

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

На правах рукописи

ГАЙДА Анастасия Игоревна

**НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ
РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ В
АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

05.26.02 – безопасность в чрезвычайных ситуациях

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Архангельск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ	Стр.
Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы	
1.1.Биологическая безопасность и управление биологическими рисками.....	14
1.2.Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	21
1.3.Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	29
1.4.Лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.....	39
1.5.Прерванное лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза – риск рецидива заболевания и формирования туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.....	41
Глава 2. Материалы и методы	
2.1.Методы исследования распространенности и смертности от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области.....	44
2.2.Методы исследования результатов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области.....	49
2.3.Методы исследования отдаленных результатов лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии.....	54
Глава 3.Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза	

с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в гражданском секторе Архангельской области.....	57
Глава 4.Результаты лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области с включением в схему лечения амоксиклава и кларитромицина	81
Глава 5.Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, прервавших курс химиотерапии	89
Глава 6. Обсуждение результатов	
6.1.Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в гражданском секторе Архангельской области.....	100
6.2Результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий	102
6.3.Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, прервавших курс химиотерапии, риск возникновения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.....	104
Выводы	106
Практические рекомендации.....	107
Список литературы.....	108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКПТД – Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер

БОМЖ – без определенного места жительства

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

МБТ – микобактерия туберкулеза

ЛУ – лекарственная устойчивость

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПАСК (PAS) – парааминосалициловая кислота

РФ – Российская Федерация

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

DOTS – Directly Observed Treatment – стратегия прямого контролируемого лечения

Cr – кларитромицин

Cm – капреомицин

Cs – циклосерин

E – этамбутол

Eto – этионамид

H – изониазид

Km – канамицин

Ofx – офлоксацин

R – рифампицин

Sm – стрептомицин

Z – пипразинамид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработки. Согласно федеральному закону от 21.12.1994 г. № 68 – ФЗ (ред. от 02.5.2015 г. с изменениями, вступившими в силу с 13.05.2015 г.) «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера», чрезвычайная ситуация – это обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей. В докладе 2014 года о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год было зарегистрировано 9 миллионов новых случаев заболевания и 1,5 миллиона случаев смерти от туберкулеза, включая 320 000 среди лиц, живущих с ВИЧ. Следует отметить, что за этот же период от туберкулеза погибли 500 000 женщин и зарегистрировано не менее 80 000 случаев заболевания среди детей, что делает туберкулез главной причиной смерти среди инфекционных заболеваний [108]. Микобактерия туберкулеза (МБТ) в 1999 году была включена в 40 биологических агентов, представляющих наибольшую опасность для человека.

Проблема устойчивости МБТ к лекарственным препаратам создает большую угрозу для борьбы с туберкулезом и остается предметом повышенного контроля в отношении глобальной безопасности в области здравоохранения [21]. В последние годы проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя в системе здравоохранения стало уделяться все больше внимания. Высокая распространенность МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ наносит значительный ущерб здоровью населения и экономике здравоохранения. Пациенты с лекарственно устойчивой МБТ подвергаются повышенному риску неблагоприятных клинических результатов и смерти, а также потребляют большие ресурсы здравоохранения.

Согласно данным, представленным в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу в 2013 году, зарегистрировано 480 000 новых случаев туберкулеза с МЛУ-МБТ. Однако из них только 97 000 больных начали получать лечение и только у 48 % был зарегистрирован успешный результат лечения, при этом 16 % больных умерли от туберкулеза, 24 % прервали курс химиотерапии и у 12 % зарегистрирован безуспешный результат лечения [108].

Результаты национальных программ борьбы с туберкулезом, подкрепленные данными математического моделирования, указывают на то, что выявление 70 % заразных больных новым случаем туберкулеза в течение одного года и излечение по крайней мере 85 % таких больных, позволяет добиться ежегодного снижения заболеваемости на 5 – 10 % [108].

К сожалению, нет точных данных о количестве пациентов с ШЛУ-туберкулезом, так как в мире только в 84 странах регистрируют туберкулез с ШЛУ-микобактерией. Термин «ШЛУ-туберкулез» и его определение были приняты Глобальной целевой группой ВОЗ в Женеве 9 – 10 октября 2006 года. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью – это форма туберкулеза, вызываемая бактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину (то есть МЛУ-ТБ), а также к фторхинолону и одному из противотуберкулезных инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину) [22].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, примерно у 9 % больных с МЛУ-ТБ зарегистрирован ШЛУ-ТБ. Однако в Российской Федерации нет точных данных о количестве данной группы пациентов в связи с отсутствием утвержденных регистрационных форм [19, 30].

Рост распространенности туберкулеза с ШЛУ-МБТ приводит к ухудшению показателей лечения и увеличению числа бактериовыделителей, что является «тревожным сигналом», так как излечение больных туберкулезом служит главным принципом в уменьшении распространения туберкулезной инфекции в стратегии, предложенной ВОЗ [19].

В современном лечении больного туберкулезом решающее значение принадлежит антибактериальной терапии [58]. Однако нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ и формированию туберкулеза с МЛУ и ШЛУ-МБТ. В настоящее время не разработана стратегия лечения ШЛУ-ТБ. В сложившихся условиях остро стоит вопрос обеспечения биологической безопасности, которая должна быть предоставлена каждому гражданину согласно федеральному закону от 21.12.1994 г. № 68 – ФЗ [54].

Целью исследования являлась разработка неотложных мероприятий по предупреждению чрезвычайной ситуации по распространённости туберкулеза с ШЛУ-микобактерией на основе изучения заболеваемости, смертности и причин возникновения.

Задачи исследования:

1. Изучить чрезвычайную ситуацию по распространению и смертности от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивой микобактерией в Архангельской области;
2. Исследовать эффективность курсов химиотерапии больных туберкулезом, вызванным микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью;
3. Изучить отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение, с оценкой риска развития туберкулеза с ШЛУ-МБТ;
4. Внедрить мониторинг распространения туберкулеза с ШЛУ-микобактерией.

