

На правах рукописи

ГАЙДА

Анастасия Игоревна

**Мониторинг и лечение туберкулеза с широкой лекарственной
устойчивостью микобактерий в Архангельской области**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Архангельск – 2019

Работа выполнена на кафедре фтизиопульмонологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Самойлова Анастасия Геннадьевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Винокурова Мария Константиновна – доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) Научно-практический центр «Фтизиатрия», заместитель директора по науке

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 25 декабря 2019 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.092.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте www.spbniif.ru ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2-4, тел. (812)775-75-55).

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Целевые показатели, предусмотренные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в Глобальной стратегии по ликвидации туберкулеза к 2035 году, включают в себя снижение уровня смертности от туберкулеза на 95 % и уровня заболеваемости туберкулезом (количества новых случаев в год) на 90 % к 2035 году по сравнению с 2015 годом (ВОЗ, 2018).

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) – это форма туберкулеза, вызываемая бактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину (то есть туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), а также к фторхинолону и одному из противотуберкулезных инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину). В 2016 году в мире примерно у 6,2 % пациентов с МЛУ-ТБ был диагностирован ШЛУ-ТБ. В Российской Федерации доля больных ШЛУ-ТБ составила 18,9 % от всех зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ и варьировалась от 4,4 до 10,2 % среди всех новых случаев МЛУ-ТБ, от 7,4 % до 13,3 % - при рецидивах МЛУ-ТБ, и от 18,5 % до 30,8 % - у пациентов с МЛУ-ТБ, повторно начинающих лечение. (Васильева И.А., 2016). В настоящее время во всем мире успех лечения МЛУ-ТБ достигается у 54, а ШЛУ-ТБ – у 30 % больных (ВОЗ). Рост распространенности туберкулеза с ШЛУ-возбудителя приводит к ухудшению показателей лечения и росту уровня смертности, что является неблагоприятной ситуацией не только для Архангельской области, но и для Российской Федерации.

В современном лечении пациентов с туберкулезом решающее значение принадлежит антибактериальной терапии (Борисов С.Е., 2016). Однако нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов приводит к развитию лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) и формированию туберкулеза с ШЛУ МБТ. Поэтому разработка наиболее эффективных режимов химиотерапии и мониторинга результатов лечения ШЛУ-ТБ является актуальной задачей фтизиатрии.

Степень разработанности темы исследования

Опыт применения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, деламаид, линезолид, клофазимин, карбапенемы в комбинации с амоксиклавом) для лечения ШЛУ-ТБ ограничен высокой стоимостью данных лекарственных средств и отсутствием регистрации деламаида и клофаземина в Российской Федерации. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации ВОЗ для лечения данной категории пациентов. На этом фоне все более значимыми становятся вопросы, связанные с оценкой распространенности

туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и эффективностью лечения данной категории пациентов новыми лекарственными препаратами.

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

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологическую ситуацию по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерией в гражданском обществе Архангельской области с усовершенствованием системы оценки результатов лечения.

2. Выявить причины формирования широкой лекарственной устойчивости микобактерий у больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом.

3. Изучить эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением двух дополнительных противотуберкулезных препаратов третьего ряда (амоксиклава и кларитромицина) к стандартной МЛУ терапии.

4. Оптимизировать режимы терапии с использованием новых противотуберкулезных (бедаквилина и деламаида) и перепрофилированных препаратов (линезолида, клофазимина и имипинема с амоксиклавом) с оценкой результатов лечения.

Научная новизна исследования

Впервые:

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий позволил усовершенствовать мониторинг результатов лечения больных с ШЛУ-ТБ и. Результаты исследования показали, что с 2006 по 2017 год процент ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ МБТ увеличивается, при этом среди пациентов ШЛУ-ТБ отмечается высокая смертность. Определено, что ШЛУ-ТБ формируется у больных с МЛУ-ТБ в период прерывания лечения или неэффективного курса химиотерапии. Для повышения эффективности лечения пациентов с ШЛУ МБТ необходимо использовать в режиме химиотерапии не менее четырех новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов.

Методология и методы исследования

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

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

Легитимность исследования подтверждена решением Комитета по этике при Северном государственном медицинском университете (протокол № 04/4-12 от 04.04.2012; протокол № 02/03-18 от 28.03.2018).

