетических экспресс-методов выявления резистентности к препаратам основного ряда и резервного и недостаточно изученных в схемах лечения больных туберкулезом с различным спектром МЛУ *M. tuberculosis*

новых противотуберкулезных и перепрофилированных лекарственных препаратов.

Объектом исследования явились больные туберкулезом органов дыхания и выделенные культуры *M. tuberculosis* с лекарственной резистентностью к изониазиду, рифампицину и офлоксацину.

Микробиологические исследования выполнялись на сертифицированной аппаратуре в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ», являющейся центром передового опыта в сети референс-лабораторий ВОЗ по микробиологической диагностике туберкулеза.

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 диссертации. В ходе исследования применялись методы статистического и сравнительного анализа, табличные приемы визуализации данных. В исследовании использован метод когортного анализа и «случай-контроль». Статистическая обработка данных проведена с помощью программ EpiInfo version 3.5.3, Биостатистика для Windows версия 4.03, Microsoft Excel 2003.

Положения, выносимые на защиту.

1. Формирование лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* является фактором риска неблагоприятного результата лечения больных туберкулезом органов дыхания.

2. Факторами риска развития ШЛУ *M. tuberculosis* у больных туберкулезом органов дыхания является распространенный деструктивный процесс в легких, неустановленная первичная множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* при применении эмпирической схемы терапии из комбинации препаратов основного ряда и резервного.

3. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов является предиктором низкой эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

4. Спектр лекарственной резистентности *M. tuberculosis* с ШЛУ в среднем составляет 7,6 противотуберкулезных препаратов, что подтверждает необходимость включения новых препаратов в схемы лечения.

5. Применение стрипового молекулярно-генетического метода определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* позволяет своевременно назначить таргетное лечение, что повышает эффективность лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis*.

6. Разработанная схема терапии из 6 препаратов с включением бедаквилина, линезолида и фторхинолона последних генераций значительно повышает эффективность лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis*, делая ее сопоставимой с эффективностью лечения больных туберкулезом легких с МЛУ *M. tuberculosis* без дополнительной резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам и полипептидам.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности и обоснованность полученных результатов обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием адекватных целям и задачам исследования методов математической статистики в сочетании с качественным и количественным анализом и интерпретацией полученных данных. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких (2012, 2014, 2015), конгрессах Европейского респираторного общества (2011, 2013, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя:

ситуация, проблемы и пути решения» (2014), XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2014), конгрессе «Человек и лекарство, Урал-2014г (2014), юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» (2014), XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2014), конференции «Организация выявления, диагностики и лечения туберкулеза с МЛУ» (2014), VII ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (2015), съезде фтизиатров России с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации» (2015), республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии» (2015), практической конференции «Диагностика и лечение туберкулеза в современных условиях»(2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез XXI веке: новые задачи и современные решения» (2016), Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (2017).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании отделов: фтизиатрии, микробиологии, эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий, детско-подросткового, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, хирургии, консультативно-диагностического отделов ФГБНУ «ЦНИИТ» 28 апреля 2016 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует шифру и формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия, как области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека.

Работа соответствует следующим областям исследований (согласно паспорту специальности): 3. Лечение туберкулеза органов дыхания:

химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий. 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.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены и используются в процессе лечения больных в отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ», а также в процессе последипломного обучения врачей-специалистов, ординаторов, аспирантов.

Результаты исследования являются частью доказательной базы федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя Российского общества фтизиатров и вошли в приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 года «Об утверждении методических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания» №951.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 54 печатных работы, в том числе в 16 научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для

опубликования основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, 5 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 62 отечественных и 264 иностранных источника. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методы исследования. В исследование включено 2070 больных туберкулезом органов дыхания, в том числе 1658 больных, получавших лечение в противотуберкулезных учреждениях трех субъектов Российской Федерации (Воронежской, Томской и Орловской областях), и 412 пациентов, получавших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Для определения влияния формирования лекарственной устойчивости МБТ на эффективность лечения, факторов риска формирования ШЛУ возбудителя были изучены отдаленные результаты лечения 1658 впервые выявленных больных туберкулезом и пациентов с рецидивом туберкулеза, начавших химиотерапию в 2007-2008гг с помощью ретроспективного сплошного когортного исследования. В исследование были включены взрослые больные туберкулезом органов дыхания, в т.ч. 1411 – впервые выявленные и 247 – пациенты с рецидивом заболевания из гражданского сектора указанных субъектов Российской Федерации. Больные получали стандартные режимы химиотерапии с последующей коррекцией лечения после получения результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя. Стартовые стандартные режимы химиотерапии больных, включенных в исследование, различались и соответствовали критериям назначения эмпирической терапии

по риску МЛУ, обозначенным в приказе Минздрава России от 21 марта 2003 года №109.

Обязательным условием для включения субъектов РФ в исследование было достижение следующих критериев: не менее 50% зарегистрированных больных с положительным результатом посева диагностического материала на наличие МБТ, охват определением лекарственной чувствительности возбудителя - не менее 75% зарегистрированных больных с положительным результатом посева мокроты, доля совпадений результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду по данным Федеральной системы внешней оценки качества - не менее 95%.

В структуре клинических форм больных, включенных в исследование, преобладал инфильтративный туберкулез – у 846 (51,0%) больных, диссеминированный, очаговый туберкулез и туберкулема встречались у 275 (16,6%), 262 (15,8%) и 121 (7,3%) больных соответственно. Бактериовыделение было подтверждено у 1155 (69,7%) больных, из них бактериоскопией и посевом - у 727 (43,8%), только культуральным методом - у 348 (21,0 %), только бактериоскопией - у 80 (4,8%).

С целью решения задачи по изучению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом с различным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя, было проведено выборочное когортное ретроспективное исследование с элементами исследования случай-контроль. Проведен анализ медицинской документации – историй болезни 412 больных туберкулезом с МЛУ, в том числе ШЛУ, МБТ с различными клиническими формами туберкулеза легких с бактериовыделением, подтвержденным как минимум культуральным методом, получавших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2008 по 2015 гг. Отбор больных в выборочную совокупность осуществлялся по следующим критериям: взрослые больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, находившиеся под наблюдением в течение не менее 12 месяцев, ежедневно

принимавшие противотуберкулезные препараты (допустившие не более 7 дней перерывов в лечении), не имеющие сопутствующей ВИЧ-инфекции и сахарного диабета.

Всем больным в условиях стационара (в 1 терапевтическом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ»), проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. Применялись как обязательные (рентгенологическое исследование, анализ мокроты на МБТ, анализ крови и мочи), так и дополнительные и факультативные методы (углубленное рентгенологическое исследование, бронхоскопия, исследование функции печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем).

Молекулярно-генетические исследования мокроты стриповым методом были проведены 98 больным с МЛУ МБТ. Стриповый метод основан на гибридизации иммобилизованных на нейлоновом носителе (стрипе) специфических ДНК-зондов с полученными после проведения полимеразной цепной реакции ампликонами и позволяет определить мутации в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *rrs*. При этом, резистентность к изониазиду устанавливалась при наличии мутаций в генах *katG* и/или *inhA*, рифампицину - *rpoB*, фторхинолонам - *gyrA*, аминогликозидам/циклическим пептидам - *rrs*, этамбутолу – *embB*.

Из 412 больных, включенных в исследование, было 53,4% мужчин и 46,6% женщин, 74,0% из них были в возрасте 20 - 39 лет. Туберкулез легких с МЛУ МБТ характеризовался разнообразием клинических форм с преобладанием фиброзно-кавернозного туберкулеза – у 163 пациентов (39,6%) и инфильтративного туберкулеза – у 155 больных (37,6%). У всех больных наблюдалось бактериовыделение, подтвержденное как минимум культуральным методом.