Научная новизна исследования

1. Впервые в Российской Федерации в территориальном административном регионе, Архангельской области, изучена

распространенность и смертность от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

2. Впервые в Архангельской области изучены результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

3. Впервые оценены отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение.

4. Впервые в Архангельской области оценен риск развития туберкулеза с ШЛУ-МБТ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Анализ эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий позволил внедрить мониторинг для предотвращения чрезвычайной ситуации.

Анализ позволил оценить масштаб распространения и динамические изменения количества больных с ШЛУ-ТБ в Архангельской области. Количество больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ с каждым годом увеличивается, среди этих больных отмечается высокая летальность, что является чрезвычайной ситуацией в настоящее время.

Определено, что ШЛУ-ТБ формируется на фоне неэффективного курса химиотерапии или прерывания лечения у больных с МЛУ-ТБ. Для лечения данной категории пациентов необходимо использовать не менее 4-х препаратов третьего ряда в соответствии с федеральными рекомендациями по лечению туберкулеза, утвержденными в 2014 года.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных МЛУ-ТБ легких, прервавших лечение, показал, что частота клинического излечения увеличивается, а смертность от туберкулеза уменьшается в зависимости от количества принятых доз лекарственных препаратов. Необходимо рассмотреть вопрос о сокращении курса химиотерапии больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза до 10 – 12 месяцев.

Методология и методы исследования

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ежегодно регистрируется чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и смертности от заболевания в Архангельской области.

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

3. 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.

4. Формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий происходит при прерывании лечения МЛУ-ТБ на фазе интенсивной терапии. Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, которые приняли более 300 противотуберкулезных препаратов (более 10 месяцев), излечиваются в 79,5 %, и у них не происходит формирование туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

5. Разработаны технические рекомендации по установлению мониторинга туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

Легитимность исследования подтверждена решением Комитета по этике при Северном государственном медицинском университете (протокол № 04/4-12 от 4.04.2012 г.).

Степень достоверности и обоснованность результатов

Степень достоверности и обоснованность полученных результатов обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием адекватных целям и задачам исследования методов математической статистики в сочетании с качественным и количественным анализом и интерпретацией полученных данных. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Апробация диссертационной работы

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); 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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспортам специальностей научных работников:

05.26.02 – безопасность в чрезвычайных ситуациях:

п.1. – Исследование актуальных проблем обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях природного, техногенного, биолого-социального и военного характера.

п. 8. – Разработка научных основ создания и совершенствования систем и средств прогнозирования и мониторинга чрезвычайных ситуаций.

п.23. – Разработка методологии, принципов, средств и методов системы оказания медицинской и психологической помощи пострадавшему населению при различных видах чрезвычайных ситуаций.

14.01.16 – фтизиатрия:

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

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

Реализация результатов работы

Результаты исследования широко используются в организации противотуберкулезных мероприятий на территории Архангельской области, в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» (акт внедрения от 8.06.2015), организации лечения больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 5.06.2015), в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республики Коми «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 22.06.2015), в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Мурманской области «Мурманский противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 8.08.2015).

Личный вклад автора 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.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе две в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура исследования

Материалы диссертации представлены на 121 странице. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований и одной главы по их обсуждению, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 124 источника, из них 86 работ отечественных авторов и 38 – иностранных. Диссертация содержит 31 таблицу и 12 рисунков.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Биологическая безопасность и управление биологическими рисками

В условиях ускоряющейся глобализации и последних достижений в области наук о жизни (в особенности – молекулярной медицины, биологии, вирусологии, микробиологии) вопросы максимального обеспечения требований биологической безопасности и управления биологическими рисками становятся всё более актуальными [50]. Биологическая безопасность как инженерная дисциплина – 1) это система медико-биологических, организационных и инженерно-технических мероприятий и средств, направленных на защиту работающего персонала, населения и окружающей среды от воздействия патогенных биологических агентов; 2) Биологическая безопасность как наука объединяет теорию и практику защиты человека от опасных биотических факторов; 3) Национальная биологическая безопасность как система организационных и технических мер, направленных на предотвращение ущерба и достижение защищённости личности, общества и государства от потенциальных и реальных биологических угроз [7].

В современном мире существует много инфекционных заболеваний, которые могут влиять на биологическую безопасность личности, общества и государства. В средствах массовой информации и специальной литературе обсуждаются вопросы чрезвычайных ситуаций, которые возникают в настоящее время в результате распространения инфекционных заболеваний. Примером является совершенствование системы эпидемиологического надзора и профилактики холеры в Российской Федерации, которое является одним из приоритетных направлений реализации государственной политики Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ее органов и учреждений в области обеспечения безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Это

определяется, прежде всего, существованием на глобальном и региональных уровнях потенциальных рисков и угроз возникновения чрезвычайных ситуаций различного характера, проявляющихся в виде спорадических случаев, вспышек, интенсивных и масштабных эпидемий холер. Холера – древняя болезнь, обусловившая семь пандемий и продолжающая вызывать эпидемии и крупные вспышки на различных континентах, несмотря на непрекращающиеся усилия ограничить ее распространение [48]. Возбудитель – холерный вибрион выделен в чистой культуре в 1883 Р. Кохом. Наибольший вклад в мировую заболеваемость холерой в 2013 г. внесли страны Американского континента (в основном, за счет продолжающейся эпидемии на Гаити и выноса инфекции в пределах континента) – 69,13 % или 63590 больных холерой [78]. Эпидемиологическая ситуация в начале 2014 г. характеризуется регистрацией на Гаити 3850 случаев холеры с 18 смертельными исходами (0,5 %), а с самого начала эпидемии, с октября 2010 года – 700541 заболевших и 8546 умерших (1,2 %) [77]. В соседних странах с Гаити в текущем году также не прекращается регистрация новых случаев заболевания. Так в Доминиканской республике в результате местного заражения холерой умерло двое, еще 15 госпитализировано с диагнозом холера [78], с общим числом заболевших с начала эпидемии 31532 человека (467 смертельных случаев). Подобная ситуация отмечается на Кубе, где в течение этого года неправительственные источники сообщают о госпитализации 28 больных холерой, в том числе 6 детей [66], всего с начала эпидемических осложнений здесь зарегистрирован 701 случай. Из стран Южной, Центральной, Юго-Западной и Юго-Восточной Азии в 2013 году сообщено о более чем 2700 случаях холеры (Афганистан – 1709, Пакистан – 340, Индия – 246, Филиппины – 105, Иран – 256, Китай – 2946, Малайзия – 20). В последующие годы в Российской Федерации отмечены случаи заноса холеры, этиологическим фактором которой были гибридные варианты биовара Эль Тор, в Омск (1994 г.), Приморский край (1999 г.), Татарстан (2001 г.), Башкортостан (2004 г.), Тверь (2005 г.), Мурманск (2006 г.), не имевшие больших эпидемиологических осложнений. Последние такие заносы

