На правах рукописи

Тихонов Алексей Михайлович

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022 г.

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

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор **Эргешов Атаджан Эргешович**

Официальные оппоненты:

Челнокова Ольга Германовна:
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, заведующий

Иванова Диана Александровна:
доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента Здравоохранения Москвы», ученый секретарь

Ведущая организация:
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Защита состоится «25» октября 2022 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан: «____» _____2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета, Юхименко Н.В.
доктор медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В Российской Федерации за последние годы улучшается эпидемическая ситуация по туберкулезу, что является результатом реализации национальных целевых программ в области здравоохранения. В 2021 году ВОЗ исключила Россию из списка стран с высоким бременем туберкулёза. Вместе с тем серьёзные риски в России и мире связаны с увеличением доли больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя туберкулёза и распространением ВИЧ-инфекции. По прогнозам ВОЗ серьёзные последствия несёт для человечества пандемия COVID-19, которая может сопровождаться ростом за период с 2020 по 2025 г.г. заболеваемости туберкулезом более чем на 1 миллион новых случаев в год, в том числе, лекарственно-устойчивых форм заболевания [WHO, 2020]. Показатель эффективности лечения МЛУ/ШЛУ ТБ в мире составляет 59%, [WHO, 2021]. Российские показатели эффективности лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза составляют соответственно 55% [Нечаева О.Б., 2021]. Мировой индикатор показателя эффективности лечения МЛУ туберкулёза установлен на уровне 75%. Многочисленными исследованиями доказано, что эффективность лечения и прогноз заболевания в значительной степени определяются, наряду со спектром лекарственной устойчивости возбудителя, характером и объёмом поражения лёгочной ткани, а также приверженностью пациента к лечению. С этой точки зрения представляет большой научно-практический интерес оценка особенностей течения ШЛУ туберкулёза и характера дополнительной лекарственной устойчивости МБТ у больных с различной историей химиотерапии в разных регистрационных группах. Современная стратегия лечения больных с ШЛУ возбудителя предусматривает назначение V режима химиотерапии с обязательным включением наиболее эффективных химиопрепаратов – бедаквилина, линезолида, фторхинолоновых антибактериальных препаратов последних поколений. Стратегия и тактика комплексного лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза с использованием хирургических методов лечения

всегда носит индивидуализированный характер. Наряду с использованием новых противотуберкулёзных препаратов сохраняет актуальность рациональное комбинированное применение имеющихся химиопрепаратов [Борисов С.Е. с соавт., 2018; Нечаева О.Б. 2018; Эргешов А.Э. с соав., 2019]. В условиях прогрессирующего увеличения количества лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя, использование новых препаратов должно проводиться с учётом стратегии сдерживания роста лекарственной резистентности. Таким образом, на фоне роста доли ШЛУ-ТБ возрастает актуальность изучения эффективности комплексной химиотерапии и её составляющих у этой категории больных. Также сохраняет актуальность оценка эффективности различных комбинаций противотуберкулёзных препаратов у больных ШЛУ-ТБ.

Степень разработанности темы исследования

За последние годы в практику фтизиатрии вошли новые и перепрофилированные препараты с выраженной противотуберкулёзной активностью – бедаквилин, моксифлоксацин, линезолид. На стадии регистрации находятся некоторые другие лекарственные средства. Современные научные публикации содержат достаточно информации по эффективности новых режимов химиотерапии.

Вместе с тем, мало внимания в научной литературе уделяется оценке состояния макроорганизма, степени органных нарушений и, в связи с этим, выбору эффективной комбинации химиопрепаратов. Не изучены предпочтительные комбинации химиопрепаратов в формировании режима лечения ШЛУ туберкулёза у больных с различным объёмом поражения лёгочной ткани и дополнительной лекарственной устойчивостью возбудителя, не дана клиническая оценка их эффективности и безопасности. Рекомендации ВОЗ и национальные руководства при выборе режима химиотерапии ориентируются исключительно на спектр лекарственной устойчивости микроорганизма, при этом часто не учитываются особенности

макроорганизма, ассоциированные с различным объёмом и характером поражения у больных разных регистрационных групп.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-рентгенологические особенности течения туберкулеза с ШЛУ возбудителя у впервые выявленных, ранее леченных и больных с рецидивами заболевания.
2. В сравнительном аспекте изучить спектры дополнительной лекарственной устойчивости ШЛУ возбудителя у впервые выявленных, ранее леченных и больных с рецидивами туберкулёза лёгких.
3. Изучить частоту применения искусственного пневмоперитонеума, эндобронхиального клапана и хирургического метода лечения у впервые выявленных, ранее леченных больных ШЛУ туберкулезом и больных с рецидивами заболевания.
4. Изучить эффективность комплексного лечения больных ШЛУ туберкулезом лёгких в зависимости от подхода к комплексному лечению, а именно, выбора режима химиотерапии, применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации или оперативного вмешательства.
5. Изучить частоту и характер нежелательных реакций у впервые выявленных, ранее леченных больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациентов с рецидивами заболевания.
6. Разработать алгоритм индивидуализированного подхода к ведению больных ШЛУ туберкулезом лёгких с различной историей заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые изучены в сравнительном аспекте особенности клинического течения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивость микобактерий

туберкулёза и спектры дополнительной ЛУ возбудителя у впервые выявленных, ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания.

Впервые изучена эффективность комплексного лечения больных ШЛУ-ТБ легких разных регистрационных групп, в том числе с использованием различных базовых комбинаций химиопрепаратов.

Получены новые данные о характере нежелательных лекарственных реакций при использовании различных комбинаций противотуберкулёзных препаратов в лечении больных туберкулезом лёгких с ШЛУ МБТ.

Впервые разработаны подходы к комплексному лечению больных впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациентов с рецидивами заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучены клинико-рентгенологические и бактериологические особенности ШЛУ-ТБ лёгких, отличающие течение заболевания у впервые выявленных, больных с повторными курсами химиотерапии и рецидивами.

Изучена эффективность применения различных комбинаций противотуберкулёзных химиопрепаратов в лечении ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп.

Проведена оценка доли и эффективности применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и хирургических методов в комплексном лечении больных ШЛУ-ТБ лёгких разных регистрационных групп.

Разработаны предложения по формированию наиболее эффективных комбинаций противотуберкулёзных химиопрепаратов в лечении больных различных регистрационных групп с ШЛУ ТБ лёгких.

Методология и методы исследования

Для решения задач диссертационного исследования были обследованы в ретро- и проспективном формате 271 ВИЧ-отрицательный больной с ШЛУ-ТБ лёгких. В работе наряду с оценкой особенностей клинического течения и

эффективности комплексного лечения ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп, проводился анализ клинических параметров и эффективности комплексного лечения больных, получающих различные базовые комбинации химиопрепаратов. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Учитывались результаты с уровнем статистической значимости ($p<0,05$).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Больные впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациенты с рецидивами заболевания достоверно отличаются между собой по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам, что предопределяет возможность дифференцированного подхода к комплексному лечению.
2. Эффективность комплексного лечения больных с впервые выявленным ШЛУ туберкулезом легких с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и моксифлоксацин, а также методы коллапсотерапии на ранних этапах (к 4 месяцам) лечения выше по сравнению с пациентами, получавшими режимы химиотерапии без бедаквилина. У ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания одновременное применение линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина совместно с методами коллапсотерапии позволяет добиться наиболее высоких результатов по прекращению бактериовыделения к концу интенсивной фазы химиотерапии.
3. Комплексное лечение больных впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и с рецидивами заболевания с включением методов коллапсотерапии и оперативного вмешательства позволяет добиться высоких результатов абациллирования и ликвидации полостей распада в процессе интенсивной фазы терапии.