Положения, выносимые на защиту

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

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

3. Формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий происходит при прерывании лечения МЛУ-ТБ на фазе интенсивной терапии. Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, принявшие более 300 доз противотуберкулезных препаратов (более 10 месяцев), излечиваются в 71,1% случаев, однако у 14% таких пациентов происходит формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

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

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

Степень достоверности и апробация результатов работы

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

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, итоговой научной сессии СГМУ и СНЦ СЗО РАМН «Медицинские школы Европейского Севера: от науки к

практике» в рамках Ломоносовских чтений (г. Архангельск, 2011); IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов к 300-летию со дня рождения М.В. Ломоносова (г. Архангельск, 2012); IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов, посвященной 100-летию со дня рождения Н.М. Амосова (г. Архангельск, 2012); I конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров на тему «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (г. Санкт-Петербург, 2012); II конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров по теме «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом» (г. Санкт-Петербург, 2013); III конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров по теме «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом» (г. Санкт-Петербург, 2014); ежегодных областных конференциях врачей-фтизиатров (г. Архангельск, 2011, 2012, 2013, 2018); Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом, «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (г. Москва, 2015); VII региональном симпозиуме по вопросам лечения туберкулеза Восточной Европы и Центральной Азии «Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход» (г. Бишкек, 2018); Республиканском совещании врачей-фтизиатров Республики Коми «Итоги работы фтизиатрической службы Республики Коми в 2017 году» (г. Сыктывкар, 2018); Научно-практической конференции «Ликвидировать туберкулез» Всероссийской научно-практической конференции фтизиатров с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в РФ: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (г. Москва, 2018).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования широко используются в организации лечения больных ШЛУ-ТБ на территории Архангельской области: в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (акт внедрения от 31.01.2019); организации лечения пациентов с туберкулезом с ШЛУ-МБТ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 22.01.2019); в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республики Коми

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

Публикации

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

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

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, научная новизна, практическое и теоретическое значение работы, сформированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы по теме диссертационного исследования. Были рассмотрены следующие вопросы: эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, отдаленные результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, использование новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов в лечении ШЛУ-ТБ.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования.

Для оценки динамического изменения всех случаев заболеваний туберкулезом, вызванных микобактерией туберкулеза (МБТ) с ШЛУ, зарегистрированных в Архангельской области с 01 ноября 2006 г. по 31 декабря 2017 г., было проведено описательное исследование (175 пациентов). Информация получена из первичной медицинской документации, регистрационных и отчетных форм. В Архангельской области регистрация ШЛУ-ТБ осуществляется на основании данных тестов лекарственной чувствительности, проводимых с 2004 г. централизованно в бактериологической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ АО АКПТД). При выявлении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину, а также возможного сочетания лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, пациент представлялся на врачебную комиссию для регистрации случая МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Регистрация туберкулеза с ШЛУ-МБТ начата в ГБУЗ АО АКПТД с ноября 2006 г. Все случаи ШЛУ-ТБ регистрируются в журнале «регистрации ШЛУ-ТБ».

Всем пациентам с бактериологическим подтверждением диагноза проведено определение лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Для изучения причин формирования ШЛУ-ТБ было проведено ретроспективное когортное исследование всех 1179 пациентов, начавших лечение МЛУ-ТБ органов дыхания и внелегочного туберкулеза в гражданском обществе Архангельской области с 01.01.2005 г. по 31.12.2011 г. Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ, с учетом результатов теста лекарственной чувствительности МБТ. Оценка результатов лечения проводилась на основании бактериологических и клинико-рентгенологических методов обследования пациентов. Эффективный курс химиотерапии регистрировался у больных, получивших 720 доз препаратов, предусмотренных режимом химиотерапии. К концу курса зарегистрированы, по крайней мере, пять отрицательных результатов посева мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 месяцев лечения.

В зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов (ППП), пациенты с МЛУ-ТБ (251 человек), прервавшие курс химиотерапии, были разделены на 4 группы:

- первую группу составили 90 пациентов, получившие менее 100 доз,
- вторую группу – 77 пациентов, получившие от 100 до 200 доз,
- третью группу – 39 пациентов – принявшие от 200 до 300 доз,

- четвертую группу – 45 пациентов, принявшие более 300, но менее 720 доз ПТП. Среднее количество принятых доз в четвертой группе пациентов составило 380 ($\xi=372$).