авиарейсом из Индии в Москву зарегистрированы в 2010 и 2012 гг., когда от 4 больных диареей, прилетевших этим рейсом, был выделен гибридный вариант *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor, Ogawa [44]. Показатель летальности в мире в 2013 году составил 2,12 %, в странах Америки – 1,53 %, Африки – 3,66 %, Азии – 0,95 %.

Следующим примером инфекционного заболевания, которое вызывает чрезвычайную ситуацию в различных странах мира – это чума. Возбудитель заболевания чумы – *Yersinia pestis*, полиморфная палочка, высоко контактное заболевание, относящееся к особо опасным инфекциям. В прошлом чума вызывала широкомасштабные пандемии, сопровождаемые высокой смертностью. Чума была известна под названием «Черная смерть» в XIV-м веке и, согласно расчетам, унесла жизни 50 миллионов человек, из которых около половины находились в Азии и Африке, а остальные – в Европе, четверть населения которой стала жертвой этого заболевания [35]. В XX веке чума в её наиболее тяжёлой, лёгочной форме официально началась в Маньчжурии в 1910 году. В настоящее время возникновение вспышек заболевания может вызывать чрезвычайные ситуации. При отсутствии лечения чумная болезнь может оказаться тяжелейшим заболеванием для человека, коэффициент смертности при которой составляет от 30 % до 60 %. В 2013 году во всем мире было отмечено 783 случая, включая 126 случаев смерти.

Конго-крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ) является широко распространенной болезнью, которую вызывает передаваемый клещами вирус (*Nairovirus*) семейства *Bunyaviridae*. Она вызывает вспышки заболевания, создавая чрезвычайные ситуации. Впервые заболевание было описано М.П.Чумаковым (по материалам вспышки в Крыму в 1945-1947 гг.) и получило название крымской геморрагической лихорадки. Позднее в Африке (1967-1969гг.) выделен вирус Конго, сходный по антигенным свойствам с вирусом крымской геморрагической лихорадки. Инкубационный период после контакта с инфицированными кровью или тканями обычно длится пять-шесть дней с документально зафиксированным максимальным периодом в 13 дней. В

настоящее время заболевание зарегистрировано в странах Европы, Средней Азии и в Казахстане, Иране, Ираке, Объединенных Арабских Эмиратах, Индии, Пакистане, странах Африки (Заир, Нигерия, Уганда, Кения, Сенегал и др.). Вирус ККГЛ вызывает вспышки тяжелой вирусной геморрагической лихорадки с коэффициентом смертности 10 – 40 % [33].

В последние годы чаще всего чрезвычайные ситуации вызывают вирусные инфекции. Например, недавняя ситуация с распространением тяжёлого острого респираторного синдрома, более известного как SARS (пурпурная смерть, атипичная пневмония). В конце февраля и начале марта 2002 года ВОЗ начала изучать сообщения о нескольких случаях атипичной пневмонии во Вьетнаме – первых признаках того, что впоследствии стало известным как тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). В течение короткого периода времени у людей стали появляться симптомы ТОРС в специальном административном районе Китая Гонконге и в Канаде. Многие из этих ранних случаев заболевания относились к больничному персоналу, что оказало еще большее давление на системы здравоохранения, которые стремились преодолеть чрезвычайную ситуацию, связанную с новой болезнью. Возбудитель болезни был неизвестен, несколько человек умерли, и никакое лечение не помогало. 12 марта 2003 г. Всемирная организация здравоохранения выпустила глобальное оповещение о появившейся инфекционной болезни, характерными признаками которой были повышенная температура и атипичная пневмония. Быстрое распространение тяжелого острого респираторного синдрома, или ТОРС, во всем мире привело к 8 439 случаям заболевания и 809 случаям смерти в 25 странах.

Следующей чрезвычайной ситуацией явилась вспышка ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), коронаривирус которого впервые был диагностирован в Саудовской Аравии в 2012 году. В процессе размножения вирус разрушает клетки лёгочных альвеол. Уровень смертности от БВРС – около 36 % . С сентября 2012 года ВОЗ информировано 1382 лабораторно подтвержденных случаях инфицирования

БВРС-КоВ в мире, из которых, по меньшей мере, 493 случая закончились смертельным исходом. В последние месяцы число заболевших по всему миру составляет 49 человек, из них 27 закончились смертельным исходом [75, 38].