4. Частота нежелательных лекарственных реакций в группах с применением бедаквилина и без применения бедаквилина у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также у пациентов с рецидивами значимо не различаются. Наиболее часто наблюдаются побочные реакции 1 и 2 степени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивались чёткой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных цели и задачам исследования, комплексным анализом и интерпретацией полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на 4 международных и национальных конгрессах и конференциях, в том числе: XV Ежегодной конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2016); Ежегодной Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2017); XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017); 29th ERS International Congress (Madrid, Spain, 2019).

Апробация диссертации состоялась 05.07.2021 г. (протокол №8) на заседании отделов: хирургии, фтизиатрии, дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения, микробиологии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии, клинико-диагностического, детско-подросткового, научно-организационного отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, направление исследований 6, 8.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный комплекс мероприятий по лечению больных ШЛУ-ТБ внедрен в клинику отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 2 – в издании, входящем в международную базу данных Scopus.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза».

Диссертационная работа является частью комплексной программы научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ» «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом»; номер госрегистрации 121122000261-4.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании, лечении и ретро- и проспективном наблюдении 271 больного с ШЛУ туберкулезом. Автором проведён анализ состояния пациентов в динамике, статистическая обработка материала и описание результатов основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

Автор лично участвовал в ведении и комплексной терапии больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ возбудителя. В ходе сбора материала для диссертационной работы проводил аналитический обзор научной литературы. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 62 отечественных и 81 иностранный источник. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 16 рисунками, 4 клиническими наблюдениями и 2 алгоритмами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения, поставленных в диссертационном исследовании задач было проведено обследование 271 ВИЧ-отрицательного больного с ШЛУ туберкулезом лёгких, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2012–2020 годах. Дизайн определен как открытое, сравнительное, ретро- и проспективное исследование. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 65 лет включительно; идентификация возбудителя туберкулёза и установление ШЛУ-МБТ (формулировка до 2021 года). Критерии невключения: наличие ВИЧ-инфекции; онкологические заболевания.

Выделяли следующие группы больных: впервые выявленные, к которым относили больных, никогда не лечившиеся противотуберкулезными препаратами или лечившихся менее месяца; с рецидивами, к которым относили больных, ранее прошедших эффективный курс химиотерапии, у которых вновь появились признаки активного туберкулеза; ранее леченных больных после неэффективного курса химиотерапии, а также больных после прерывания курса химиотерапии на срок 2 месяца и более. Проведение

диссертационного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ».

Возрастно-половые характеристики наблюдаемых больных представлены **в таблице 1.**

Таблица 1. Возрастно-половые характеристики больных

Категории больных	Число больных	Пол		Возраст				
		М	Ж	18-29	30-39	40-49	50-59	60 и >
В/выявленные	**49**	**22**	**27**	**10**	**15**	**14**	**7**	**3**
%	100%	44,9%	55,1%	20,4%	30,6%	28,6%	14,3%	6,1%
Ранее леченные	**201**	**92**	**109**	**22**	**63**	**74**	**28**	**14**
%	100%	45,8%	54,2%	10,9%	31,3%	36,8%	13,9%	7,0%
Рецидивы	**21**	**10**	**11**	**3**	**5**	**8**	**3**	**2**
%	100%	47,6%	52,4%	14,3%	23,8%	38,1%	14,3%	9,5%
Всего:	**271**	**124**	**147**	**35**	**83**	**96**	**38**	**19**
	100%	45,8%	54,2%	12,9%	30,6%	35,4%	14,0%	7,0%

Химиотерапия проводилась в соответствии с действующими на данный период нормативными документами. В исследовании наряду с оценкой особенностей клинического течения и эффективности лечения ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп, проводился анализ эффективности лечения больных, получающих различные базовые комбинации химиопрепаратов, которые представлены в **таблице 2.**

Таблица 2. Базовые комбинации химиотерапии

Группы больных	Базовая комбинация ХП
группа 1 (n=53)	Lvf/Spf + Lzd
группа 2 (n=51)	Mfn + Lzd
группа 3 (n=58)	Lvf/Spf + Lzd + Bq
группа 4 (n=56)	Mfn + Lzd + Bq
группа 5 (n=53)	Lzd + Bq

Lvf – левофлоксацин, Spf - спарфлоксацин, Lzd – линезолид, Mfn – моксифлоксацин, Bq – бедаквилин

У пациентов 1 и 2 групп, в т.ч. у 21 впервые выявленного, 75 ранее леченных и 8 с рецидивом заболевания, бедаквилин не использовался, в связи с тем, что они проходили лечение в период 2012-2013 г.г., когда бедаквилин не применялся в клинике ЦНИИТ. Указанное обстоятельство позволило провести ретроспективный сравнительный анализ разных режимов

химиотерапии. У больных 5 группы не применялись фторхинолоновые препараты по причине противопоказаний или непереносимости. Группы больных в зависимости от базовой комбинации химиопрепаратов были сравнимы по полу, возрасту и клинико-рентгенологическим характеристикам. В режимы химиотерапии кроме базовых препаратов входили и другие противотуберкулёзные средства, к которым была сохранена чувствительность и не было противопоказаний к их применению. У всех больных применялся линезолид – 271/271-100%. Наиболее часто использовались в лечении: пиразинамид – у 244/271-90,0% больных, циклосерин – у 228/271-84,1%, капреомицин – у 163/271-60,1% больных. Бедаквилин применялся в лечении больных 3, 4 и 5 групп, всего – у 167/271-61,6% больных. Реже других препаратов использовали имипенем и этамбутол – у 65/271-24,0% и 35/271-12,9% больных соответственно. Наряду с адекватной химиотерапией в комплексном лечении по показаниям, определяемым расширенной врачебной комиссией, в соответствии с клиническими рекомендациями широко применялись методы коллапсотерапии, клапанной бронхоблокации и хирургического лечения.

Распределение больных в разные регистрационные группы в зависимости от используемых базовых комбинаций химиопрепаратов показано **в таблице 3**.

Таблица 3. Базовая химиотерапия в разных регистрационных группах

Группа больных	**Всего**	**Впервые выявленные**	**Ранее леченные**	**Рецидивы**
группа 1	53	11	38	4
%	100%	20,8%	71,7%	7,5%
группа 2	51	10	37	4
%	100%	19,6%	72,5%	7,8%
группа 3	58	9	44	5
%	100%	15,5%	75,9%	8,6%
группа 4	56	9	42	5
%	100%	16,1%	75,0%	8,9%
группа 5	53	10	40	3
%	100%	18,9%	75,5%	5,7%
Всего	**271**	**49**	**201**	**21**
%	**100%**	**18,1%**	**74,2%**	**7,7%**

Долевые соотношения больных с различными базовыми комбинациями химиопрепаратов в регистрационных группах были сопоставимы.

В анамнезе у 36/201-17,9% ранее леченных больных был 1 курс неэффективной химиотерапии, у 91/201-45,3% – 2 курса, у 74/201-36,8% – 3 и более неэффективных курсов лечения. Таким образом, более 80% больных имели два и более неэффективных курсов химиотерапии, при этом статистически значимых различий между группами базовых комбинаций химиопрепаратов по данному критерию не отмечалось ($p>0,05$).