Больные получали комплексное лечение, основой которого являлась химиотерапия. Схема химиотерапии каждого больного туберкулезом с МЛУ МБТ состояла из пяти - шести противотуберкулезных и антибактериальных

перепрофилированных препаратов и составлялась в соответствии с индивидуальными результатами определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным и, у части больных, молекулярно-генетическим методами. В схемы химиотерапии включались капреомицин или амикацин, офлоксацин или левофлоксацин или моксифлоксацин, пипразинамид, протионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота, амоксициллин, клавуланат, кларитромицин, линезолид, бедаквиллин. Во всех случаях химиотерапия состояла из двух фаз: интенсивной (начальной) и фазы продолжения. Интенсивную фазу лечения продолжали до получения двух-четырех отрицательных результатов посева мокроты, но не менее шести месяцев. Фаза продолжения лечения проводилась с отменой инъекционного препарата.

Комплексное лечение ряда больных включало коллапсотерапию: искусственный пневмоперитонеум у 353 (93,4%) больных и клапанную бронхоблокацию у 15 (4%) пациентов, терапию сопровождения, направленную на предупреждение и купирование побочных реакций на лекарственные препараты и коррекцию сопутствующей патологии у всех пациентов в исследуемых группах.

Эффективность терапии оценивалась на сроках 2, 4, 6, 8, 12 месяцев по клинической динамике, частоте и срокам прекращения бактериовыделения, а также динамике инволюции воспалительных и деструктивных изменений легочной ткани с использованием микробиологических культуральных и лучевых методов исследования. Моментом прекращения бактериовыделения считался месяц, в течение которого были получены первые отрицательные результаты культурального исследования мокроты при условии, что и во всех последующих анализах мокроты рост МБТ не наблюдался. В процессе работы проводилась стратифицированная оценка эффективности лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в зависимости от применяемого режима химиотерапии.

Кроме этого, для экономического обоснования полученных результатов лечения 412 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, был проведен анализ «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет» новых методов диагностики и лечения.

Информация из историй болезни 412 больных туберкулезом с МЛУ МБТ и амбулаторных карт 1658 больных туберкулезом органов дыхания вносилась в специально разработанные в Microsoft Excel 2003 базы данных. Статистическая обработка данных проведена с помощью программ EpiInfo version 3.5.3, Биостатистика для Windows версия 4.03, Microsoft Excel 2003. Межгрупповые различия определяли по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования определялась как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Факторы риска определялись путем вычисления отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач и определения влияния формирования лекарственной устойчивости МБТ на эффективность лечения и факторов риска формирования ШЛУ возбудителя, был изучен спектр лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом органов дыхания, получавших стартовые эмпирические режимы химиотерапии, перед началом и во время лечения, а также отдаленные результаты их лечения.

Анализ показал, что среди пациентов, у которых по анамнезу не было данных о риске МЛУ возбудителя, по данным теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) определялась резистентность возбудителя как минимум к рифампицину: у 9,9% (67 из 680) впервые выявленных больных и у 32,7% (33 из 101) больных с рецидивом. Устойчивость к изониазиду, в преобладающем большинстве сочетающаяся с резистентностью к другим препаратам (кроме рифампицина), наблюдалась у 14,1% (96 из 680) впервые выявленных больных и 25,7% (26 из 101) больных с рецидивом заболевания.

Таким образом, у 24,0% (163 из 680) впервые выявленных больных и 58,3% (59 из 101) больных с рецидивом заболевания в период ожидания результата ТЛЧ применялась неполноценная комбинация препаратов.

Следует отметить, что впервые выявленные больные туберкулезом, имеющие по данным анамнеза риск туберкулеза с МЛУ МБТ и получающие комбинацию препаратов основного ряда и резервного в период ожидания результатов ТЛЧ, получили подтверждение лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину в 26,4% (46 из 174) случаев, а больные с рецидивом – в 25,3% (20 из 79). При этом, резистентность к рифампицину сочеталась с устойчивостью к другим препаратам как основного, так и резервного ряда в 94,8% (165 из 174) случаев впервые выявленного туберкулеза и среди всех случаев рецидива заболевания.

В связи с различиями в спектре предполагаемой по анамнезу и установленной при проведении ТЛЧ лекарственной устойчивости МБТ, а также применением неполноценных комбинаций лекарственных препаратов значительным числом больных в период ожидания результатов ТЛЧ, была определена эффективность химиотерапии при применении различных эмпирических стартовых режимах химиотерапии. Установлено, что благоприятный отдаленный результат лечения у впервые выявленных больных и больных с рецидивом наблюдается в 90,0% (497 из 552) при назначении эмпирической комбинации препаратов только основного ряда с последующей их коррекцией по результатам индивидуального ТЛЧ МБТ. При этом, в случае МЛУ туберкулеза перевод больных на схему лечения из комбинации препаратов резервного ряда после 2-3 месяцев стандартной химиотерапии препаратами основного ряда позволил достичь излечения у 58,5% (24 из 41) больных.

Иные результаты у больных, получавших стартовую химиотерапию комбинацией препаратов основного ряда и резервного до получения данных ТЛЧ МБТ: благоприятный отдаленный результат определялся только в 70,7 %

(208 из 294), а у пациентов с МЛУ МБТ, несмотря на последующую коррекцию схемы терапии - лишь в 33,3% (12 из 36).

Путем вычисления отношения шансов было подтверждено, что фактором, достоверно негативно влияющим на эффективность химиотерапии является исходная МЛУ МБТ, как при стартовом режиме комбинацией препаратов основного ряда (ОШ=0,13; 95%ДИ 0,08-0,22; $p<0,05$), так и комбинацией препаратов основного ряда и резервного (ОШ=0,14; 95%ДИ 0,07-0,30; $p<0,05$). Негативное влияние на эффективность лечения резистентности МБТ к изониазиду или рифампицину было достоверным только при назначении больным стартовой комбинации препаратами основного ряда и резервного (ОШ=0,32; 95%ДИ 0,18-0,59; $p<0,05$).

Наращение спектра резистентности МБТ было изучено у 1034 больных, имевших результаты ТЛЧ МБТ. Установлено, что наращение спектра лекарственной устойчивости возбудителя произошло на фоне длительной химиотерапии у 6,4% (66 из 1034) этих больных. При этом частота амплификации до моно-, полирезистентности и МЛУ МБТ не зависит от исходного спектра лекарственной устойчивости МБТ, но зависит от стартового режима химиотерапии, который назначался больному в период ожидания результатов ТЛЧ МБТ.

При исходной чувствительности МБТ наращение спектра лекарственной устойчивости МБТ наблюдалось у 33,0 % (30 из 91) больных. При исходной устойчивости МБТ к изониазиду с возможной комбинацией устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам (не МЛУ) – у 36,4% (20 из 55). При исходной устойчивости как минимум к рифампицину с возможной комбинацией устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам – у 21,8% (16 из 70), $p>0,05$. При этом, достоверно чаще формирование преШЛУ (преширокая лекарственная устойчивость) и ШЛУ возбудителя отмечалось у больных, имевших первичную МЛУ – у 21,8% (16 из 70) в сравнении с

первичной лекарственной чувствительностью возбудителя - у 6,6% (6 из 91), $p < 0,05$.

Нарастание спектра лекарственной устойчивости достоверно чаще было при стартовой комбинации из препаратов основного ряда и резервного – у 45,6% (31 из 68) больных, чем при комбинации из препаратов только основного ряда – у 23,6% (35 из 148), $p < 0,05$. При этом, формирование МЛУ МБТ, в том числе ШЛУ МБТ, встречалось у 44,1% (30 из 68) против 22,3% (33 из 148) соответственно, $p < 0,05$.

Нарастание лекарственной устойчивости возбудителя способствовало снижению эффективности химиотерапии, шансы больных на благоприятный результат лечения при амплификации лекарственной устойчивости возбудителя достоверно снижались (ОШ = 0,05; 95%ДИ 0,03-0,12; $p < 0,05$). Благоприятный отдаленный результат лечения наблюдался у 90,7% (136 из 150) больных, у которых не произошло нарастание лекарственной устойчивости МБТ, и только у 36,4% (24 из 66) больных с амплификацией лекарственной устойчивости возбудителя. При амплификации до МЛУ МБТ эффективность лечения снижалась до 34,9% (33 из 63) пациентов. Указанное влияние нарастания лекарственной устойчивости на эффективность химиотерапии отмечалось как при назначении стартовой комбинации препаратами основного ряда (ОШ=0,10; 95%ДИ 0,04-0,25; $p < 0,05$), так и при комбинации препаратами основного ряда и резервного (ОШ=0,02; 95%ДИ 0,01-0,11; $p < 0,05$). Нарастание спектра лекарственной устойчивости МБТ до ШЛУ был предиктором неблагоприятного отдаленного результата.