В наблюдаемых группах сравнения пациенты были идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что обусловило возможность их дальнейшего сравнения.

Для оценки результатов лечения больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ до применения новых и перепрофилированных препаратов было проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование 145 пациентов с ШЛУ-ТБ с наличием бактериовыделения, и диагнозом, подтвержденным тестом лекарственной чувствительности (ТЛЧ), зарегистрированных в гражданском обществе Архангельской области с 01 ноября 2006 г. по 31 декабря 2017 г. Все пациенты были разделены на 2 группы:

- первая группа (65 человек) состояла из пациентов, отказавшихся от продолжения лечения (16 человек), с результатом «прерванное лечение», установленным решением врачебной комиссии ГБУЗ АО «АКПТД» (21 человек), и с результатом «неэффективное лечение» (28 человек). Данные пациенты получали симптоматическую терапию.

- вторая группа (80 человек) получали стандартную схему МЛУ-ТБ лечения препаратами 2-го ряда, а также препараты 3-го ряда – амоксиклав и кларитромицин. Оценка результатов лечения проводилась через 24 месяца химиотерапии.

Для оценки результатов лечения больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ с применением новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов проведено проспективное описательное исследование 21 пациента ШЛУ-ТБ с бактериовыделением и подтвержденным ТЛЧ диагнозом, зарегистрированных в гражданском обществе Архангельской области, с 01 февраля 2014 г. по 31 декабря 2017 г. Критериями для назначения пациентам с ШЛУ-ТБ новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов было согласие пациента получать лечение и финансовая возможность учреждения приобрести лекарства. Всем пациентам схема лечения подбиралась в соответствии с тестом лекарственной чувствительности и по жизненным показаниям.

Схема химиотерапии у 16 пациентов из 21 состояла из 4 новых противотуберкулезных препаратов и препаратов 2-го ряда с предполагаемой сохраненной лекарственной чувствительностью. Пять пациентов не были обеспечены полным набором новых лекарственных препаратов (не менее 3 новых лекарственных средств) для лечения ШЛУ-ТБ, в связи с отсутствием финансовой возможности. В схему МЛУ лечения, согласно клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров, двум пациентам добавлены два препарата -

бедаквилин, линезолид и бедаквилин, клофаземин и троим пациентам без бактериовыделения – один препарат (бедаквилин) (табл.1). Дозировка лекарственных средств определялась согласно возрасту и весу пациента, в соответствии с аннотацией к препарату.

Таблица 1 - Схема лечения пациентов с ШЛУ туберкулезом с применением новых противотуберкулезных препаратов.

Схема лечения новыми препаратами	N=21
Схема лечения с Dlm	
Dlm Lzd Imp Amx/clv	3
Dlm Bdq Cfz Amx/clv	1
Dlm Bdq Lzd Cfz	1
Схема лечения с Bdq	
Bdq Lzd Imp Amx/clv	10
Bdq Imp Amx Cm Mfx Cs Pto Z	1
Bdq Lzd Cm Cz Pto Z	1
Bdq Cfz Km Lfx Cs Pto Z	1
Bdq Cm Pto Pas	3

Статистическая анализ полученных данных

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS 20,0 и EpiInfo, версия 3.4.1. При анализе порядковых и номинальных данных в двух независимых наблюдениях определен относительный риск (RR), доверительный интервал (95 % CI). Для оценки статистически достоверной разницы пропорций в двух и более группах применен тест χ^2 (chi-square test). Для проверки статистической достоверности динамических изменений показателей, имеющих линейное увеличение или уменьшение, использован тест χ^2 для линейной тенденции (chi-square test for linear trend). Результаты тестов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Третья глава диссертационной работы посвящена рассмотрению эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий в гражданском обществе Архангельской области