Обследование больных проводилось по общепринятой методике в соответствии с клиническими рекомендациями. Сопутствующая патология выявлена у 168/271-62,0% больных, в том числе, у 29/49-59,2% впервые выявленных, 123/201-61,2% ранее леченных и 16/21-76,2% больных с рецидивами. Среди впервые выявленных больных наиболее часто отмечались гепатиты В и С – 6/49-12,2%, хронический бронхит – 6/49-12,2% человек. Среди ранее леченных больных наиболее часто наблюдались хронический бронхит 18/201-9,0%, сахарный диабет 16/201-8,0%, вирусные гепатиты В и С – 15/201-7,5%, нейросенсорная тугоухость – 15/201-7,5% больных. В группе рецидивов чаще встречался хронический бронхит – 4/21-19,0%.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Непрерывные количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Анализ межгрупповых различий по количественным параметрам проводился с применением непараметрического рангового критерия Манна-Уитни. Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.

Результаты исследования

По формам процесса среди всех наблюдаемых больных наиболее часто встречались фиброзно-кавернозный – 173/271-63,8%, инфильтративный – 42/271-15,5% и диссеминированный туберкулёз лёгких – 24/271-8,9%. У впервые выявленных больных лидирующие позиции занимал инфильтративный туберкулёза лёгких – 22/49- 44,9%, при повторном лечении – фиброзно-кавернозный – 169/201-84,1%, среди больных с рецидивами – инфильтративный – 9/21-42,9% и диссеминированный туберкулёз лёгких – 7/21-33,3%. У впервые выявленных больных чаще наблюдалась I степень интоксикационного синдрома – 24/49-49%, среди повторного лечения и рецидивов превалировала II степень интоксикационных проявлений, соответственно – 90/201-44,8% и 11/21-52,4%. При анализе выраженности бронхопульмонального синдрома у больных в различных регистрационных группах статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Проведённый анализ рентгенологических проявлений показал, что у большинства впервые выявленных больных поражения локализовались в пределах 1-2 сегментов – 29/49-59,2%, а у 14/49-28,6% больных занимали не более 2 долей лёгкого ($p<0,05$). В то же время, среди пациентов с повторными курсами химиотерапии статистически значимо преобладали более обширные поражения – у 81/201-40,3% больного в процессе было заинтересовано целое лёгкое, а у 76/201-37,8% - оба лёгких ($p<0,05$). При рецидивах чаще наблюдались поражения в объёме 1–2 долей – у 9/21-42,9% больных. При оценке полостных образований в разных группах установлено, что среди впервые выявленных статистически значимо преобладали единичные деструкции – 33/45-73,3% ($p<0,05$). У больных с повторным лечением доминировали множественные полости – 136/198-68,7% ($p<0,05$). Крупные полости размером 2-4 см и более 4 см чаще наблюдались среди пациентов с повторными курсами химиотерапии, соответственно у 124/198-62,6% ($p<0,05$) и 56/198-28,3% больных. У впервые выявленных больных лидирующие позиции занимали деструкции размером 1-2 см – 25/45-55,6% ($p<0,05$). При

рецидивах преобладали полости размером 2-4 см – 10/18-55,6%. По характеру деструкций в общей структуре полостных образований среди всех больных преобладали фиброзные полости – 182/261-69,7%, при этом доля пневмониогенных полостей составила лишь 33/261-12,6%. Среди впервые выявленных больных статистически значимо преобладали пневмониогенные деструкции – 23/45-51,1% ($p<0,05$), при повторном лечении – фиброзные каверны – 178/198-89,9% ($p<0,05$). У больных с рецидивом заболевания различные типы полостных образований распределились относительно равномерно при отсутствии, как и у ранее леченных больных, начинающихся деструкций. Таким образом, клинико-рентгенологические характеристики туберкулёза лёгких с ШЛУ возбудителя у больных с повторным лечением отличаются от впервые выявленных большим объёмом поражения лёгочной ткани, а также более крупными размерами деструкций и выраженностью фиброзных изменений.

Проведённый анализ микробиологических особенностей течения ШЛУ-ТБ у больных разных групп показал, что скудное бактериовыделение в подавляющем большинстве случаев наблюдалось у впервые выявленных больных – по данным микроскопии у 36/49-73,5%, посева – у 31/49-63,3% больных ($p<0,05$). Массивное бактериовыделение статистически значимо превалировало у ранее леченных больных – по данным микроскопии у 146/201-72,6% больных, посева – у 142/201-70,6% больных ($p<0,05$). У больных с рецидивами заболевания значительно чаще наблюдалось массивное бактериовыделение – по данным микроскопии у 13/21-61,9%, посева – у 16/21-76,2% больных.

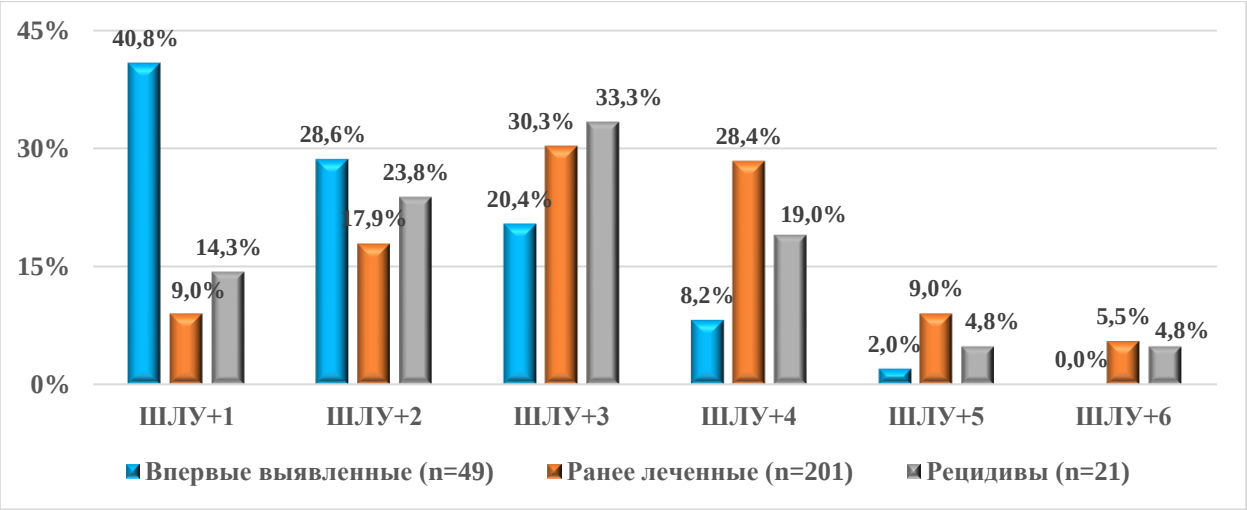


Рисунок 1 - Спектры ЛУ у больных ШЛУ-ТБ лёгких разных групп 11

В диаграмме на рис.1 представлены спектры дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя у больных ШЛУ-ТБ лёгких разных регистрационных групп. Из диаграммы следует, что у впервые выявленных больных статистически значимо по сравнению с другими группами преобладали комбинации ШЛУ+1 ($p<0,05$). Спектры ШЛУ+2; ШЛУ+3 и ШЛУ+4 статистически чаще встречались у ранее леченных и больных с рецидивами в сравнении с впервые выявленными больными ($p<0,05$). У 44/49-89,8% впервые выявленных больных с ШЛУ возбудителя дополнительная устойчивость имелась максимум к трём химиопрепаратам ($p<0,05$). Среди ранее леченных больных дополнительная устойчивость к 3-м и более препаратам наблюдалась у 147/201-73,1% больных ($p<0,05$). В группе с рецидивами лидирующие позиции занимал спектр с дополнительной устойчивостью к 3 ХП – у 7/21-33,3% больных. Наиболее часто среди всех наблюдаемых больных встречались комбинации: ШЛУ+3 ХП – у 78/271-28,8%; ШЛУ+4 ХП – у 65/271-24,0% и ШЛУ+2 ХП – у 55/271-20,3% больных.