При изучении медицинских факторов, способствовавших формированию ШЛУ, было установлено, что к ним относятся: наличие первичной МЛУ МБТ (ОШ=2,81; 95%ДИ 1,15-6,88; $p < 0,05$), эмпирическое применение комбинации препаратов основного ряда и резервного в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=3,65; 95%ДИ 1,48-9,03; $p < 0,05$) и распространенный (3 и более долей) деструктивный процесс в легких (ОШ=3,31; 95%ДИ 1,35-8,14; $p < 0,05$). При

этом, одновременное влияние двух факторов риска – первичной МЛУ и назначения эмпирической комбинации препаратов основного ряда и резервного, более выражено (ОШ=4,82; 95% ДИ 1,63-14,26; $p<0,05$). Первичная чувствительность МБТ (ОШ=0,27; 95%ДИ 0,09-0,84; $p<0,05$), стартовая комбинация препаратами основного ряда(ОШ=0,27; 95%ДИ 0,11-0,68; $p<0,05$), распространённость процесса в пределах 1-2 долей (ОШ=0,30; 95%ДИ 0,12-0,74; $p<0,05$) достоверно ассоциировалось с более редким формированием ШЛУ МБТ. (таблица 1).

Таблица 1

Медицинские факторы риска формирования ШЛУ возбудителя

Факторы	Туберкулез с ШЛУ МБТ сформировался	Туберкулез с ШЛУ МБТ не сформировался	ОШ	ДИ95%	p
Первичная чувствительность МБТ					
есть	4	87	0,27	0,09-0,84	<0,05
нет	18	107			
Первичная МЛУ					
есть	12	58	2,81	1,15-6,88	<0,05
нет	10	136			
Стартовая комбинация препаратами основного ряда					
есть	9	139	0,27	0,11-0,68	<0,05
нет	13	55			
Стартовая комбинации препаратами основного ряда и резервного					
есть	13	55	3,65	1,48-9,03	<0,05
нет	9	139			
Первичная МЛУ и стартовая комбинации препаратами основного ряда и резервного					
есть	6	14	4,82	1,63-14,26	<0,05
нет	16	180			
Распространенность (3 доли и более)					
есть	11	45	3,31	1,35-8,14	<0,05
нет	11	149			
Распространенность (в пределах 1-2 долей)					
есть	11	149	0,30	0,12-0,74	<0,05
нет	11	45			

Формирование ШЛУ МБТ наблюдается: у 30,0% (6 из 20) больных с первичной МЛУ возбудителя, получавших стартовую эмпирическую схему терапии комбинацией препаратов основного ряда и резервного, у 12,0% (6 из

50) больных с первичной МЛУ МБТ, получавших стартовую эмпирическую схему комбинацией препаратов только основного ряда, $p > 0,05$; и лишь у 2,4% (2 из 84) больных с лекарственной чувствительностью МБТ, получавших стартовую эмпирическую схему комбинацией препаратов основного ряда, $p < 0,05$; у 19,6% (11 из 56) больных с распространенностью деструктивного процесса на три доли легких и более и лишь у 6,9% (11 из 149) больных, при меньшей распространенности процесса, $p < 0,05$.

Таким образом, исследование показало, что для исключения нарастания лекарственной устойчивости МБТ и риска развития ШЛУ МБТ, необходимо внедрение быстрых лабораторных методов, достаточных для определения МЛУ МБТ и исключение назначения стартового эмпирического режима химиотерапии комбинацией препаратов основного ряда и резервного.

Для изучения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ, в том числе с преШЛУ и ШЛУ МБТ, а также факторов, влияющих на результат их лечения, больные были разделены на группы по спектру лекарственной устойчивости: 117 пациентов имели МЛУ МБТ и резистентностью к стрептомицину и/или этамбутолу, 120 пациентов - МЛУ МБТ и устойчивость к одному из аминогликозидов или полипептиду (канамицин или амикацину или полипептид) или фторхинолону (офлоксацин или левофлоксацин) (преШЛУ), 175 пациентов - МЛУ МБТ с устойчивостью к аминогликозиду или полипептиду и фторхинолону (туберкулез с ШЛУ МБТ). Группы пациентов с разным спектром МЛУ МБТ были сопоставимы по полу и возрасту.

Установлено, что у больных туберкулезом ШЛУ возбудителя среди клинических форм преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез - 46,5% (82 из 175) пациентов, тогда как у больных преШЛУ и МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ)» эта клиническая форма наблюдалась в 34,2% (81 из 237) случаев, $p < 0,05$. У больных с МЛУ МБТ без дополнительной резистентности к препаратам резервного ряда и больных с преШЛУ МБТ преобладал

инфильтративный туберкулез – 47,7% (113 из 237), а у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ он встречался лишь в 24,0% (42 из 175) случаев, $p < 0,05$.

Доля больных, ранее получавших противотуберкулезные препараты, в группах «МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ)», «преШЛУ» и «ШЛУ» составляла 76,1% (89 из 117, 80,2% (95 из 120) и 85,7% (150 из 175) соответственно, $p > 0,05$. При этом в группе «ШЛУ» преобладали больные, получившие ранее два и более курсов химиотерапии с использованием препаратов и резервного ряда – 77,7% (136 из 175). Для сравнения - в группе «преШЛУ» таких больных было 37,5% (45 из 120), $p < 0,05$, а в группе «МЛУ без преШЛУ и ШЛУ» - 14,5% (17 из 117), $p < 0,05$.

У больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя достоверно чаще, чем у остальных больных МЛУ туберкулезом, встречались распространенные деструктивные процессы. Частота распространённых более 3-х долей процессов в группах «МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ)», «преШЛУ» и «ШЛУ» составляла 24,8% (29 из 117); 27,5% (33 из 120) и 50,9% (89 из 175) соответственно, а встречаемость деструктивных изменений размером более 4 см. - 20,5% (23 из 112); 16,5% (19 из 115) и 48,8% (81 из 166) соответственно ($p < 0,05$ с группой «ШЛУ»).

Все больные были бактериовыделителями с известным результатом ТЛЧ как минимум культуральным методом. По результатам сопоставления результатов ТЛЧ, полученных молекулярно-генетическим стриповым и культуральным методом, показана высокая чувствительность и специфичность определения резистентности МБТ как к изониазиду ($Se=99\%$) и рифампицину ($Se=99\%$), так и к фторхинолону ($Se=93\%$, $Sp=95\%$).

Спектр лекарственной устойчивости МБТ, изученный в результате культурального исследования, в группах «МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ)», «преШЛУ» и «ШЛУ» составлял 4,3 (Мо=4,0, Ме=4,0); 6,0 (Мо=6,0, Ме=6,0) и 7,6 (Мо=9,0, Ме=8,0) противотуберкулезных препарата соответственно.

По приведенным выше характеристикам видно, что группа больных «ШЛУ» по большинству параметров была достоверно более сложной по исходным данным, а также в плане выбора схем лечения.

Больные получали комплексное лечение, основой которого являлась химиотерапия по индивидуальным результатам ТЛЧ. По частоте назначения коллапсотерапии (пневмоперитонеум и/или клапанная бронхоблокация) группы больных были сопоставимы.

Эффективность лечения по абацеллированию методом посева была самой высокой в группе «МЛУ без преШЛУ и ШЛУ» и достигла 94% (110 из 117) к году лечения, при этом 46,2% (54 из 117) больных были абацеллированы уже ко 2 месяцу лечения. У больных групп «преШЛУ» и «ШЛУ» эти показатели составили лишь 84,2% (101 из 120) и 70,9% (124 из 175) больных, ко второму месяцу лечения прекратили бактериовыделение методом посева 28,3% (34 из 120) и 11,4% (20 из 175 больных) соответственно, $p < 0,05$ между группами.

Динамика заживления деструктивных изменений подтверждала полученные данные о прекращении бактериовыделения по культуральным методам. Эффективность химиотерапии по закрытию полостей распада к 12 месяцам лечения составила в группах «МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ)», «преШЛУ» - 67,0% (75 из 112) и 58,3% (67 из 115), $p > 0,05$, а в группе «ШЛУ МБТ» была достоверно ниже - 38,6% (64 из 166), чем в любой из предыдущих групп, $p < 0,05$.