Нами был проведен анализ заболеваемости туберкулезом с ШЛУ-МБ в период с февраля 2006 по декабрь 2017 гг. с целью дальнейшей оценки результатов лечения пациентов. Кумулятивно на конец 2017 г. в гражданском обществе Архангельской области зарегистрировано 175 случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ: в 2006 г. – 2, в 2007 г. – 30, в 2008 г. – 23, в 2009 г. – 16, в 2010 г. – 8, в 2011 г. – 15, в 2012 г. – 7, в 2013 г. – 16, 2014 г. – 11, 2015 г. – 22, 2016 г. – 17, 2017 г. – 8. Тенденции к снижению заболеваемости ШЛУ-ТБ не прослеживается. Преобладали пациенты мужского пола – 133 человека (75 %) трудоспособного возраста (медиана 40 лет),

жители города Архангельска – 114 человек (32 %), с поражением легких – 172 человек (98,8 %). Инфильтративная форма туберкулеза диагностирована у 62 пациентов (49,6 %), с двусторонним поражением легких наблюдались 135 пациентов (78 %), с наличием деструктивных процессов в легких - 160 пациентов (93 %). Лабораторно подтвержден диагноз ШЛУ-туберкулеза у 167 пациентов (95,3 %). У восьми пациентов диагноз ШЛУ-ТБ был поставлен на основании семейного контакта с больным данной формы заболевания. У трех пациентов (1,7 %) диагностирован внелегочный туберкулез с ШЛУ МБ: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у одного пациента 4-х лет в 2007 г., туберкулез почек в 2009 году у ребенка 5 лет и туберкулезный спондилит– у одного пациента в возрасте 41 года в 2014 г. За весь период наблюдения диагноз ШЛУ-ТБ был поставлен 3 детям. У одного ребенка в возрасте 5 лет с туберкулезом почек ШЛУ лабораторно подтверждена в культуре МБТ. У наибольшего количества пациентов выявлена лекарственная устойчивость к HREKmOfx – 51 человека (27,4 %), к HREСmKmOfx – 50 человек (28,5 %).

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

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

Таблица 2 - Соотношение пациентов с первым эпизодом регистрации МЛУ/ШЛУ туберкулезом в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 гг. (абс. числа и проценты)

Год/Бо льные с МЛУ и ШЛУ ТБ	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
МЛУ- ТБ	181	208	182	196	183	165	155	127	104	118	114	75
Из них	2	30	23	16	8	15	7	16	11	22	17	8

ШЛУ-ТБ	0,2 %	14,4 %	12,6 %	8,1 %	4,4 %	9,1 %	4,5 %	2,6 %	10,6 %	18,6 %	14,9 %	10,7 %
--------	----------	-----------	-----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Общее количество пациентов с МЛУ-туберкулезом в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 гг. сократилось в 4,2 раза – с 565 до 133 человек, за этот же период наблюдения количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом не изменилось (X^2 for trend = 56.97, $p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3 - Соотношение распространения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, находящихся на лечении и требующих лечения на конец года, в гражданском обществе Архангельской области с 2006 по 2017 г. (абс. числа и проценты)

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

В тоже время количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом на конец года, представляющих инфекционную опасность, с 2007 по 2017 гг. сократилось в 6 раз - с 24 до 4 человек.

За весь период наблюдения с 2006 по 2017 гг. смертность от туберкулеза с ШЛУ-МБТ составила 52% (91 человек), наибольшее количество смертельных исходов зарегистрировано в 2007 г. (18 человек) и в 2008 г. (20 человек). Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 48 человек (27,4 %), 10 человек (5,8 %) выбыли в места лишения свободы и за пределы Архангельской области, 11 человек (6,3 %) умерли не от туберкулеза. На 31 декабря 2017 г. на динамическом наблюдении в ГБУЗ АО «АКПТД» находились 15 пациентов (8,6 %). У большей части пациентов с ШЛУ-туберкулез сформировался на фоне безуспешного (36,6 %) или прерванного лечения (20,6 %) МЛУ-туберкулеза. В этой связи весьма актуальным является анализ риска формирования ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-туберкулезом, прервавших лечение, во взаимосвязи с количеством принятых доз противотуберкулезных препаратов.

Было установлено, что количество пациентов с бактериовыделением, определяемым методами микроскопии мазка мокроты и посевом, на момент прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ снижается в зависимости от количества принятых доз ПТП. Среди пациентов, принявших менее 100 доз ПТП в момент прерывания лечения, бактериовыделение сохранялось методами микроскопии мазка мокроты и посева у 28 %, методом посева с отрицательным мазком – у 22 % человек. В группе пациентов, принявших от 100 до 200 доз ПТП, бактериовыделение определялось у 25 и 11 % человек; в группе пациентов, принявших от 200 до 300 доз ПТП – у 8 и 11 % человек соответственно методами микроскопии, посева и только методом посева. У пациентов, принявших более 300 доз ПТП, бактериовыделение сохранялось на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ у 3 % человек методами микроскопии мазка мокроты и посева.