Чрезвычайной ситуацией для Африканского континента и всех стран мира явился возбудитель лихорадки Эбола – РНК-геномный вирус рода *Filovirus* семейства *Filoviridae*. Вирус Эболы вызывает острое тяжелое заболевание, которое часто оказывается летальным в отсутствии лечения. Впервые болезнь, вызываемая вирусом Эбола (БВВЭ), заявила о себе в 1976 году в ходе 2 одновременных вспышек в Судане, и в Ямбуку, Демократической Республики Конго. Текущая вспышка в Западной Африке (первые случаи заболевания были зарегистрированы в марте 2014 года) является самой крупной и сложной вспышкой Эболы со времени обнаружения этого вируса. Восьмого августа Генеральный директор ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. По обновлению от 14 июля 2015 года число смертельных случаев от лихорадки Эбола превысило 11,2 тысячи. Число подтверждённых в лабораториях случаев превысило 15 тысяч. Общее количество всех случаев, включая подтвержденные и неподтвержденные превышает 27,5 тысяч человек [37]. Установлено, что заражение при лихорадке Эбола в основном реализуется путем прямого контакта с инфицированным материалом. Заболевание очень контагиозно и передается при попадании вируса на кожу и слизистые оболочки. Инкубационный период составляет от 2 до 21 дня. Летальность в среднем составляет 50 % (от 30 до 80 %). Смерть наступает обычно на 7 – 9-й день при явлениях инфекционно-токсического шока [45].

Чрезвычайные ситуации вызывают и вирусы гриппа, несмотря на низкий процент смертности, в основном из-за широкого и быстрого распространения заболевания. Так, например, пандемия гриппа А(Н1N1) в 2009 году, которая была вызвана вирусом смешанного (тройного) происхождения распространялась очень быстро во всех странах мира по сравнению с другими

эпидемиями гриппа. Как правило, для гриппа характерны высокая заболеваемость и низкая смертность (1 – 4 %). Инкубационный период от 1 до 10 дней. В России первые три случая заболеваний были выявлены в Москве с 21 по 10 июня 2009 года. На Дальнем Востоке – на 2 – 2,5 месяцев позже по сравнению с европейской частью России. Однако эпидемия гриппа в России, вызванная вирусом гриппа А(Н1N1) pdm09, началась и более стремительно развивалась по сравнению с предыдущей и именно на Дальнем Востоке. Наиболее высокая заболеваемость (10,2 – 10,3 на 100 человек) была зарегистрирована в городах Дальневосточного и Сибирского регионов [80].

Наиболее чрезвычайной ситуацией среди вирусных инфекций является эпидемия ВИЧ инфекции. ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 39 миллионов человеческих жизней. В 2013 году 1,5 миллиона людей в мире умерли от причин, связанных с ВИЧ. В конце 2013 года в мире насчитывалось примерно 35 миллионов людей с ВИЧ-инфекцией, а 2,1 миллиона человек в мире приобрели ВИЧ-инфекцию в 2013 году.

Бактериальная флора также может вызывать вспышки эпидемий и чрезвычайные состояния в результате высокого процента смертности от заболевания. Бактерия *L. pneumophila* была впервые выявлена в 1977 году. Она явилась причиной вспышки тяжелой формы пневмонии в центре конгрессов в США в 1976 году. Наиболее распространенной формой передачи *Legionella* – вдыхание зараженных аэрозолей. Продолжительность инкубационного периода болезни легионеров составляет от 2 до 10 дней (однако в ряде последних хорошо подтвержденных документами вспышках он составлял до 16 дней). В целом показатель смертности обычно составляет 5 – 10 % [36]. Одна из последних вспышек легионеллеза произошла в Португалии осенью 2014 году. Генеральный директорат Португалии по здравоохранению сообщил о 311 случаях болезни легионера. В настоящее время подтверждено, что заболевание стало причиной семи смертей [15].

Брюшной тиф остается глобальной проблемой здравоохранения в связи с тяжестью и длительностью заболевания, нередко рецидивирующим течением и формированием у части переболевших хронического бактерионосительства, а также хронической патологии желудочно-кишечного тракта [116]. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения указывает на серьезную проблему – вспышки брюшного тифа в эндемичных регионах (Индия, Юго-Восточная Азия, Африка, Центральная и Южная Америка). В указанных областях ежегодно выявляется от 16 до 33 миллионов случаев заболеваний брюшным тифом, что в итоге приводит к полумиллиону смертей в год. Инкубационный период заболевания длится до момента попадания сальмонелл в кровь и в среднем составляет 10-14 дней. Летальность может достигать до 10 %.

Сегодня вспышки болезней представляют более серьезную угрозу по сравнению с угрозой, существовавшей всего лишь три десятилетия назад. Они стали опаснее с двух точек зрения. Во-первых, изменения в том, как человечество заселяет нашу планету, привели к появлению новых болезней в беспрецедентных масштабах. За 30 лет, с 1973 года по 2003 год, когда появился ГОРС, было выявлено 39 патогенных микроорганизмов, способных вызывать болезни человека. Названия некоторых из них печально известны: Эбола, ВИЧ/СПИД, а так же возбудители синдрома токсического шока и болезни легионеров. В число других входят новые формы эпидемической холеры и менингита, вирус Ханта, вирус Хендра, вирус гриппа H5N1. Это тревожная тенденция, исторически беспрецедентная и с безусловным продолжением. Во-вторых, путешествия с использованием самолетов и других видов транспорта приводит к быстрому распространению инфекций во всех странах мира.

Туберкулез – заболевание хорошо известное с древних времен, возбудителем которого являются микобактерии, основным из которых является *Micobacterium tuberculosis*. Микобактерии передаются воздушно-капельным путем, поэтому заразиться можно во время кашля и чихания больного.

Инкубационный период выявить достаточно сложно, длится он может от 3 месяцев до нескольких лет. Патологическое туберкулезное гранулематозное воспаление в легких и других органах появляется очень медленно, в течение нескольких месяцев, поэтому эпидемия распространения туберкулеза носит замедленный характер. Медленное возникновение и распространение болезни не вызывает такого страха, как новые вирусные инфекции. Относительно долгий период борьбы организма с туберкулезом, в течение 3-5 лет, до возникновения смертельного исхода, долгий инкубационный период до возникновения болезни у контактных людей, 2-5 лет, не вызывает такого страха и информационного ажиотажа, как другие инфекционные болезни. Тем не менее туберкулез является по-прежнему основная причина смерти от инфекционных заболеваний, а в сочетании со СПИДом ухудшает ситуацию в борьбе с двумя эпидемиями. Возникновение новых генотипов микобактерии туберкулеза, а также распространение лекарственно-устойчивых штаммов приводит к постоянному возникновению чрезвычайных ситуаций в различных регионах нашей страны и странах мира.