Далее проведен анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в зависимости от применяемой схемы химиотерапии. Для этого все 175 больных с ШЛУ туберкулезом были разделены на подгруппы, согласно используемой лечебной схемы из 5-7 (в среднем 6,1) противотуберкулёзных и антибактериальных перепрофилированных препаратов, составленной с учетом данных о лекарственной чувствительности МБТ. Подгруппы были сопоставимы между собой по возрастно-половому составу и характеристикам туберкулезного процесса. Выбор режима химиотерапии, назначенного

больному, осуществлялся в соответствии с подходами к химиотерапии в определенный промежуток времени и отражал эволюцию схем химиотерапии, использованных для лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Наилучшие показатели по критериям «прекращение бактериовыделения культуральным методом» и «заживление деструктивных изменений» были в схемах (представлены в порядке убывания эффективности химиотерапии):

в подгруппе «Г» - комбинация препаратов, включающих моксифлоксацин, линезолид и бедаквилин – 95,2% (20 из 21) и 65,0% (13 из 20) больных соответственно критериям;

в подгруппе «В» - комбинация препаратов, включавших моксифлоксацин и линезолид - 89,3% (50 из 56) и 47,2% (25 из 53) больных соответственно критериям;

в подгруппе «Б» - комбинация препаратов, включавших моксифлоксацин, амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин - эффективность была ниже - 65,9% (42 из 64) и 29,5% (18 из 61) больных соответственно критериям;

в подгруппе «А» - комбинация препаратов, включая офлоксацин – 35,3% (12 из 34) и 25,0% (8 из 32) соответственно критериям.

Разница была достоверной по критерию «прекращение бактериовыделения культуральным методом» между подгруппами «Г»-«Б», «Г»-«А», «В»-«Б», «В»-«А», «Б»-«А»; по критерию «заживление деструктивных изменений» между «Г»-«Б», «Г»-«А», «В»-«Б», «В»-«А» (рисунки 1, 2).

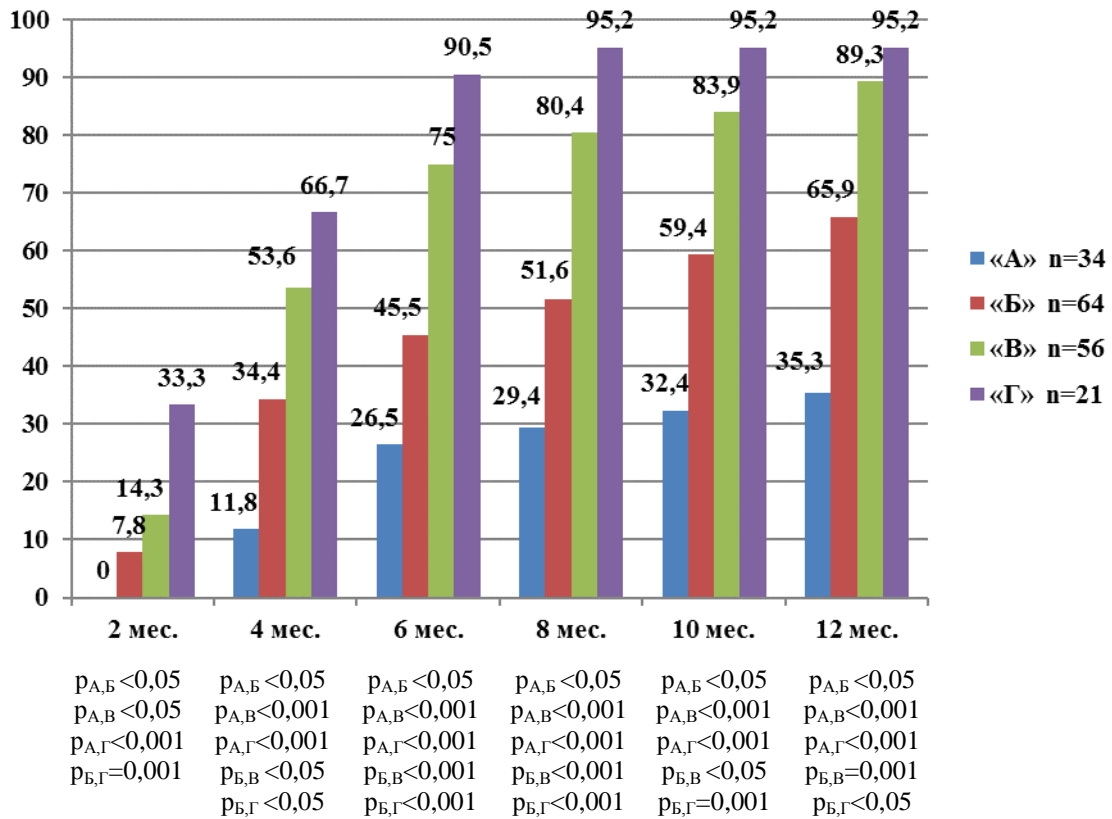


Рисунок 1 - Частота и сроки прекращения бактериовыделения в исследуемых подгруппах по данным культурального метода

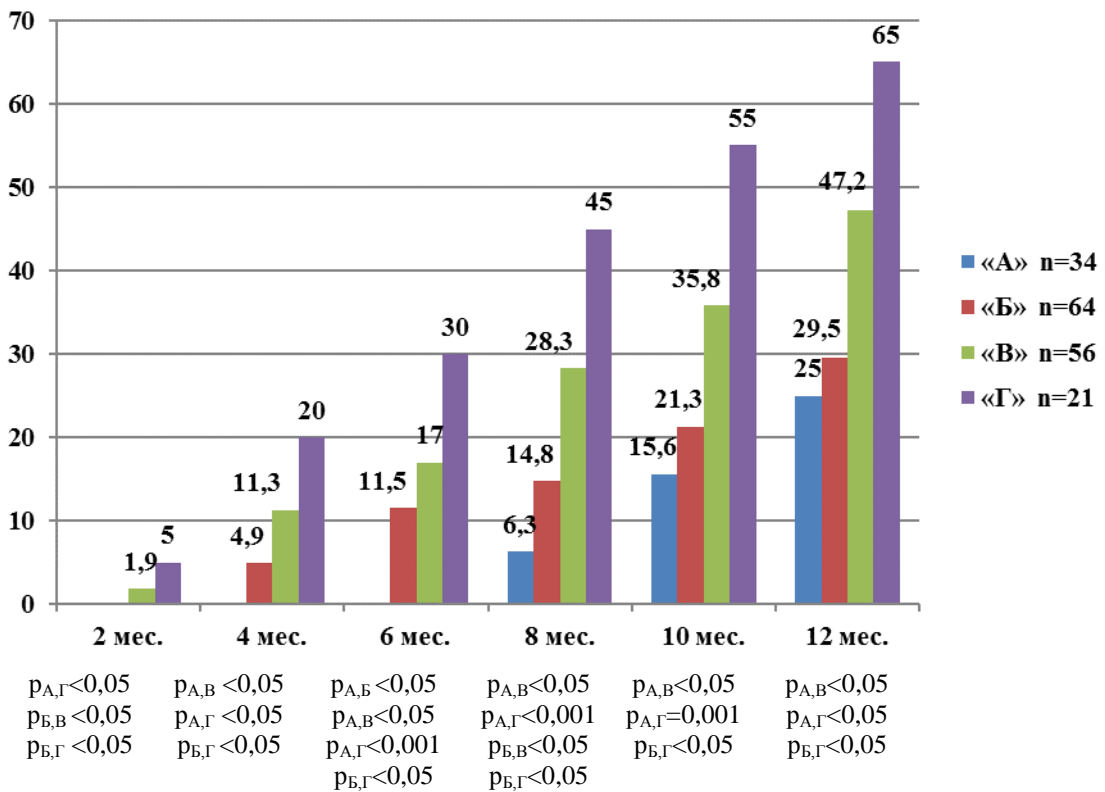


Рисунок 2 - Частота заживления деструктивных изменений у больных исследуемых подгрупп

В связи с высокой стоимостью схем химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные и антибактериальные перепрофилированные препараты была проведена экономическая оценка эффективности схем химиотерапии в подгруппах исследования «А», «Б», «В», «Г». Были использованы анализ «затраты-эффективность» и анализ «влияния на бюджет», включающий моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу при различной эффективности химиотерапии по прекращению бактериовыделения методом посева к 12 месяцам лечения.