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах, сформированных с учетом количества принятых доз ПТП пациентами, представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты динамического наблюдения за пациентами, прервавшими лечение МЛУ-ТБ (абс. числа и проценты)

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

Выявлено, что эффективность лечения имела прямую корреляцию с количеством доз принятых препаратов.

Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз. Установлена статистически достоверная разница результатов «умер от туберкулеза» между пациентами 1-й и 3-й группы, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й

групп. Средний период времени от момента прерывания лечения МЛУ-ТБ до смерти пациента от туберкулеза составил 17 месяцев.

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

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

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

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

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

Четвертая глава диссертационной работы посвящена результатам лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза в гражданском обществе Архангельской области с включением в основную схему МЛУ ТБ лечения двух противотуберкулезных препаратов третьего ряда (амоксиклав и кларитромицин), рекомендованных руководством по лечению МЛУ-ТБ ВОЗ 2006 и 2011 г.

В наблюдаемых двух группах пациенты были идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что дало возможность их дальнейшего сравнения. При сравнении результатов лечения пациентов обеих групп (табл. 5) выявлено, что эффективность лечения (эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологическим и/или клинико-рентгенологическим методом) пациентов 1-й группы значительно ниже, чем эффективность лечения пациентов 2-й группы (3,1 против 33,7 %) (RR = 0,14, 95 % CI = 0,04–0,43; $p < 0,001$). При этом установлена статистическая взаимосвязь между благоприятным исходом в двух группах сравнения.

Таблица 5 - Результаты лечения пациентов двух групп (абс. числа и проценты)

Результат лечения	1 группа симптоматическая терапия (n=65)		2 группа схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (2 группа) (n=80)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс химиотерапии	2	3,1	27	33,7	< 0,001
Неэффективное лечение (Смерть от ТБ)	50	76,9	41	51,3	0,001
Смерть не от ТБ	6	9,2	5	6,3	–
Выбыл за пределы Архангельской области	7	10,8	7	8,7	–

В 1-й группе показатель смертности составил 50 (76,9 %) по сравнению с 41 случаем (51,3 %) во 2-й группе пациентов (RR = 1,50, 95 % CI = 1,17–1,93, $p = 0,001$). Несмотря на статистически значимую разницу в эффективности лечения и смертности во второй группе, показатель успешного лечения пациентов 2-й группы очень низкий из-за высокой доли лиц, умерших от туберкулеза.

Пятая глава диссертационного исследования посвящена результатам лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза в гражданском обществе Архангельской области с применением новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов.

С февраля 2014 по декабрь 2017 гг. 21 пациент с ШЛУ-ТБ получили лечение новыми противотуберкулезными препаратами (бедаквилин, деламанид, клофазимин, линезолид, имипенем, амоксиклав).

Эффективный курс химиотерапии был зарегистрирован у 61,9 % человек; неэффективное лечение – у 4,8 % человек; прерванное лечение – у 19 % человек, смерть от туберкулеза – у 4,8 % человек (табл.6).

Таблица 6 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-туберкулезом с применением новых противотуберкулезных препаратов (абс. числа и проценты)

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

Кроме того, в рамках исследования было проведено сравнение результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему химиотерапии МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда с добавлением препаратов 3-го ряда (амоксиклав и кларитромицин), и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые противотуберкулезные препараты (табл.7).