Установлено, что в спектрах дополнительной устойчивости у впервые выявленных больных превалировали этамбутол – 20/49-40,8%, пиразинамид – 19/49-38,8%, протионамид – 19/49-38,8% и ПАСК – 15/49-30,6%. Среди впервые выявленных больных лекарственная устойчивость к бедаквилину и линезолиду не установлена, резистентность к циклосерину отмечалась у 5/49-

10,2% больных. У ранее леченных больных дополнительная лекарственная устойчивость чаще наблюдалась к пиразинамиду – 151/201-75,1%, этамбутолу – 142/201-70,6%, ПАСК – 127/201-63,2%, протионамиду – 111/201-55,2% больных. К бедаквилину, линезолиду и циклосерину среди ранее леченных устойчивость отмечалась соответственно у 3/201-1,5%, 7/201-3,5% и 59/201-29,4% больных. При рецидивах наибольшая доля устойчивости отмечалась к пиразинамиду – 13/21-61,9%, этамбутолу – 12/21-57,1%, ПАСК – 12/21-57,1% и протионамиду – 11/21-52,4%. При рецидивах лекарственная устойчивость МБТ наблюдалась также к бедаквилину – 1/21-4,8%, линезолиду – 1/21-4,8% и циклосерину – 3/21-14,3%. Устойчивость к фторхинолонам четвертого поколения отмечалась у 20/49-40,8% впервые выявленных, 111/201-55,2% ранее леченных и 10/21-47,6% больных с рецидивами. Проведённые расчёты показали, что установленные спектры дополнительной лекарственной устойчивости ШЛУ-возбудителя позволяют обеспечить комбинацию из 5 химиопрепаратов с сохраненной чувствительностью возбудителя у 31/49-63,3% впервые выявленных больных, 64/201-31,8% – ранее леченных, и у 9/21-42,9% – больных с рецидивами заболевания.

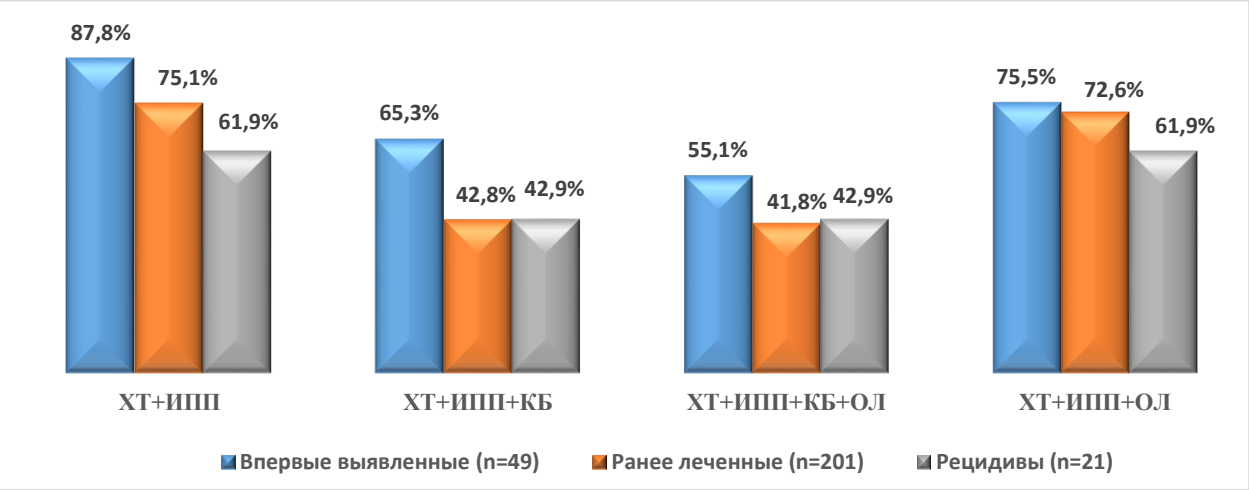


Рисунок 2 - Доля различных методов в лечении больных ШЛУ-ТБ

ХТ-химиотерапия, ИПП-искусственный пневмоперитонеум, КБ-клапанная бронхоблокация, ОЛ-оперативное лечение

В диаграмме на рис.2 представлены методы и их комбинации, используемые на стационарном этапе комплексного лечения больных разных групп с ШЛУ-ТБ лёгких, в частности, пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и оперативного лечения.

Как следует из диаграммы, метод лечебного пневмоперитонеума использовался у 43/49-87,8% впервые выявленных больных, 151/201-75,1% ранее леченных и 13/21-61,9% больных с рецидивами заболевания. Клапанная бронхоблокация статистически значимо чаще в сравнении с другими группами применялась у впервые выявленных больных (34/49 – 69,4%, $p<0,05$). Сочетанное применение пневмоперитонеума и клапанной бронхоблокации чаще использовалось у впервые выявленных больных – 32/49 – 65,3% ($p<0,05$). Клапанная бронхоблокация, в том числе и в качестве этапного метода подготовки к оперативному вмешательству, применялась у 27/49 – 55,1% впервые выявленных больных, 84/201 – 41,8% ранее леченных больных и 9/21 – 42,9% больных с рецидивами. Хирургическое лечение чаще применялось у впервые выявленных и ранее леченных больных, соответственно 37/49-75,5% и 146/201-72,6%, при этом если у впервые выявленных чаще проводились радикальные сегментарные и долевые резекции лёгких (31/37-83,8%), то у ранее леченных больных и пациентов с рецидивами значительную долю занимали более объёмные резекционные вмешательства и коллапсохирургические операции, включая разработанную в ЦНИИТ экстраплевральную пломбировку силиконовым имплантом, при этом радикальные вмешательства были проведены в группе ранее леченных у 75/146 – 51,4% больных. Общая хирургическая активность среди всех наблюдаемых больных составила 195/271-72,0%. Максимальная хирургическая активность приходилась на 6 и 8 месяцы лечения, соответственно- 77/195-39,4% и 64/195-32,8%. Следует отметить, что у 22 из 36 оперированных впервые выявленных больных (61,1%) оперативное лечение было проведено в первые 4 месяца химиотерапии. В группе ранее леченных больных основная доля оперативных вмешательств приходилась на

6–8-й месяцы лечения – 116 из 146 больных (79,5%) (p<0,05). При рецидивах заболевания наибольшая хирургическая активность также приходилась на 6–8-й месяцы химиотерапии – у10 из 13 больных (76,9%). Таким образом, у впервые выявленных больных оперативное лечение достоверно чаще проводилось в более ранние сроки (p<0,05).

Эффективность комплексного лечения по критерию прекращения бактериовыделения у больных ШЛУ-ТБ в разных регистрационных группах представлена в диаграмме на рис. 3.