Были оценены прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение больного туберкулезом по каждой из схем лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Расчетная стоимость химиотерапии составила для подгруппы «А» – 154 948 руб., для подгруппы «Б» – 371 370 руб., для подгрупп «В» и «Г» – 632 254 и 733 411 руб., соответственно.

С учетом эффективности лечения больных по прекращению бактериовыделения к году лечения был определен коэффициент «затраты-эффективность», который у больных подгруппы «А» составил 2384,3 тыс. руб./на эффективно пролеченного пациента, подгруппы «Б» - 1605,6 тыс. руб. Значения коэффициента «затраты-эффективность» в подгруппах «В» и «Г» были примерно одинаковы – 1477,0 и 1494,9 тыс. руб., что позволяет расценить применяемые в данных подгруппах схемы как «экономически эффективные».

Приведенные данные свидетельствуют, что эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ зависит от наличия дополнительной резистентности МБТ к лекарственным препаратам групп фторхинолонов и аминогликозидов или полипептидов (преШЛУ и ШЛУ МБТ). Наилучшие результаты лечения наблюдаются при сохранении лекарственной чувствительности к этим препаратам. Однако при применении схем химиотерапии, включающих бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин у больных туберкулезом с ШЛУ можно добиться эффективности лечения

сопоставимой с таковой при туберкулезе с МЛУ без дополнительной резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам и полипептидам.

При изучении факторов, влияющих на эффективность химиотерапии у пациентов с МЛУ, в т.ч. ШЛУ, туберкулезом по критерию «прекращение бактериовыделения методом посева к году лечения», установлено, что:

наличие дополнительной лекарственной устойчивости МЛУ МБТ к фторхинолонам является резко выраженным отрицательным фактором (ОШ=11,8 ДИ95% 5,31-26,64; $p<0,05$), что позволяет назвать его предиктором неблагоприятного результата лечения и требует усиления схем химиотерапии;

не установлено влияния лекарственной резистентности МЛУ МБТ к инъекционным препаратам (аминогликозиду и/или полипептиду) (ОШ=1,66; ДИ95% 0,98 – 2,82; $p>0,05$);

включение в схемы терапии каждого из следующих препаратов: пиперазид (ОШ = 8,02; ДИ95% 4,67-13,79; $p<0,05$), этамбутол (ОШ = 3,78; ДИ95% 1,93-7,4; $p<0,05$), амикацин (ОШ=2,29; ДИ95% 1,09 - 4,81; $p<0,05$), капреомицин (ОШ=4,41; ДИ 95 1,59 - 12,2; $p<0,05$), левофлоксацин (ОШ=2,24; ДИ95% 1,24 - 4,06; $p<0,05$), моксифлоксацин (ОШ=1,77; ДИ 95 1,07 - 2,92; $p<0,05$), протионамид (ОШ=1,81; ДИ95% 1,06 - 3,09; $p<0,05$), циклосерин (ОШ=2,23; ДИ95% 1,33-3,74; $p<0,05$), линезолид (ОШ=2,71; ДИ95% 1,25-5,87; $p<0,05$) и бедаквилин (ОШ=12,1; ДИ95% 1,64-89,13; $p<0,05$) ассоциируется с высокой эффективностью лечения.

Применение стрипового метода для быстрого определения лекарственной резистентности к препаратам основного ряда и резервного имеет выраженное положительное влияние (ОШ=7,15; ДИ95% 1,63-31,24; $p<0,05$) на эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Экономическое преимущество использования стрипового метода доказано при сравнении коэффициента «затраты-эффективность», демонстрирующего стоимость одной единицы эффекта, этот коэффициент в группе пациентов, обследованных стриповым методом был практически на порядок меньше (СЕР=7204,3 рублей),

чем у пациентов, при обследовании которых применялся ВАСТЕС MGIT 960 (культуральный автоматизированный метод с использованием жидких питательных сред): (CER= 60338,7 рублей) на препараты основного ряда и (CER=68099,1 рублей) на препараты основного ряда и резервного.

В связи с методическими сложностями проведения ТЛЧ к некоторым лекарственным препаратам, используемым для химиотерапии туберкулеза, важным было определить вклад каждого препарата в эффективность схем химиотерапии по критерию «прекращение бактериовыделения методом посева к году лечения» не только всех больных с МЛУ МБТ, но и наиболее сложной категории больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ. При этом включение в лечебные схемы терапии каждого из следующих препаратов: пиразинамид (ОШ = 7,29; ДИ95% 3,50-15,16; $p < 0,05$) и этамбутол (ОШ = 6,69; ДИ95% 2,26-19,80; $p < 0,05$) при сохранении лекарственной чувствительности МБТ, моксифлоксацин (ОШ=7,08; ДИ 95 3,14 – 15,97; $p < 0,05$), циклосерин (ОШ=9,88; ДИ95% 4,32-22,59; $p < 0,05$), линезолид (ОШ=8,15; ДИ95% 3,40-19,51; $p < 0,05$) и бедаквилин (ОШ=9,62; ДИ95% 1,25-73,69; $p < 0,05$) оказывало положительное влияние на эффективность химиотерапии. При этом, применение офлоксацина (ОШ=0,14; ДИ95% 0,06-0,32; $p < 0,05$) ассоциировалось с низкой эффективностью лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (таблица 2).

Влияние остальных препаратов: левофлоксацин в течение 12 месяцев (ОШ=4,43; ДИ95% 0,99-19,79; $p > 0,05$), протионамид (ОШ=1,67; ДИ95% 0,80-03,45; $p > 0,05$), аминосалициловая кислота (ОШ=0,47; ДИ95% 0,20-1,11; $p > 0,05$), амоксициллин с клавулановой кислотой (ОШ=0,68; ДИ95% 0,35-1,32; $p > 0,05$), кларитромицин (ОШ=0,68; ДИ95% 0,35-1,32; $p > 0,05$), на эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ статистически достоверно установлено не было.

Более высокая активность фторхинолонов последних поколений была показана при изучении минимальной подавляющей концентрации офлоксацина и моксифлоксацина: для 86% штаммов МБТ минимальная подавляющая

концентрация моксифлоксацина была ниже МПК офлоксацина в 4 раза, а для 2% - в 8 раз.

Таблица 2

Влияние включения лекарственных препаратов в схемы химиотерапии на эффективность лечения

Лекарственный препарат		МЛУ без преШЛУ и ШЛУ (n=110)	преШЛУ (n=94)	ШЛУ (n=174)
Пиразинамид	ОШ 95%ДИ	1,05 0,12-9,39	10,2 3,42-30,40	7,29 3,50-15,16
Этамбутол	ОШ 95%ДИ	0,27 0,04-1,44	11,8 1,52-91,94	6,69 2,26-18,80
Капреомицин	ОШ 95%ДИ	3,04 0,35-26,20	4,41 1,59-12,2	-
Офлоксацин	ОШ 95%ДИ	0,16 0,02-1,38	-	0,14 0,06-0,32
Моксифлоксацин	ОШ 95%ДИ	1,25 0,14-11,02	7,8 2,14-28,51	7,08 3,14-15,97
Протионамид	ОШ 95%ДИ	1,81 1,06-3,09		
Циклосерин	ОШ 95%ДИ	0,7 0,13-3,78	0,85 0,28-2,56	9,88 4,32-22,59
Линезолид	ОШ 95%ДИ	-	1,98 0,24-16,43	8,15 3,40-19,51
Бедаквилин	ОШ 95%ДИ	-	-	9,62 1,25-73,69

Суммируя результаты проведенных исследований по изучению эффективности различных схем химиотерапии у больных, выделяющих МБТ с ШЛУ, следует отметить явное преимущество схем химиотерапии, основу которых составляют лекарственные препараты: моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид. Наиболее целесообразным следует признать сочетание: моксифлоксацина (левофлоксацина в период применения бедаквилина), бедаквилина, линезолида, а также циклосерина, этамбутола и пиразинамида при сохранении к ним чувствительности возбудителя. При использовании указанного подхода к терапии достигаются наилучшие результаты как по

частоте и срокам прекращения бактериовыделения, по закрытию полостей распада, показателю «затраты-эффективность». Существенный вклад в достижение высоких результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ, в том числе с ШЛУ МБТ, вносит быстрое определение лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам основного ряда и резервного стриповым методом.