Таблица 7 - Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших стандартную схему лечения МЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда и Amx\cv и Clr, и пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших новые ПТП (абс. числа и проценты)

Результат лечения	схема МЛУ-ТБ с Amx\cv и Clr (n=80)		новые ПТП (n=21)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эффективный курс ХТ	27	33,6	13	61,9	0,050
Неэффективное лечение	–	–	1	4,8	–
Прерванное лечение	–	–	4	19	–
Неэффективное лечение (Смерть от ТБ)	41	51,3	1	4,7	<0,001
Смерть не от ТБ	5	6,2	1	4,8	0,797
Выбыл за пределы Архангельской области	7	8,9	1	5,8	–

Среднее время прекращения бактериовыделения методом микроскопии мазка мокроты среди пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших лечение новыми противотуберкулезными и перепрофилированными препаратами, составило 3,4 месяцев, а культуральным методом – 3,5 месяцев. У одного пациента на фоне лечения Bdq Dlm Cfz Amx/clv сохранялось бактериовыделение методом микроскопии мазка мокроты и культуральными методами после 12 месяцев лечения – в результате был зарегистрирован неэффективный курс лечения.

На фоне приема новых противотуберкулезных препаратов у пациентов регистрировались побочные реакции. Во время приема бедаквилина пациенты жаловались на боли в правом подреберье, диспепсические расстройства, боли в суставах. В период приема бедаквилина и деламанида двоих пациентов беспокоили симптомы нарушения ритма сердца, изменения были зарегистрированы на ЭКГ. На препарат деламанид регистрировалась побочная реакция в виде анемии средней и тяжелой степени тяжести, гипокалиемии. Наиболее часто возникала побочная реакция на линезолид в виде полинейропатии. Четырем пациентам была уменьшена дозировка линезолида с 1,2 до 0,6 гр. В период лечения препаратом клофазимин одна пациентка предъявляла жалобы на изменение окраски кожного покрова. При применении препарата имипенем у 12 пациентов выявлено повышение показателя креатинина и снижение показателей клубочковой фильтрации. У шести пациентов не удалось медикаментозным методом купировать побочные реакции (гепатотоксическая реакция, эозинофилия, нефротоксическая реакция, анемия, полинейропатия), в связи с чем противотуберкулезные препараты были временно отменены. Пациент с летальным исходом лечения получал препараты EZCmMfxBdqAmx/clvCsPto в течение 311 дней и 23 дозы Bdq. В дальнейшем препарат бедаквилин был отменен из-за нефротоксической реакции.

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

Заключение

В диссертационной работе проведена оценка эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с 2006 по 2014 года. в гражданском обществе Архангельской области Тенденции к снижению заболеваемости ШЛУ-ТБ не прослеживаются. Анализ показал, что туберкулез с ШЛУ-МБТ у большей части пациентов формируется на фоне неэффективного лечения МЛУ-ТБ –36,6 %, и в результате прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ –20,6 %. За весь период наблюдения с 2006 по 2017 гг. смертность от туберкулеза с ШЛУ-МБТ составила 52% (91 человек), а эффективный

курс химиотерапии зарегистрирован у 48 человек (27,4 %). В этой связи весьма актуальным является анализ риска формирования ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-туберкулезом, прервавших лечение, во взаимосвязи с количеством принятых доз противотуберкулезных препаратов. Выявлено, что эффективность лечения имела прямую корреляцию с количеством доз принятых препаратов. Среди пациентов, которые приняли более 300 доз противотуберкулезных препаратов и прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, повторно начали лечение 7 человек (14 %). Из их зарегистрирован пре-ШЛУ-туберкулез у 3 и у 3 человек – ШЛУ-туберкулез (85 %). Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз.

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

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

Выводы

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

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

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

4. Схемы химиотерапии пациентов с ШЛУ-ТБ без включения 3-4 новых противотуберкулезных или перепрофилированных препаратов являются неэффективными: МЛУ лечение с дополнительным применением амоксиклава и

кларитромицина позволило достигнуть успешного лечения в 33,6% случаев, а летальный исход от туберкулеза составил 51,3%.

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

Практические рекомендации

1. Мониторинг распространения ШЛУ-ТБ, внедренный в Архангельской области, необходимо использовать во всех территориях Российской Федерации для эпидемиологической оценки и предупреждения распространения данной формы туберкулеза.

2. Для улучшения результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ необходимо использовать 4-5 новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов, так как использование только двух препаратов третьего ряда (амоксиклав и кларитромицин) не улучшает результаты лечения.

3. Всем пациентам с ШЛУ-ТБ необходимо проводить тест лекарственной чувствительности к инъекционным препаратам и фторхинолонам для коррекции схемы лечения при диагностике пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ с целью предупреждения неэффективного курса лечения.