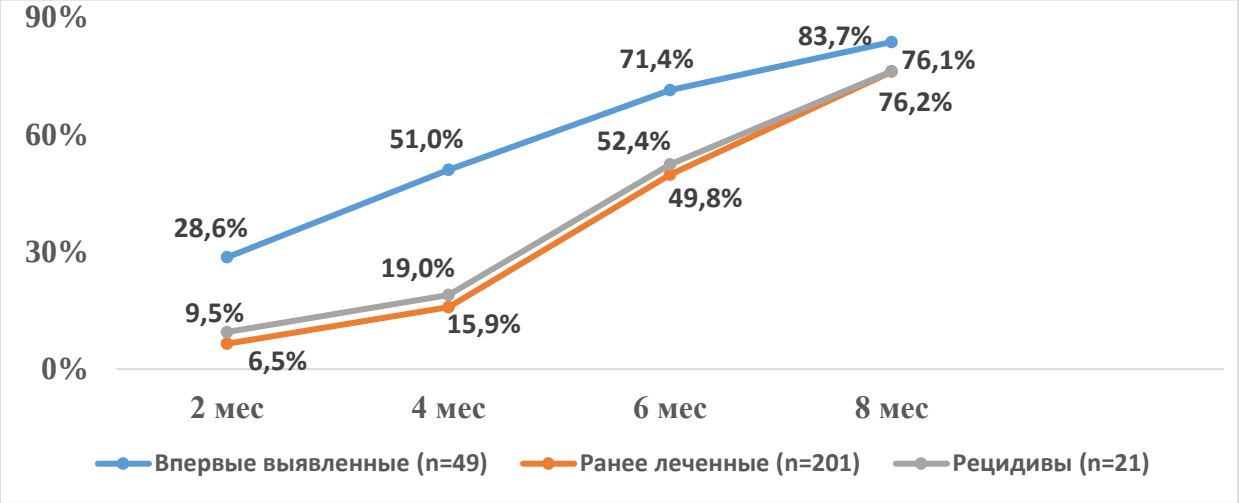


Рисунок 3 - Динамика прекращения бактериовыделения у больных разных групп ШЛУ-ТБ лёгких (посев)

Как следует из диаграммы, к окончанию 8 мес. комплексной химиотерапии, включая оперативное лечение, прекращение бактериовыделения наступило у 41/49 – 83,7% впервые выявленных, 153/201 – 76,1% ранее леченных и 16/31 – 76,2% больных с рецидивами. Общий показатель негативации мокроты у всех наблюдаемых больных ШЛУ-ТБ к 8 мес. комплексной химиотерапии составил 210/271 – 77,5%. Несмотря на то, что показатель прекращения бактериовыделения к 8 мес. комплексной химиотерапии был выше в группе впервые выявленных больных, статистической разницы показателей разных групп не наблюдалось (p>0,05) (рис. 3). Существенный прирост показателей эффективности в группах ранее леченных больных и рецидивов объясняется увеличением доли оперативных вмешательств, как отмечалось выше, у этих больных на данном этапе лечения.

Следует отметить, что темпы прироста показателя негативации мокроты к 2, 4 и 6 мес. лечения были достоверно выше в группе впервые выявленных больных ($p<0,05$).

Использование в режимах химиотерапии, включая хирургию, у 28 впервые выявленных больных бедаквилина к окончанию 8-го месяца лечения обеспечило прекращение бактериовыделения у 24 пациентов (85,7%). Без применения бедаквилина прекращение бактериовыделения наступило у 17 из 21 больного (81,0%) (ОШ:1,41, 95% ДИ: 0,31 – 6,45; $p>0,05$). Полученные результаты показывают, что несмотря на б**о**льшую вероятность события у получающих препарат бедаквилин, разница показателей прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных, получающих (85,7%) и не получающих бедаквилин (81,0%), не находит статистического подтверждения ($p>0,05$). В группе ранее леченных больных применение бедаквилина обеспечило прекращение бактериовыделения у 104 из 126 больных (82,5%), без данного препарата – только у 49 из 75 больных (65,3%) (ОШ: 2,12, 95% ДИ:1,29 – 4,89, $p< 0,05$). Таким образом, в этой группе больных использование бедаквилина обеспечило статистически значимый прирост показателя эффективности на 17,2% ($p<0,05$). При рецидивах прекращение бактериовыделения к 8-му мес. химиотерапии наступило у 9 из 13 больных (69,2%), получавших бедаквилин и у 5 из 8 – без бедаквилина (62,5%) (ОШ: 1,4 95% ДИ: 0,21–8,61, $p>0,05$). У больных с рецидивами, несмотря на положительное отношение шансов, применение бедаквилина не обеспечило статистически значимой разницы в достижении показателя негативации мокроты ($p>0,05$).

В диаграммах на рис. 4. представлены результаты прекращения бактериовыделения у больных разных групп при использовании в комплексе лечения различных лечебных технологий.

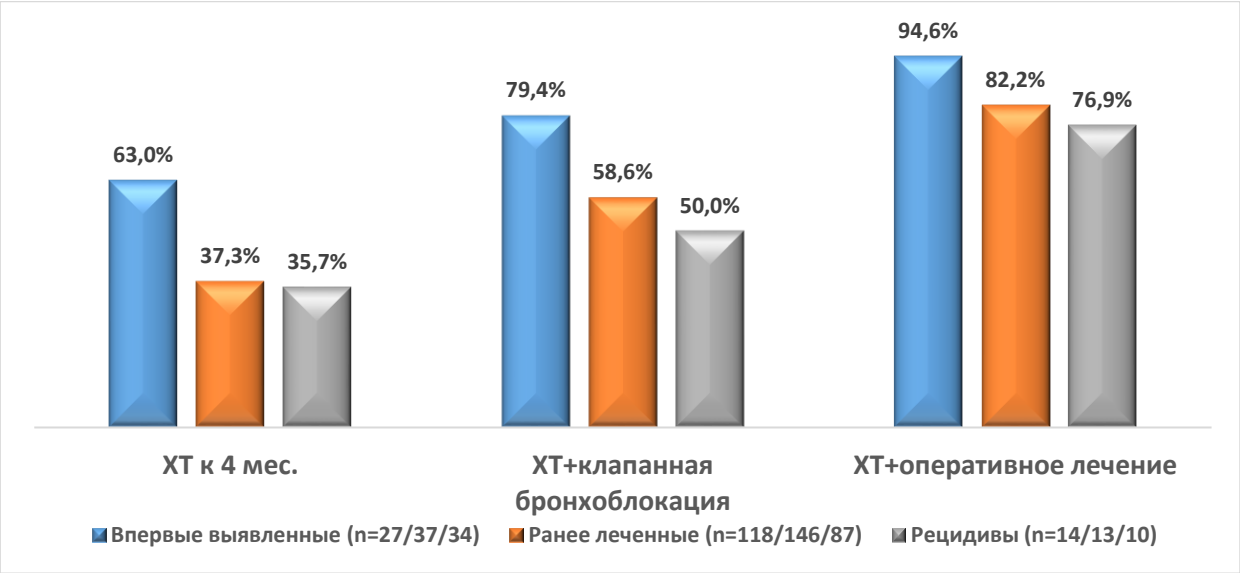


Рисунок 4 - Прекращение бактериовыделения (метод посев) у больных ШЛУ-ТБ разных групп при различных методах лечения

Из диаграммы следует, что химиотерапия обеспечила к окончанию 4 месяца лечения негативацию мокроты у 17/27-63,0% впервые выявленных больных, 44/118-37,3% ранее леченных и 5/14-35,7% больных с рецидивами. Оценка эффективности химиотерапии к 4 месяцам связана с тем, что в дальнейшем существенное влияние на показатели излечения оказывали хирургические методы. Применение в комплексном лечении КББ позволило достигнуть прекращения бактериовыделения у 27/34-79,4% впервые выявленных (ОШ:3,3, 95% ДИ:1,39–20,45; p<0,05), 51/87-58,6% ранее леченных (ОШ:2,1, 95% ДИ:1,21–3,63; p<0,05) и 5/10-50,0% больных с рецидивами (ОШ:1,5, 95% ДИ:0,23–9,79; p>0,05). Сочетанное применение химиотерапии и оперативного лечения обеспечило прекращение бактериовыделения у 35/37 впервые выявленных больных (94,6%; ОШ: 14,6, 95% ДИ:2,42–87,73; p<0,05), у 120/146 ранее леченных (82,2%; ОШ: 6,5, 95% ДИ:3,78–11,23; p<0,05) и 10/13 больных с рецидивами (76,9%; ОШ: 3,3, 95% ДИ:0,50–22,14; p>0,05). Использование хирургического лечения статистически значимо повышало эффективность комплексной химиотерапии по показателю прекращения бактериовыделения в группах впервые выявленных и ранее леченных больных (p<0,05), при этом у впервые выявленных больных показатель достигал 94,6%. У больных с рецидивами

хирургическое лечение, несмотря на положительное отношение шансов, не имело статистического подтверждения ($p>0,05$). Метод клапанной бронхоблокации статистически значимо демонстрировал прирост эффективности лечения по данному критерию в группах впервые выявленных и ранее леченных больных ($p<0,05$). У больных с рецидивами клапанная бронхоблокация, несмотря на выявленную связь между исходом и использованием метода, не обеспечила их статистической значимости ($p>0,05$).