ВЫВОДЫ

1. Формирование лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* во время лечения происходит у 6,4% впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания и больных с рецидивом заболевания и ассоциируется с неблагоприятным отдаленным результатом лечения (ОШ = 0,05; 95%ДИ 0,03-0,12; $p < 0,05$). Доля больных, имеющих благоприятный отдаленный результат лечения при формировании лекарственной устойчивости снижается в 2,5 раза и составляет 36,4% против 90,7% при сохранении лекарственной чувствительности, $p < 0,05$.
2. Применение эмпирической терапии комбинацией препаратов основного ряда и резервного у больных с первичной МЛУ *M. tuberculosis* является медицинским фактором риска развития ШЛУ *M. tuberculosis* у больных туберкулезом органов дыхания (ОШ=4,82; 95%ДИ 1,63-14,26; $p < 0,05$). Формирование ШЛУ *M. tuberculosis* наблюдается у 30,0% больных с первичной МЛУ *M. tuberculosis*, получавших стартовую эмпирическую схему терапии комбинацией препаратов основного ряда и резервного, у 2,4% больных с лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis* при применении последней комбинации, $p < 0,05$.
3. Формирование ШЛУ *M. tuberculosis* наблюдается у 19,6% больных с распространенностью деструктивного процесса на три доли легких и более по сравнению с 6,9% больных, имеющими меньшую распространенность процесса, $p < 0,05$, что позволяет считать

распространенный деструктивный процесс на три и более долей легких медицинским фактором риска развития ШЛУ *M. tuberculosis* (ОШ=3,31; 95%ДИ 1,35-8,14; $p<0,05$).

4. Туберкулез легких с ШЛУ *M. tuberculosis* чаще наблюдается у больных с предшествующей химиотерапией препаратами основного ряда и резервного в анамнезе, характеризуется хроническими распространенными деструктивными процессами в легких и наибольшим спектром лекарственной устойчивости возбудителя. Два и более курсов химиотерапии с использованием препаратов основного ряда и резервного в анамнезе отмечалось у 77,7% больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* (против 37,5% и 14,5% больных с преШЛУ *M. tuberculosis* и МЛУ *M. tuberculosis*, исключая преШЛУ и ШЛУ, соответственно, $p<0,05$), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 46,5% (против 36,7% и 31,6% соответственно, $p<0,05$), распространённые более трех долей процессы – у 50,9% (против 27,5% и 24,8% соответственно, $p<0,05$), деструктивные изменения размером более 4 см - у 48,8% (против 16,5% и 20,5% соответственно, $p<0,05$), спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в среднем к 7,6 препаратам (против 6,0 и 4,3 соответственно).
5. Лекарственная устойчивость к препаратам группы фторхинолонов у больных туберкулезом легких с МЛУ *M. tuberculosis* является предиктором неэффективности лечения по критерию бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения при применении традиционных подходов к лечению (ОШ=11,8; ДИ95% 5,31-26,64; $p<0,05$). Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозиду/полипептиду не имеет достоверного влияния на эффективность лечения больных туберкулезом легких с МЛУ (ОШ=1,66; ДИ95% 0,98-2,82; $p>0,05$).
6. Применение стрипового метода для быстрого определения ШЛУ *M. tuberculosis* позволяет своевременно назначить больным туберкулезом

легких адекватную схему лечения, что достоверно повышает шансы больных на эффективное лечение по прекращению бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения (ОШ = 7,15; ДИ95% 1,63-31,24; $p < 0,05$). Применение стрипового метода имеет экономическое преимущество в связи с сокращением общих финансовых затрат на один выявленный случай резистентности к фторхинолонам более чем в 8 раз в сравнении с таковыми при традиционной тактике назначения схемы терапии на основании результатов культурального метода

7. Эффективность лечения больным туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* при применении схем химиотерапии из шести лекарственных препаратов с включением моксифлоксацина/левофлоксацина, линезолида и бедаквилина в сравнении с схемами терапии без этих препаратов по прекращению бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения возрастает в 2,7 раза (с 35,3% до 95,2%, $p < 0,05$), по заживлению деструктивных изменений в 2,6 раза (с 25,0% до 65,0%, $p < 0,05$). Общие финансовые затраты на одного эффективно пролеченного пациента сокращаются на 37,3%.
8. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* при применении схем терапии с включением бедаквилина в сочетании с линезолидом, моксифлоксацином/левофлоксацином в течение 12 месяцев сопоставима с эффективностью лечения больных с МЛУ *M. tuberculosis* без дополнительной устойчивости к фторхинолонам, аминогликозидам и полипептидам по критериям прекращения бактериовыделения - в 95,2% и 94,0%, $p > 0,05$, и по заживлению деструктивных изменений в легких - 65,0% и 67,0% соответственно, $p > 0,05$
9. Наибольшее влияние на эффективность лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* по прекращению бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения

оказывает применение бедаквилина (ОШ=9,62; ДИ95% 1,25-73,69; $p<0,05$), линезолида (ОШ=8,15; ДИ95% 3,40-19,51; $p<0,05$) и моксифлоксацина (ОШ=7,08; ДИ95% 3,14 - 15,97; $p<0,05$).

10. Применение препаратов основного ряда: этамбутола (ОШ = 6,69; ДИ95% 2,26-19,80; $p<0,05$) и пипразинамида (ОШ=7,29; ДИ95% 3,50-15,16; $p<0,05$) при сохранении к ним чувствительности *M. tuberculosis* ассоциируется с высокой эффективностью лечения больных туберкулезом легких с ШЛУМ. *tuberculosis* по критерию прекращения бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения. Применение бактериостатических препаратов резервного ряда имеет различное влияние на эффективность лечения: назначение циклосерина ассоциируется с высокой эффективностью (ОШ=9,88; ДИ95% 4,32-22,59; $p<0,05$), протионамида (ОШ=1,67; ДИ95% 0,80-3,45; $p>0,05$) и аминосалициловой кислоты (ОШ= 0,47; ДИ95% 0,20-1,11; $p>0,05$) не имеет достоверного влияния на эффективность лечения.
11. Лекарственные препараты группы фторхинолонов оказывают различное влияние на эффективность терапии больных туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* по критерию прекращения бактериовыделения культуральным методом через 12 месяцев лечения: офлоксацин ассоциируется с низкой эффективностью их лечения (ОШ=0,14; ДИ95% 0,06-0,32; $p<0,05$), а моксифлоксацин – с высокой (ОШ=7,08; ДИ95% 3,14 - 15,97; $p<0,05$). Более высокая активность моксифлоксацина в отношении *M. tuberculosis* с дополнительной резистентностью к фторхинолонам подтверждается более низкой минимальной подавляющей концентрацией в сравнении с офлоксацином: для 86% штаммов *M. tuberculosis* она была ниже в 4 раза, а для 2% - в 8 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных туберкулезом рекомендуется определение лекарственной устойчивости молекулярно-генетическим методом как минимум к изониазиду и рифампицину до начала лечения.
2. У больных туберкулезом с МЛУ МБТ рекомендуется определение лекарственной устойчивости молекулярно-генетическим методом как минимум к фторхинолону до начала лечения.
3. При наличии лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину и офлоксацину больным рекомендуется назначение режима химиотерапии туберкулеза с ШЛУ возбудителя.
4. Учитывая риск туберкулеза с ШЛУ МБТ у больных с повторными случаями заболевания, если ранее имелась лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину или назначалась эмпирическая и/или неадекватная комбинация противотуберкулезных препаратов основного ряда и резервного при отсутствии возможности быстрого определения лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам следует назначать режим химиотерапии туберкулеза с ШЛУ МБТ.
5. Схема химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ должна составляться на основании результатов ТЛЧ МБТ молекулярно-генетическим методом как минимум к изониазиду, рифампицину и офлоксацину или по данным о резистентности возбудителя как минимум к рифампицину в сочетании с результатом определения риска туберкулеза с ШЛУ МБТ. После получения результатов определения спектра лекарственной устойчивости возбудителя культуральным методом, схема химиотерапии должна корректироваться.
6. Схема химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ при отсутствии резистентности к фторхинолону должна состоять из 5 противотуберкулезных препаратов основного ряда и резервного с подтвержденной или предполагаемой чувствительностью МБТ.