4. Лечение пациентов с ШЛУ-ТБ должно проводиться под непосредственным контролем медицинского персонала с организацией социально-психологической поддержки пациентов для уменьшения случаев прерванного лечения и предупреждения формирования ШЛУ-ТБ.

5. Дальнейшим вектором научного развития в данном направлении является установление мониторинга ШЛУ-ТБ во всех регионах страны и разработка наиболее эффективного режима химиотерапии для данной категории пациентов с целью предупреждения распространения штаммов МБТс ШЛУ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования

1. Гайда А.И. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области / **А.И. Гайда**, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 55 – 58.
2. Гайда А.И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии / **А.И. Гайда**, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 47 – 52.
3. Гайда А.И. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области / **А.И. Гайда**, О.М. Свешникова, В.Н. Верховая, С.В. Махмаева, Е.И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 7. – С. 5 – 10.

Работы, опубликованные в других изданиях

4. Гайда А.И. Причины формирования широкой лекарственной устойчивости / **А. И. Гайда**, Д. В. Перхин, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 194 – 195.
5. Гайда А.И. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области / **А. И. Гайда**, Е. И. Никишова, Д. В. Перхин, А. О. Марьяндышев // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы I конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 196 – 197.
6. Гайда А.И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивой микобактерии туберкулеза, прервавших лечение в гражданском секторе Архангельской области / **А. И. Гайда**, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом: материалы II конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 137 – 138.
7. Гайда А.И. Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в Архангельской области / **А. И. Гайда**, Н. М. Климберг, В. И. Дитятев, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Итоги 15-летнего российско-норвежского сотрудничества в сфере контроля над туберкулезом и пути дальнейшего взаимодействия: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2014. – С. 116 – 117.

8. Гайда А.И. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов, прервавших лечение в гражданском секторе Архангельской области / **А. И. Гайда**, Н. М. Климберг, В. И. Дитятев, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Итоги 15-летнего российско-норвежского сотрудничества в сфере контроля над туберкулезом и пути дальнейшего взаимодействия: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2014. – С. 118 – 120.

9. Гайда А.И. Результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области / **А. И. Гайда**, Н. М. Климберг, В. И. Дитятев, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Итоги 15-летнего российско-норвежского сотрудничества в сфере контроля над туберкулезом и пути дальнейшего взаимодействия: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2014. – С. 120 – 122.

10. Гайда А.И. Эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и регистрация результатов лечения в гражданском секторе Архангельской области / **А. И. Гайда**, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва, 2015. – С. 228 – 230.

11. Елисеев П.И. Влияние молекулярно-генетических методов на сроки начала терапии, исходы и экономическую эффективность лечения больных с МЛУ туберкулезом в Архангельской области / Елисеев П. И., Баланцев Г. А., Никишова Е. И., **Гайда А. И.**, Богданова Е. Н., Энарсон Д. , Орнстэйн Т., Детьен А., Дэйкомб Р., Господаревская Е. В., Филлипс П., Манн Дж., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. // Туберкулез, ВИЧ и ИППП в Арктическом регионе России: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием.– Архангельск, 2016. – С.16 – 18.

12. Eliseev P. The Impact of a Line Probe Assay Based Diagnostic Algorithm on Time to Treatment Initiation and Treatment Outcomes for Multidrug Resistant TB Patients in Arkhangelsk Region, Russia / P. Eliseev, G. Balantcev, E. Nikishova, **A. Gaida**, E Bogdanova, D. Enarson et al // Plos one. – 11(4), 2016 .doi:10.1371/journal.pone.e0152761

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБУЗ АКПТД – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

МБТ – микобактерии туберкулеза

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПТП – противотуберкулезные препараты

РФ – Российская Федерация
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
ШЛУ-ТБ – широкий лекарственно- устойчивый туберкулез
Amx/Clv – амоксиклав
Am – амикацин
Bdq – бедаквилин
Cfz – клофазимин
Clr – кларитромицин
Cm – капреомицин
Cs – циклосерин
Dlm – деламанид
E – этамбутол
Imp/Cln – имипенем + циластатин
Km – канамицин
Lfx – левофлоксацин
Lzd – линезолид
Mfx – моксифлоксацин
Pas – парааминосалициловая кислот
Pto – протионамид
Z – пипразинамид