Проведённый анализ эффективности различных схем химиотерапии показал, что использование в комплексном лечении базовой комбинации с использованием бедаквилина, линезолида и моксифлоксацина обеспечило к 4 месяцу лечения прекращение бактериовыделения у 66,7% больных, при том, что у больных, проходивших лечение до применения данного препарата, негативация мокроты к указанному сроку наблюдалась у 36,4% и 40,0% больных при использовании базовых комбинаций линезолида с фторхинолонами третьего и четвертого поколений соответственно ($p<0,05$).

У ранее леченных больных использование базовой комбинации бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин позволило достигнуть статистически значимое преимущество по показателю прекращение бактериовыделения к 8 месяцу химиотерапии у 85,7% больных, в то время, базовые комбинации на основе линезолида с фторхинолонами третьего и четвертого поколений обеспечили негативацию мокроты к указанному сроку соответственно, у 65,8% и 70,3% больных. При рецидивах заболевания аналогичные показатели составили соответственно 80,0%, 75,0% и 75,0%.

Динамика закрытия полостей распада в легких у наблюдаемых больных представлена в диаграмме на рис. 5.

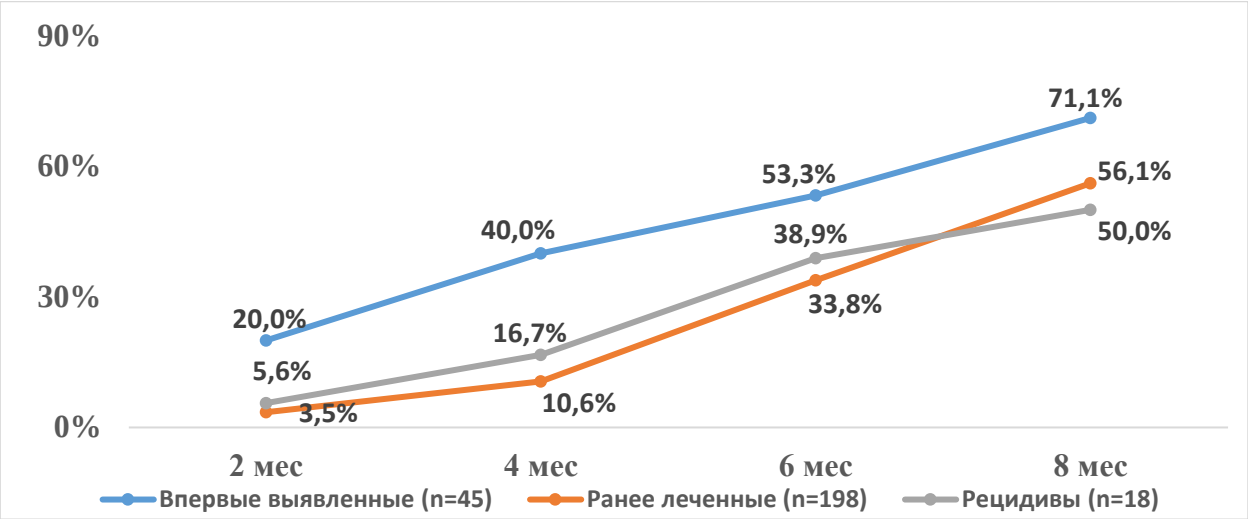


Рисунок 5 - Закрытие полостей распада у больных ШЛУ-ТБ разных групп

Очевидно, что закрытие полостей в результате хирургической операции целесообразно трактовать как «излечение полостей распада хирургическим путём», однако, для статистического анализа мы оставим прежний термин. Закрытие полостей распада к 8 мес. стационарного этапа лечения наблюдалось у 32/45 – 71,1% впервые выявленных, у 111/198 – 56,1% ранее леченных и у 9/18 – 50,0% больных с рецидивами заболевания. Разница показателей между впервые выявленными и больными ранее леченными/рецидивами по данному критерию статистически значимая ($p<0,05$). Более высокая эффективность комплексного лечения по излечению полостей распада у впервые выявленных больных объясняется меньшим объёмом деструктивных и фиброзных изменений, позволивших провести эффективные радикальные оперативные вмешательства у данной категории больных.

В диаграмме на рис. 6 представлены данные по излечению полостей распада в разных регистрационных группах при использовании в составе комплексной химиотерапии различных методов лечения, включая хирургическое. После 4 месяцев стационарного этапа, как отмечалось, на показатели прекращения бактериовыделения и излечения полостей распада существенное влияние оказывало хирургическое лечение, поэтому к данному сроку можно оценить истинный вклад химиотерапии.

Рисунок 6 - Излечение полостей распада у больных ШЛУ-ТБ лёгких разных групп при различных методах лечения

Из диаграммы следует, что использовании химиотерапии обеспечило излечение полостей распада к 4 мес. лечения у 7/27-25,9% впервые выявленных больных, у 13/118-11,0% ранее леченных и 2/14-14,3% больных с рецидивами. Эффективность КББ в закрытии полостей распада имела следующие показатели: у впервые выявленных – 21/34 (61,8%; ОШ:7,3, 95% ДИ:1,35–39,05; p<0,05), у ранее леченных – 37/87 (42,5%; ОШ:8,2, 95% ДИ:3,87–17,36; p < 0,05), при рецидивах – 4/10 (40,0%; ОШ:2,0, 95% ДИ:0,24–16,36; p >0,05). Хирургическое лечение обеспечило излечение полостей распада у 29/37 впервые выявленных больных (78,4%; ОШ:6,04, 95% ДИ:1,18–30,88; p<0,05), у 102/146 ранее леченных (69,9%; ОШ:8,6, 95% ДИ:4,07–18,39; p < 0,05) и у 9/13 больных с рецидивами (69,2%; ОШ:3,75, 95% ДИ:0,59–23,94; p>0,05). Таким образом, хирургические методы и клапанная бронхоблокация статистически достоверно повышают эффективность лечения в группах впервые выявленных и ранее леченных больных (p<0,05).

Из нежелательных лекарственных реакций наиболее часто встречались эозинофилия 89/560-15,9%, тошнота 79/560-14,1%), ототоксические проявления 70/560-12,5%, суставной синдром 64/560-11,4% и повышение активности печеночных ферментов 56/560-10,0%. Значительно реже наблюдались неврологические жалобы – судороги 7/560-1,3%, психозы 7/560-

1,3%, сыпи 23/560-4,1%. Удлинении интервала QT на ЭКГ, характерное при использовании бедаквилина и фторхинолоновых препаратов, имело место лишь у 10/560-1,8% больных. Применяя у всех больных линезолид, мы не наблюдали ни одного случая миелосупрессии. Статистически значимой разницы в характере НЛР у больных разных регистрационных групп не отмечалось (p>0,05).