1.2. Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

24 марта 1882 года Роберт Кох сообщил в Берлине о том, что им открыт возбудитель туберкулеза. Открытие Р.Кохом позволило понять природу заболевания и дало надежду на его искоренение. Однако борьба с туберкулезом шла чрезвычайно медленно, трудно и XIX век не принес успехов в лечении ТБ. Более 60 % выписанных больных из стационара умирали от туберкулеза в течение шести лет (или 17 % из «излеченных», 51 % из больных «с остановившимся процессом» и 72 %, выписанных из больницы с «улучшением») [94]. Более полувека назад в мире вообще не было эффективных противотуберкулезных лекарств. Результаты несколько

улучшились, когда в начале XX века санаторное лечение было дополнено различными хирургическими вмешательствами, вызывающими коллапс пораженных и/или кровоточащих сегментов легких [5].

19 октября 1943 года Альбертом Шатцем и Зельманом Ваксманом был выделен стрептомицин [73]. В 1946 году шведский химик Леман описал эффективность ПАСК как противотуберкулезного препарата. В 1950 – 60-е годы появилось много противотуберкулезных препаратов: изониазид, аминогликозиды, капреомицин, пипразинамид, этионамид, циклосерин и этамбутол. Последним крупным успехом было открытие рифампицина, который был получен из другого микроорганизма, живущего в почве, *Nocardia mediterranea*, и впервые был испытан клинически в 1967 году. В конце 80-х годов XX века появились фторхинолоны и макролиды [39,103,124].

Знаменательно, что проблема приобретенной и лекарственной устойчивости возникла уже в ходе первых испытаний этих новых препаратов [101]. Микроорганизмы с лекарственной устойчивостью определялись у 90% больных после четырех месяцев монотерапии стрептомицином, а пятилетняя выживаемость не лучше, чем при санаторном лечении [103].

Проблема распространенности туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя является актуальной для многих стран мира, включая Российскую Федерацию [64, 106, 110].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) – один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза, и является свойством МБТ, позволяющим приспосабливаться к различным условиям внешней среды, в том числе вырабатывать резистентность к противотуберкулезным препаратам [42]. Лекарственная устойчивость определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микроорганизмов способен размножиться при воздействии на него препарата критической или более высокой концентрации. Развитие у микроорганизмов устойчивости к используемым для борьбы с ними

препаратами является одним из проявлений фундаментального биологического свойства всех живых организмов – приспособляемость к изменениям условий внешней среды [9, 67, 85, 113, 114].

Различают первичную и приобретенную лекарственную устойчивость.

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

В структуре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза различают:

1. Монорезистентность – устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов, чувствительность к другим препаратам сохранена. При применении комплексной терапии монорезистентность выявляют довольно редко и, как правило, к стрептомицину (в 10 – 15 % случаев среди впервые выявленных больных).
2. Полирезистентность – устойчивость более чем к одному противотуберкулезному препарату 1 ряда, за исключением одновременной резистентности к изоназиду и рифампицину.

Из исторического обзора ясно, что на протяжении XX века люди понимали МЛУ-ТБ по-разному. Вплоть до конца 1940-х годов под ним понимали любой случай, то есть практически неизлечимый туберкулез. В 1950 – 70-е годы под МЛУ-ТБ стали понимать штаммы микобактерий туберкулеза, устойчивые к H, S и/или Pas. Далее, в 1980 – 1990-е годы, после введения R, МЛУ-ТБ был строго определен как штаммы микобактерии туберкулеза, устойчивые, по меньшей мере, к изоназиду и рифампицину, – самым эффективным противотуберкулезным препаратам. МЛУ-ТБ развивается либо в результате первичного инфицирования устойчивыми бактериями, либо в ходе лечения пациента [122].

Одна из важнейших причин неблагоприятной эпидемиологической обстановки по туберкулезу – лекарственная устойчивость возбудителя, которая представляет собой угрозу в борьбе с туберкулезом в глобальном масштабе [50].

Согласно данным, представленным в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу, в 2013 году зарегистрировано 480 000 новых случаев МЛУ туберкулеза, из них только 97 000 больных начали получать лечение и только у 48 % был зарегистрирован успешный результат лечения, при этом 16 % больных умерли от туберкулеза, 24 % прервали курс химиотерапии и у 12 % зарегистрирован безуспешный результат лечения [104].

Больше всего случаев МЛУ-ТБ приходится на Индию, Китай и Российскую Федерацию, где, по оценке ВОЗ, находятся почти половина (44 – 45 %) всех больных МЛУ-ТБ в мире. В Восточной Европе и Центральной Азии наблюдается также высокий уровень МЛУ-ТБ, который достигает 35 % среди новых случаев и до 75 % среди ранее леченных больных. Среди больных, ранее получавших противотуберкулезное лечение, МЛУ-ТБ в Азербайджане имела место в 55,8 % случаев в 2007 г., в Белоруссии – 75,6 % в 2011г., в Эстонии – 57,7 % в 2011 г., в Казахстане – 51,3 % в 2011 г., в Киргизии – 51,6 % в 2011 г., в Молдавии – 62,0 % в 2011г. [104, 117].

Россия входит в число стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ [68, 118]. Высокая доля больных с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, на конец 2012 года наблюдалась в Калужской (53,0 %), Нижегородской (50,6 %), Новгородской (54,3 %), Новосибирской (53,5 %) и Псковской (57,4 %) областях; республиках Алтай (55,7 %), Мордовия (53,7 %), Тыва (56,4 %) и Хакасия (51,2 %) [6, 51, 71].