7. Схема химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ и резистентностью к фторхинолону должна состоять из 6 лекарственных препаратов с подтвержденной ТЛЧ или предполагаемой (новые препараты к которым не изучены критические концентрации для ТЛЧ или препараты, которые раньше не были компонентами неэффективной схемы терапии при отсутствии данных ТЛЧ) чувствительностью МБТ.
8. Обязательными препаратами режима химиотерапии туберкулеза с ШЛУ МБТ являются линезолид, бедаквилин, моксифлоксацин. При сохранении лекарственной чувствительности к пипразинамиду, этамбутолу эти препараты должны быть включены в схемы химиотерапии. Наиболее предпочтительным для включения в схему терапии бактериостатическим препаратом резервного ряда является циклосерин. Включение в схемы химиотерапии офлоксацина, кларитромицина и амоксициллина с клавулановой кислотой не рекомендуется.
9. Новые подходы для контроля за туберкулезом с ШЛУ МБТ включают: исключение назначения эмпирических стартовых режимов для лечения больных туберкулезом органов дыхания, включающих препараты основного ряда и резервного, внедрение быстрых и экономически выгодных молекулярно-генетических методов, достаточных для определения МЛУ МБТ с дополнительной резистентностью к фторхинолонам, использование созданных алгоритмов для диагностики и последовательного назначения схем химиотерапии больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, включение новых противотуберкулезных и антибактериальных перепрофилированных препаратов, а также лекарственных препаратов с сохраненной или предполагаемой по данным анамнеза чувствительностью МБТ в схемы их лечения.

Алгоритм ускоренной диагностики туберкулеза легких с ШЛУ возбудителя

1 этап. Определение риска ШЛУ МБТ

- Пациенты с повторными случаями туберкулеза, ранее получавшие противотуберкулезные препараты резервного ряда
- Пациенты с признаками прогрессирования заболевания на фоне лечения по II и IV режиму химиотерапии
- Пациенты из контакта с больными туберкулезом с ШЛУ МБТ

При наличии риска – этап 2.



2 этап. Быстрая диагностика туберкулеза с ШЛУ МБТ с помощью стриповой технологии

- Сбор мокроты
- Выделение ДНК МБТ методом ПЦР, оценка количества
- Определение ЛУ к H,R

При выявлении ЛУ к H и/или R - определение ЛУ к Ofx, E, Am/Cm

При ЛУ к H, R, Ofx – Алгоритм составления схемы химиотерапии больного туберкулезом легких с ШЛУ МБТ на основании результатов ускоренной диагностики.

Алгоритм составления схемы химиотерапии больного туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя на основании результатов ускоренной диагностики

1 этап. Составление схемы химиотерапии по результатам МГМ

Последовательный подбор 6 препаратов с сохраненной или предполагаемой чувствительностью МБТ:

+ **Bq, Lfx, Lzd;**

+ **Cm** - если чувствительность к Am/Cm сохранена **или** ранее он не был частью неэффективной схемы химиотерапии;

+ **E**- если чувствительность сохранена и ранее он не был частью неэффективной схемы химиотерапии;

+ **Z** - если ранее он не был частью неэффективной схемы химиотерапии;

+ **Cs/Trd** если ранее он не был частью неэффективной схемы химиотерапии;

+ **PAS, Pto**- если они ранее не были частью неэффективной схемы химиотерапии.

Если не набрано 6 препаратов, то необходимо рассмотреть возможность назначения других новых лекарственных препаратов (например, меропенем, имипенем, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат).



2 этап. Коррекция схемы химиотерапии по результатам культурального метода.

Назначается 6 препаратов с сохраненной по данным ТЛЧ или предполагаемой чувствительностью МБТ:

+ **Bq, Lfx, Lzd;**

+ **Cm** - при чувствительности МБТ;

+ **E, Z**- при чувствительности МБТ и если ранее они не были частью неэффективной схемы химиотерапии;

+ **Cs/Trd** - если он ранее не был частью неэффективной схемы химиотерапии

+ **PAS, Pto** - если они ранее не были частью неэффективной схемы химиотерапии и при чувствительности МБТ.

Если не набрано 6 препаратов, то необходимо рассмотреть возможность назначения других новых лекарственных препаратов (например, меропенем, имипенем, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние предыдущих курсов химиотерапии на формирование туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зимина В.Н. // В кн. ЦНИИТ РАМН: Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом, материалы сессии. -М.-2011.-С.43-44.
2. Влияние ускоренной диагностики лекарственной устойчивости возбудителя стриповыми методами *GenoTypeMTBDRplus* и *GenoTypeMTBDRsl* (*HainLifescienceGmbH, Germany*) на эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, Т.Р. Багдасарян, В.Н. Зимина, Е.Е. Ларионова, Л.Н. Черноусова// В кн. ЦНИИТ РАМН: Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом, материалы сессии. - М. - 2011. - С.44-45.
3. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зимина В.Н., Черноусова Л.Н // Туберкулез и болезни легких.- 2011.-№ 10.-С.28-32.
4. Зависимость эффективности комплексного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя от спектра лекарственной устойчивости / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Багдасарян Т.Р. // Сборник тезисов конгресса «Человек и лекарство».- 2011. - С. 253.
5. Затратная эффективность выявления ШЛУ возбудителя молекулярно-генетическим методом *GenotypeMTBDRsl* / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Ларионова Е.Е. Черноусова Л.Н. // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению».- С-Петербург.- 2011.- 11-12 мая.- С. 460-461.
6. Затратная эффективность различных методов выявления туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Васильева И.А., Ларионова Е.Е. Черноусова Л.Н. // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению». С-Петербург.- 2011.- С. 120-121.
7. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Зимина В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б., Самойлова А.Г., Васильева И.А. // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- №11.-С.3-9.
8. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Ерохин В.В, Васильева И.А., Дауров Р.Б., Самойлова А.Г., Зимина В.Н. // Туберкулез и болезни легких.- 2011.-№3.-С.17-20.

9. Отдаленные результаты стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких / Васильева И.А., Самойлова А.Г. // Материалы научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – Санкт-Петербург. – 2011.- С. 148-149.
10. Режимы химиотерапии туберкулеза легких на основе раннего определения лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическим методом «ТБ-БИЧИП» / И.А. Васильева, Л.Н. Черноусова, А.Г. Самойлова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская// Методические рекомендации.- Москва- 2011.- УДК 616-002.5.
11. Роль линезолида в лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р. // Сборник тезисов конгресса «Человек и лекарство».- 2011.- С. 254.
12. Совершенствование режимов химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н. // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению».- С-Петербург.- 2011.- С.134-135.
13. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких / Самойлова А.Г., Васильева И.А. // Пульмонология.- 2011.-№3.-С. 108-112.
14. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Зимина В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А., Кравченко А.В., Самойлова А.Г. // Туберкулез и болезни легких.- 2011.-№8.-С.31-35.
15. Факторы риска развития широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. // Туберкулёз и болезни лёгких. -М. -2011. -№5.-С.148.
16. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э // Туберкулёз и болезни лёгких. -М. - 2011. - №4. -С.81.
17. Эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Багдасарян Т.Р., Васильева И.А. // Сборник тезисов конгресса «Человек и лекарство».- 2011. – С. 283.
18. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии / Киселева Ю.Ю., Васильева И.А., Казенный Б.Я., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р. и др//Туберкулез и болезни легких. - 2012. - №9. - С.16-21.

19. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя Печ. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования врачей. – М.: Р. Валент». -2012. – 656с. И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, А.Э. Эргешов и др.
20. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость / Зимина В.Н., Васильева И.А., Кравченко А.В., Батыров Ф.А., Самойлова А.Г., и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С.37-43.
21. Комплексное лечение больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом / Ваниев Э.В., Багдасарян Т.Р., Буракова М.В., Васильева И.А., Самойлова И.А., Эргешов А.Э. // В кн.: Научно-практическая конференция фтизиатров Дагестана, 6-я. – Махачкала. – 2012. – С 72-73.
22. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К. и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2012.-№4.-С.3-8.
23. Ранняя диагностика множественной лекарственной устойчивости МБТ с помощью теста *XPRT MTB/RIF* / Буракова М.В., Самойлова А.Г., Черноусова Л.Н., Васильева И.А. // Материалы конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». С-Петербург.- 2012.- 18-20 октября.- С.214-215.
24. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н. // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2012. - №11. - С.9-14.
25. Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких при использовании ускоренных методов диагностики лекарственной устойчивости возбудителя / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Моисеева С.В., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. // Материалы конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации».- С-Петербург.- 2012.- 18-20 октября.- С. 293-295.
26. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Иванов А.К., Галкин В.Б., Марьяндышев А.О. и др. // Туберкулез и болезни легких - 2012.-№ 8. - С.23-29.
27. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Моисеева С.В. // РМЖ. – 2013.- №9.– С.973-980.

28. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т.Р. // Туберкулез и болезни легких.- 2013. - №5 – С.31-38.
29. Новые аспекты химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза / Васильева И.А., Самойлова А.Г. // Труды юбилейного XX Российского конгресса «Человек и лекарство», лекции для практических врачей. – 2013. - С. 466-484.
30. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / Зимина В.Н., Васильева И.А., Кравченко А.В., Попова А.А., Самойлова А.Г. // Туберкулез и болезни легких– 2013. - №10. – С.3-8.
31. Эффективность комплексного лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом / Моисеева С.В., Самойлова А.Г. // Материалы научно-практической конференции молодых ученых ЦНИИТ РАМН «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – Москва. – 2013. – С. 21-24.
32. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Зимина В.И., Васильева И.А., Батыров Ф.А., Самойлова А.Г. // Туберкулез и болезни легких.- 2013.-№ 3.- С.15-21.
33. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания / Васильева И.А., Аксенова В.И., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г. и др.// Издательство «Триада». -Москва. – 2014. – 55 с.
34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Васильева И.А., Аксенова В.И., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г. и др.// Издательство «Триада». -Москва. – 2014. – 71 с.
35. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.И., Марьяндышев А.О., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г. и др.// «Триада». -Москва. – 2014. –56 с.
36. Морфологическая характеристика процессов заживления фиброзно-кавернозного туберкулеза легких после комбинированной коллапсотерапии / Лепеха Л.Н., Бурцева С.А., Калугина С.М., Самойлова А.Г. // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы военной фтизиатрии». 2015. - Выпуск VI. – С. 66-69.
37. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом: вклад ФГБНУ «ЦНИИТ» / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Комиссарова О.Г., Коссий Ю.Е. и др. //Туберкулез в XXI веке: проблемы и пути решения. Труды ФГБНУ «ЦНИИТ» Под. редакцией проф. А.Э. Эргешова, Москва. - 2015. - С. 120-132

38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье / Васильева И.А., Аксенова В.И., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г. и др. // Издательство «Нью-Терра». -Москва. – 2015. – 66 с.
39. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита / Васильева И.А., Амансахедов Р.Б., Багдасарян Т.Р., Багиров М.А., Варин А.А., Викторова И.Б., Самойлова А.Г. и др. // «Триада». -Москва. – 2015. –26 с.
40. Влияние экспресс -детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Самойлова А.Г., Буракова М.В., Васильева И.А., Ленская В.В., Ваниев Э.В.// Туберкулез и болезни легких.- 2016.-№ 9.- С.18-23.
41. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания / Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н., Аксенова В.А. и др. // Издание второе. - ООО «НЬЮ ТЕРРА».- 2016. – 52 с.
42. Analysis of patterns of multidrug-resistance in *M. tuberculosis* / Vasilyeva I., Samoiloa A., Chernousouva L., Larionova E. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2011. – 15(11). – S159. - PC 775-16.
43. Linezolid in complex treatment of XDR-TB patients / Vasilyeva I., Samoiloa A., Bagdasaryan T., Ergeshov A. // European Respiratory Journal. – 2011. - 38(55). - S811. - P4401
44. Impact Of Rapid Diagnostics Of *M. Tuberculosis* Drug Resistance By *Genotype Mtbdrplus* и *GenotypeMtbdrsl* (Hain LifescienceGmbH, Germany) On Efficacy Of Treatment Of MDR/XDR TB Patients Vasilyeva I., Samoiloa A., Larionova E., Chernousouva L. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012.- 185. - A3313.
45. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients / Samoiloa A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2012. – 16(12). - S318. -PC -775-16.
46. Risk factors of extensively drug resistance in MDR TB patients in Russia/ Vasilyeva I., Samoiloa A., Kiseleva J., Burakova M. // Abstracts of 6th Conference of The Union Europe Region IUATLD, 4-6 July 2012.
47. Ultimate Results of TB Standard Regimens chemotherapy depending on Drug Resistance patterns / Vasilyeva I., Samoiloa A., Ergeshov A., Galkin V., Kiseleva J., Mishustin S., Kornienko S., Mariandyshv A., Yablonskiy P. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2012. – 16(12). - S 194.-PC-871-15.
48. Efficiency of chemotherapy of XDR TB patients with linezolid / A. Samoiloa, I.Vasilyeva, T. Bagdasaryan, M. Burakova, S. Moiseyeva // 34th

- Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, Italy. – 2013. - P161- 97.
49. Efficacy of treatment of MDR/XDR TB patients based on rapid diagnostics of *M. tuberculosis* drug resistance by *GenoTypeMTBDRplus* and *GenoTypeMTBDRsl* (*Hain Lifescience GmbH, Germany*) / Vasilyeva I., Samoiloва A., Larionova E., Smirnova T., Bagdasaryan T., Chernousova// *European Respiratory Journal*. – 2013. – 42(57). -S596. - P2811.
50. The role of Xpert MTB/RIF test in the effectiveness of treatment of MDR TB patients / Vasilyeva I., Samoiloва A., Burakova M., Andreevskaya S., Smirnova T., Larionova E. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2013. – 17(12). - S472. -PC-877-03.
51. Bedaquiline: new capabilities to treat MDR-TB patients / I.Vasilyeva, A. Samoiloва, T. Bagdasaryan, V. Testov, A.Tichonov, L. Cherousova// *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. - 2015. –19(12) - S159.- PC-723-04.
52. Influence of early diagnostics with Xpert MTB/RIF on MDR TB patients treatment efficacy / Vasilyeva I., Samoiloва A., Burakova M., Bagdasaryan T., Larionova E., Chernousova L. // *European Respiratory Journal*.- 2015. – 46(59). - PA 3338
53. Estimation of XDR-TB in European part of the Russian Federation / Testov V., Vasilyeva I., Puzanov V., Samoiloва A., Punga V. // *European Respiratory Journal*. – 2016. - 48: PA1905.
54. Range of additional drug resistance of *M.tuberculosis* in XDR-TB patients/ I.Vasilyeva, A.Samoiloва, L.Chernousova, T.Bagdasaryan, V. Testov // *European Respiratory Journal*. – 2016. - 48: PA2677.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
МБТ	микобактерии туберкулеза
Me	медиана
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
Mo	мода
ОШ	отношение шансов
преШЛУ	преширокая лекарственная устойчивость
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
Am	амикацин
Amx	амоксициллин+клавулановая кислота
Bq	бедаквилин
CER	коэффициент «затраты – эффективность»
Clr	кларитромицин

Cm	капреомицин
Cs	цикloserин
E	этамбутол
Eto	этионамид
H	изониазид
Km	канамицин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Me	медиана
Mfx	моксифлоксацин
Mo	мода
Ofx	офлоксацин
PAS	парааминосалициловая кислота
Pto	протионамид
R	рифампицин
S	стрептомицин
Se	чувствительность диагностического метода
Sp	специфичность диагностического метода
Trd	теризидон
Z	пиразинамид