В структуре нежелательных реакций преобладали токсические поражения, как в целом – 448/560-80%, так и в каждой отдельной группе, при этом статистической разницы между группами базовых комбинаций ХП по числу случаев НЛР не установлено (p>0,05). Проводя коррекцию режимов химиотерапии, чаще приходилось принимать решение о постоянной отмене химиопрепарата – 160/560-28,6%. В частности, постоянная отмена химиопрепарата чаще была связана с ототоксическими, гепатотоксическими реакциями, гематологическими отклонениями в лабораторных показателях. Отмена кардиотропных препаратов (бедаквилин, фторхинолоны), в том числе временная, в связи с удлинением интервала QT наблюдались лишь у 10/560-1,8% больных. Временная отмена химиопрепарата имела место в 96/560-17,1% случаев, у 76/560-13,6% больных при проявлениях токсического характера потребовалась коррекция дозы химиопрепарата.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя характеризуются: у впервые выявленных больных – преобладанием инфильтративной формы (44,9%), наличием деструкций размером не более 2 см (55,6%) и скудного бактериовыделения (63,3%); у ранее леченных – фиброзно-кавернозной формы (84,1%), деструкций размером более 2 см (90,9%) и массивным бактериовыделением (70,6%); при рецидивах заболевания – инфильтративной формы (42,9%), деструкций 2-4 см (55,6%) и массивным бактериовыделением (76,2%).

2. У впервые выявленных больных ШЛУ туберкулёзом лёгких дополнительные спектры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза выявляются не более чем к 3-м противотуберкулезным препаратам (89,8%), в том числе к пиразинамиду (38,8%), протионамиду (38,8%), циклосерину (8,1%); у ранее леченных – к 3 и более препаратам (73,2%), в том числе к пиразинамиду (75,1%), циклосерину (33,5%), бедаквилину (5,5%), линезолиду (4,0%); при рецидивах – к 3-м и более химиопрепаратам (61,9%), в том числе чаще к пиразинамиду (61,9%), циклосерину (24,0%), бедаквилину и линезолиду по 4,8 %.

3. У впервые выявленных больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя частота применения в составе комплексного лечения пневмоперитонеума составила 87,8%, клапанной бронхоблокации – 69,4%, оперативного лечения – 75,5%; у ранее леченных больных – 75,1%, 43,3%, 72,6% соответственно; при рецидивах заболевания – 61,9%, 47,6%, 61,9% соответственно. У больных впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя оперативное лечение чаще применялось через 2-4 месяца лечения (61,2%), у ранее леченных больных – чаще через 6-8 месяцев лечения (79,5%), у больных с рецидивами заболевания – чаще через 6-8 месяцев лечения (76,9%).

4. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным ШЛУ туберкулезом легких с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и фторхинолоны, к 4 месяцам терапии была выше по сравнению с пациентами, получавшими режимы химиотерапии без бедаквилина (соответственно 66,7% и 36,4%; 40,0%; $p<0,05$).

5. Эффективность комплексного лечения ранее леченных больных при одновременном применении линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина позволяет добиться наиболее высоких результатов по прекращению бактериовыделения к 8-ми месяцам лечения по сравнению с другими режимами (соответственно 85,7% и 65,8%; 70,3%; $p<0,05$). При рецидивах

заболевания эффективность данного режима составляет 80,0% по сравнению с другими режимами, не содержащими бедаквилин – 75,0 и 75,5% соответственно.

6. Эффективность комплексной химиотерапии, включая оперативное лечение и клапанную бронхоблокацию, к окончанию интенсивной фазы составила: по абацилированию у впервые выявленных больных – 83,7%, ранее леченных – 76,2%, при рецидивах заболевания – 76,1%; по ликвидации полостей распада – у 71,1%, 56,1% ($p<0,05$) и 50,0% ($p<0,05$) соответственно.

7. Количество нежелательных лекарственных реакций в группах с применением бедаквилина на одного больного составила 2,2 нежелательных реакции, в группах без применения бедаквилина – 1,8. При этом в обеих группах чаще наблюдались побочные реакции 1 и 2 степени (у больных с применением бедаквилина – 84,7%, без применения бедаквилина – 87,2%; $p>0,05$).

8. Разработан алгоритм индивидуализации химиотерапии, который позволил повысить эффективность комплексного лечения впервые выявленных, ранее леченных и больных с рецидивами туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с целью повышения эффективности комплексного лечения рекомендуется широкое применение искусственного пневмоперитонеума начиная с 1 месяца химиотерапии.

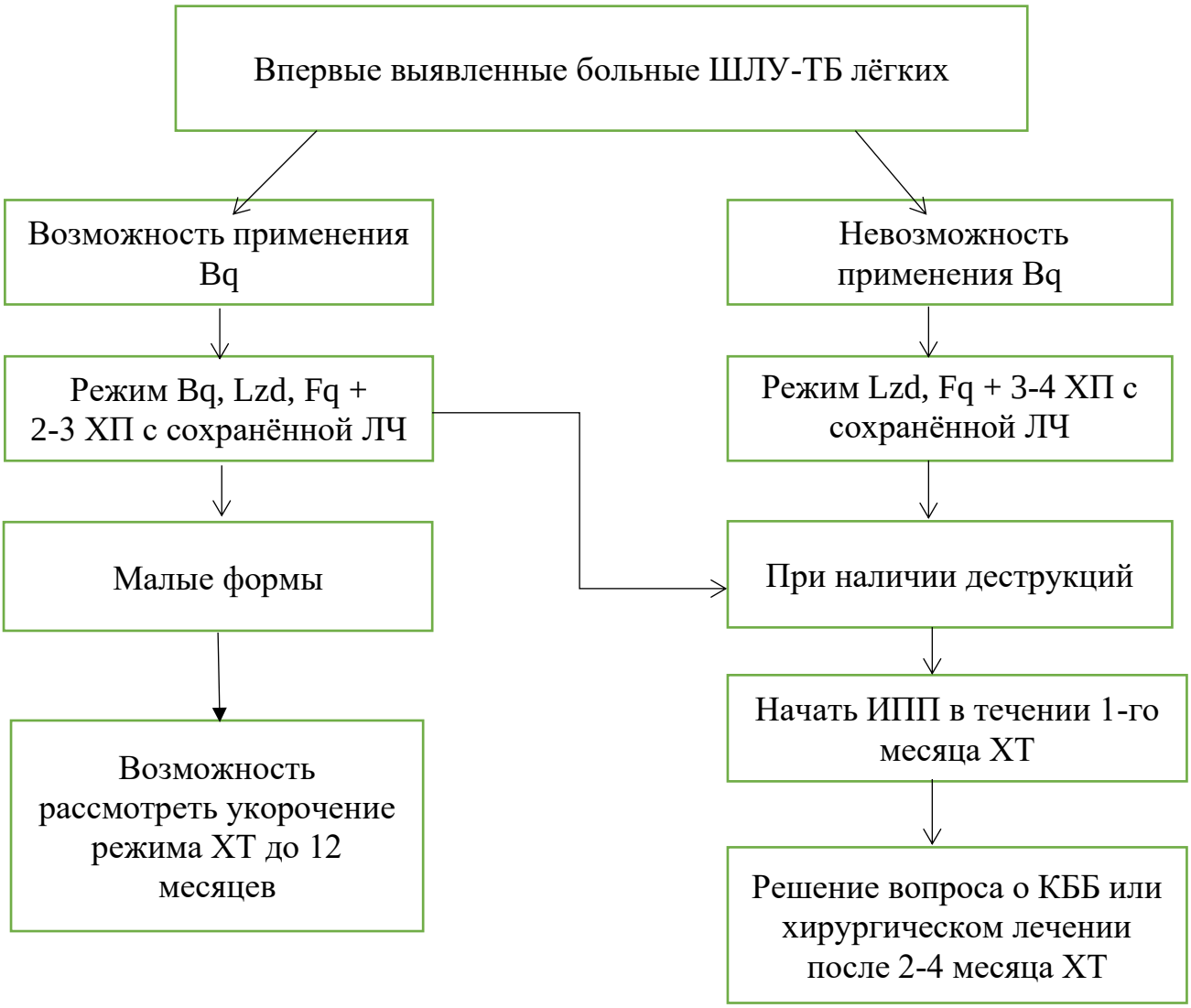
2. Больным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с целью укорочение предоперационной подготовки рекомендуется применение клапанной бронхоблокации, начиная со 2-го месяца химиотерапии.