В Архангельской области, как и в других регионах Российской Федерации, широко распространен туберкулез с лекарственно-устойчивыми микобактериями. Общее количество больных МЛУ-туберкулезом с 2007 по 2013 год сократилось в 2,2 раза. Однако доля пациентов с МЛУ-ТБ в контингентах больных активным туберкулезом увеличилась с 34,0 до 60,8 %

[46, 52, 81, 82, 101]. Глобальной целевой группой ВОЗ 10 – 11 октября 2006 года было рекомендовано в дополнение к термину МЛУ-ТБ ввести понятие «туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью».

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью – это форма туберкулеза, вызываемая бактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину (то есть МЛУ-ТБ), а также к фторхинолону и одному из противотуберкулезных инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину) [62].

По данным ВОЗ, в настоящее время примерно у 9,0 % больных МЛУ-ТБ определяется ШЛУ-ТБ, а в 2010 году эта цифра была равна 5,4 % [16,18]. В 2013 году доля больных ШЛУ-ТБ среди МЛУ-ТБ больных была самая высокая в Грузии (20,0 %), Казахстане (22,7 %), Латвии (21,7 %), Литве (24,8 %) и Таджикистане (21,0 %). К концу 2013 года 100 стран уведомили, по крайней мере, об одном из случаев ШЛУ-ТБ [108, 121].

Во многих странах пациентам трудно получить доступные диагностические услуги, особенно для пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Некоторые страны имеют только одну центральную лабораторию, которая часто имеет ограниченные возможности для диагностики МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. В некоторых случаях материал пациента отправляют в другие страны для тестирования [108].

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации начала ухудшаться с начала 90-х годов, что было обусловлено главным образом снижением уровня жизни населения, его трудовой занятости, увеличением миграционных потоков, особенно иностранных граждан из стран с большим бременем туберкулезной инфекции. В тоже время большую роль в распространённости туберкулеза играет качество оказания противотуберкулезной помощи населению [82].

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

В Орловской области среди больных с новыми случаями МЛУ-туберкулеза ШЛУ-МБТ была зарегистрирована в 5,6 %, среди ранее леченных больных – в 26,3 % [6, 118]. В Саратовской области уровень ШЛУ-МБТ среди впервые выявленных больных с МЛУ-туберкулезом составил 5,6 %, среди больных, ранее получавших противотуберкулезную терапию, – 12,4 % [2]. В Северо-Западном федеральном округе в 2010 – 2011 гг. среди впервые выявленных больных МЛУ-туберкулезом ШЛУ-МБТ, по данным исследования, составила 3,3 %, максимальные значения зарегистрированы в городе Санкт-Петербург – 10,2 % [24, 118].

Причины распространения лекарственной устойчивости относятся к разным уровням эпидемического процесса и управляются на разных уровнях организации лечебно-профилактической деятельности. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является важнейшей частью контроля над распространением этого инфекционного заболевания [72, 100, 107]. Истинный уровень лекарственной устойчивости МБТ неизвестен даже сегодня. Эксперты ВОЗ прилагают огромные усилия для получения достоверных данных [9]. В 1999 году в государственной статистической отчетности введен показатель распространения лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных. В течение многих лет неоднократно исследовалось распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью в различных регионах РФ [2, 4, 14, 29, 30, 50]. Однако агрегация данных по территориальному принципу или в динамике фактически оказалась невозможной, поскольку не было единых принципов организации мониторинга лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. В настоящее время классическая российская и зарубежная эпидемиологические школы имеют устоявшуюся терминологию [65, 111, 119]. Тем не менее в отечественной фтизиатрии до сих пор существуют разночтения в понятиях и терминах для описания распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью [8, 53].

Предлагаемое в прошлом понятие «обширная лекарственная устойчивость» в настоящее время характеризуется определением «широкой лекарственной устойчивости» [91].

В Архангельской области на основании рекомендаций ВОЗ создана система мониторинга МЛУ-ТБ, которая позволила выполнить описательное исследование распространенности данной формы заболевания и ШЛУ-ТБ [52].

Своевременно диагностированные больные с МБТ, чувствительными к основным противотуберкулезным препаратам, получают лечение в течение не менее 6 месяцев и практически всегда излечиваются от туберкулеза. Наиболее сложная ситуация возникает, когда у МБТ определяется устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам. Организация диагностики и лечения больных с МЛУ и ШЛУ-МБТ требует значительных финансовых затрат в лабораторной диагностике, организации специализированного отделения для лечения данной категории больных, приобретение противотуберкулезных препаратов второго и третьего ряда и лекарственных средств для купирования побочных эффектов. Больные туберкулезом, выделяющие лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, длительное время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих лекарственно-резистентными возбудителями. Чем больше число больных, выделяющих лекарственно-устойчивые МБТ, тем выше риск распространения инфекции среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания туберкулезом с первичной лекарственной устойчивостью.

По своей природе лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза обусловлена хромосомными мутациями. Она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ. МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ как результат спонтанных (природных) мутаций практически невозможны, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие

противотуберкулезных препаратов на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов [13, 89].

Поскольку обуславливающие лекарственную устойчивость мутации не связаны между собой, степень вероятности формирования устойчивости бацилл к трем одновременно принимаемым препаратам находится в диапазоне вероятности от 10^{-18} до 10^{-20} . Следовательно, теоретически шансы развития лекарственной устойчивости фактически исключены на фоне лечения тремя эффективными препаратами в составе комбинированной терапии ТБ.

Амплификация выше упомянутой генетической мутации вследствие допущенных человеком ошибок приводит к появлению клинической формы лекарственно-устойчивого ТБ. Дальнейшая передача устойчивых штаммов МБТ от первичного источника инфекции окружающим усугубляет эту проблему. Причиной возникновения фенотипа МЛУ/ШЛУ-ТБ служит последовательное накопление мутаций в разных генах, участвующих в формировании лекарственной устойчивости на индивидуальном уровне [14, 32, 98].