3. Больным впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя со 2-го месяца, а ранее леченным и при рецидивах заболевания с 6-8 месяца химиотерапии рекомендуется

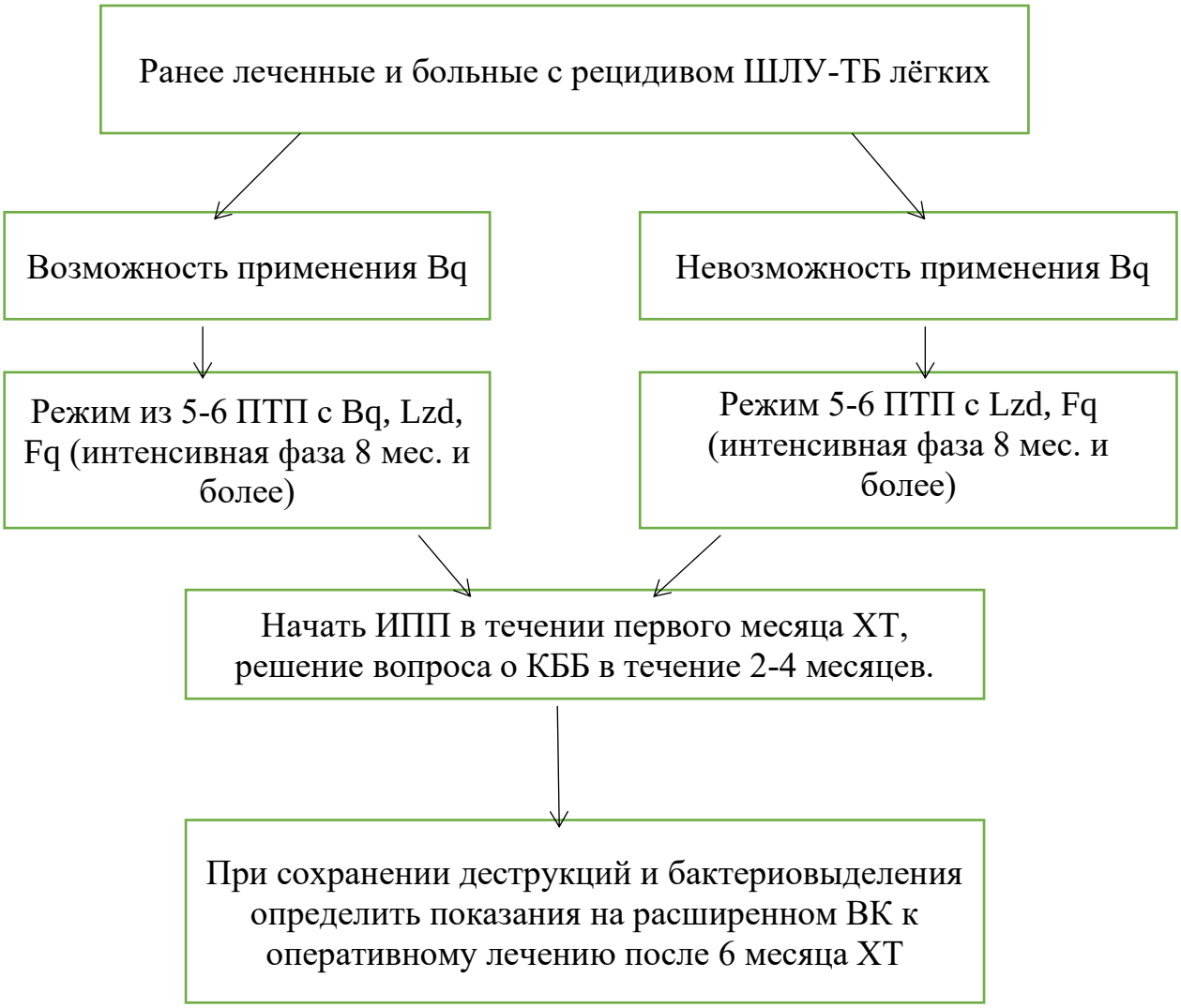
проведение консультации торакального хирурга для решения вопроса о необходимости оперативного лечения.

4. Больных впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при возможности включения в режим химиотерапии бедаквилина, линезолида и мокфилоксацина можно рассматривать как потенциальный контингент для применения укороченных режимов химиотерапии.

Алгоритм 1 - Алгоритм ведения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ-МБТ



Алгоритм 2 - Алгоритм ведения ранее леченных и больных с рецидивом ШЛУ-ТБ лёгких



Список работ, опубликованных по теме диссертации

1) Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / **А.М. Тихонов**, М.В. Буракова, Э.В. Ваниев, В.В. Романов, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. -2018. -№2. -с.22-26.

2) Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.Е. Борисов, Е.М. Богородская, Г.В. Волченков, Е.В. Кульчавеня, А.О. Марьяндышев, С.Н. Скорняков , О.Б. Талибов , **А.М. Тихонов**, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. -2018. -№3. -с.6-18.

3) Эффективность комплексного лечения двустороннего туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью / **Тихонов А.М.** // Вестник ЦНИИТ. -2021. -№S1. - с.192.

4) Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с ШЛУ возбудителя у больных разных регистрационных групп / Захаров А.В., **Тихонов А.М.**, Полякова А.С., Багиров М.А.,Романов В.В., Эргешов А.Э. // Вестник ЦНИИТ. -2022. -№1. -с.54-68.

5) Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина в лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ / **Тихонов А.М.** // Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – Москва. − 2016. − С.104-106.

6) Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина в лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ / **Тихонов А.М.** // Сборник трудов VI конгресса Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием. – Санкт-Петербург. − 2017. − С.222-224.

7) Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина в лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ / **Тихонов А.М.** // Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – Москва. − 2017. − С.65-67.

8) Диагностика и лечение туберкулеза множественных локализаций с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больного с сопутствующей патологией // Багдасарян Т.Р., Полякова А.С., **Тихонов А.М.**, Романов В.В., Шабалина И.Ю., Ларионова Е.Е., Эргешов А.Э. / Вестник ЦНИИТ. -2019. -№S1. -с.91-100.

9) Frequent adverse events during prolonged Bedaquiline treatment on XDR-tuberculosis patients // **Tikhonov A.M.**, Bagdasaryan T.R., Burakova M.V., Romanov V.V. / European Respiratory Journal 2019. Vol 54. PA4635.

10) Effectiveness of complex treatment of bilateral destructive pulmonary XDR-tuberculosis // **Tikhonov A.M.**, Bagdasaryan T.R., Romanov V.V., Ergeshov A.E. / European Respiratory Journal 2021. Vol 58. PA3346.

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ИПП – искусственный пневмоперитонеум

КБ - клапанная бронхоблокация

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

НЛР - нежелательные лекарственные реакции

ХП - химиопрепараты

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость

Bq - бедаквилин

Lvf - левофлоксацин

Lzd - линезолид

Mfn - моксифлоксацин

Spf - спарфлоксацин

Fq - фторхинолон