В клинической практике развитие значительной лекарственной устойчивости почти во всех случаях является следствием неадекватного лечения. Неадекватное лечение, в свою очередь, может быть обусловлено несколькими причинами, в число которых входят:

- несоблюдение больным режима;
- неправильное назначение схемы химиотерапии;
- отсутствие необходимого ассортимента и количества химиопрепаратов;
- сопутствующие заболевания, препятствующие созданию адекватных концентраций химиопрепаратов как в крови, так и в очагах туберкулезного поражения (синдром малабсорбции, фиброзно-склеротический процесс в легких, обструктивные болезни легких);
- организационные просчеты противотуберкулезной программы.

Зачастую несоблюдение больным режима лечения расценивают как наиболее широко распространенную причину приобретенной лекарственной устойчивости [40, 56, 92].

Для решения проблемы чрезвычайной ситуации по распространению МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ во всем мире нужны вливания огромных финансовых средств и масштабное развитие кадровых ресурсов в целях профилактики и противодействия страшным сценариям распространения лекарственной устойчивости. Огромное значение имеют такие приоритетные ответные действия, как ускоренное выявление устойчивости к противотуберкулезным препаратам, использование соответствующих схем лечения и разработка новых препаратов, установление эпидемиологического надзора. Последние достижения в области исследования ДНК с высокой пропускной способностью позволят определять последовательность полного генома уникальных лекарственно-устойчивых штаммов с заметно большей скоростью и при значительно меньших затратах, что облегчит поиск новых и неизвестных механизмов развития лекарственной устойчивости и в конечном итоге обеспечит повышение эффективности выявления лекарственной устойчивости.

Необходима разработка мероприятий по мониторингу, лечению, и предупреждению распространения чрезвычайной ситуации с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

1.3. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

Цель лечения больных туберкулезом – ликвидация клинических признаков туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса больных.

К критериям эффективности лечения больных туберкулезом можно отнести:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и бактериологическим исследованием;
- регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности [53].

Одним из основных принципов лечения является контроль медицинского персонала за приемом больным противотуберкулезных препаратов и формирование у него ответственного отношения к курсу лечения [23, 28, 41]. Этот принцип был положен в основу стратегии DOTS (Directly Observed Treatment Short - course) – краткосрочного курса контролируемого лечения, рекомендованного ВОЗ в 1991 году для национальных противотуберкулезных программ [57]. Стратегия DOTS была основана на результатах клинических исследований, проводимых Международным союзом борьбы с туберкулезом в течение 1970-х – начала 1980-х гг. в странах с низким уровнем доходов и высокой распространенностью туберкулеза. С 1994 года пациенты начали получать лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ [106, 115, 116].

ВОЗ и сотрудничающие агентства разработали стратегию борьбы с МЛУ-ТБ, известную под названием DOTS-Plus. Пять ключевых элементов стратегии DOTS-Plus основаны на фундаментальных принципах организации противотуберкулезной помощи и включают в себя следующие компоненты:

- долгосрочную государственную поддержку;
- точную и своевременную диагностику с помощью культуральных исследований и определения лекарственной чувствительности при функционирующей системе обеспечения их качества;
- контролируемую химиотерапию с применением препаратов 2-го ряда;
- бесперебойное снабжение качественными противотуберкулезными препаратами;

- стандартизированную систему учета и отчетности.

Эти 5 элементов аналогичны 5 основным компонентам стратегии DOTS, что свидетельствует о возможности интеграции двух стратегий. Кроме того, гибкость компонентов программы DOTS-Plus позволяет адаптировать ее к условиям различных стран и территорий. Факторами, определяющими особенность программы в различных странах, являются:

- степень и распределение лекарственной устойчивости;
- особенности инфраструктуры, диагностические возможности;
- критерии группировки когорты больных;
- модели лекарственной устойчивости;
- возможности обеспечения контролируемого лечения на протяжении длительного времени;
- наличие кадрового и финансового потенциала [23, 32].

Архангельская область стала одним из первых регионов РФ, внедрившим эту стратегию. В 2003 году противотуберкулезная программа Архангельской области получила одобрение Комитета «Зеленый свет» ВОЗ на организацию лечения больных данной категории в соответствии с международными стандартами DOTS-Plus [110]. В этом же году Министерство здравоохранения и социального развития РФ разрешило Архангельской области организовать лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В июне 2005 года через Международную ассоциацию диспансеров были получены лекарственные препараты второго ряда для лечения 100 больных данной категории, которые были куплены Норвежской ассоциацией больных «Легкие и Сердце» [63].

Химиотерапия (этиотропная противотуберкулезная терапия) – основной компонент лечения туберкулеза. Противотуберкулезная терапия обязательно должна быть комбинированной «полихимиотерапия», то есть предусматривать одновременно в течение достаточно длительного времени применение нескольких противотуберкулезных препаратов [76]. Химиотерапия туберкулеза

состоит из двух этапов. Первый этап – интенсивная фаза лечения. Ее проводят для уничтожения максимально возможного числа МБТ и значительного уменьшения бактериальной популяции. Интенсивная фаза лечения призвана устранить острые проявления болезни, прекратить бактериовыделение. Второй этап – фаза продолжения лечения. Она нужна для закрепления достигнутых результатов. На этом этапе воздействуют на сохранившиеся МБТ и предупреждают их размножение. Двухэтапное лечение способствует последовательной инволюции туберкулезного процесса, стойкому клиническому эффекту и предупреждает реактивацию туберкулеза.

Основные принципы двухэтапной химиотерапии туберкулеза:

1. Раннее начало.
2. Оптимальная продолжительность и непрерывность.
3. Применение комбинации препаратов.
4. Комплексность.
5. Контроль за лечением [59].

Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов определяется многими факторами, среди которых главными являются:

- массивность самой микобактериальной популяции;
- чувствительность или устойчивость находящихся в ней МБТ к применяемым химиопрепаратам;
- способность отдельных МБТ к быстрому размножению;
- создаваемая концентрация препарата в крови и степень проницаемости в зону поражения;
- взаимодействие с другими лекарственными средствами;
- способность препаратов влиять на внутриклеточно расположенные МБТ;
- свойство химиопрепаратов индуцировать лекарственную резистентность возбудителя, а также переносимость больными противотуберкулезных препаратов и их комбинаций [84, 90].

Туберкулез с МЛУ-МБТ потенциально излечим при правильном лечении противотуберкулезными препаратами 1-го и 2-го ряда. Такое лечение является последним шансом для спасения больных этой формой ТБ и снижения трансмиссии лекарственно-устойчивых штаммов среди населения. Лечение МЛУ-ТБ является дорогостоящим процессом: затраты только на лекарства для курса лечения 30 000 больных МЛУ-ТБ достигают 70 миллионов долларов. В настоящее время в большинстве российских регионов отсутствует система внешнего контроля качества исследований лекарственной чувствительности. В то же время необходимыми условиями для рационального использования препаратов 2-го ряда являются правильное, эффективное управление противотуберкулезной программой и качественные диагностические возможности лабораторной службы. Нерациональное использование препаратов 2-го ряда может привести к дополнительной лекарственной устойчивости (так называемому «эффекту амплификации»), формированию ШЛУ-ТБ и исключению этих препаратов из схем эффективного лечения [122]. Именно поэтому применение препаратов 2-го ряда при лечении туберкулеза следует тщательно контролировать.

В лечении больных МЛУ-ТБ применяются:

- противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные;
- противотуберкулезные препараты 2-го ряда, резервные;
- препараты с противотуберкулезной активностью 3-го ряда.

Противотуберкулезные препараты 1-го ряда (основные): этамбутол, пипразинамид. Их следует применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты 2-го ряда. В настоящее время не существует достоверных методов определения ЛУ-возбудителя к пипразинамиду, а данные о медленном развитии ЛУ-МБТ к нему и его уникальных свойствах позволяют рекомендовать его применение в течение всего курса лечения. Этамбутол не является постоянным компонентом режима лечения пациентов с МЛУ-ТБ и используется при сохранении к нему

чувствительности МБТ. Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах. Рифабутин не используется при лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину в связи с высокой перекрестной резистентностью (82 – 94 %).

Противотуберкулезные препараты 2-го ряда (резервные): канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, ПАСК (натриевая соль парааминосалициловой кислоты). Инъекционные препараты представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ-ТБ и назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя. Препараты данной группы следует назначать всем пациентам, у которых подтверждено или хотя бы предполагается сохранение лекарственной чувствительности к ним [13, 22].

Если выделенные у больного МБТ устойчивы к канамицину, следует применять капреомицин. В случае резистентности к канамицину и капреомицину следует исследовать лекарственную чувствительность к амикацину, однако канамицин и амикацин имеют высокую перекрестную резистентность. При назначении стандартного режима лечения больного МЛУ-ТБ используется только капреомицин. При лекарственной устойчивости МБТ ко всем инъекционным препаратам в схему лечения включается капреомицин. У пациентов с почечной недостаточностью и потерей слуха следует использовать капреомицин.

Фторхинолоны включаются в режим химиотерапии больных МЛУ-ТБ всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ. Данные лабораторных исследований и опыты на животных позволяют распределить большинство из доступных и действенных хинолонов в следующем порядке в соответствии со степенью их противотуберкулезной активности: моксифлоксацин = гатифлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин = ципрофлоксацин [88, 112].

Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов МБТ, он эффективен в отношении 50 % штаммов, устойчивых к офлоксацину. Моксифлоксацин имеет наибольшую

бактерицидную активность. В связи с этим в режимах МЛУ-ТБ рекомендуется применение левофлоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин. Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Многие исследователи считают, что перекрестная устойчивость между препаратами этого класса высока. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных МЛУ-ТБ. Препараты данной группы допустимо использовать только при сохранении чувствительности к ним возбудителя [14].

Циклосерин уже давно используются при лечении больных МЛУ-ТБ, однако является бактериостатическим.

Этионамид (протионамид) является наиболее широко доступным, однако в связи с длительным и непрерывным его использованием в лечении больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом лекарственная устойчивость к этионамиду является самой высокой среди бактериостатических пероральных препаратов [13]. Однако включение этих препаратов в режимы лечения должно основываться на данных о спектре имеющейся лекарственной устойчивости возбудителя (в том числе на данных об устойчивости к изониазиду по мутации в гене *inhA*).

Протионамид включают в схему МЛУ-ТБ лечения в связи с подтвержденной эффективностью его действия и низкой стоимостью. Протионамид назначают в сочетании с циклосерином. Сочетаемое назначение этионамида/протионамида и ПАСК сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому их комбинацию обычно используют только при необходимости приема всех трех препаратов [22].

Препараты 3-го ряда с противотуберкулезной активностью: линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем. Применение препаратов данной группы не рекомендовано ВОЗ для рутинного лечения больных МЛУ-ТБ, поскольку их эффективность при химиотерапии

таких форм заболевания остается неясной. Однако эти средства допустимо использовать в случаях, когда адекватное лечение препаратами других групп оказывается невозможным. Препараты 3-го ряда могут применяться в исключительных случаях по жизненным показаниям в лечении больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом [13, 21].

Для лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью противотуберкулезные препараты разделены на группы с учётом их эффективности, опыта применения и класса препаратов [22]. Режим химиотерапии с использованием любых препаратов резерва назначается врачебной комиссией (ВК). Все изменения режима с использованием любых резервных противотуберкулезных препаратов утверждаются ВК [13].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя химиотерапия больных туберкулезом с МЛУ-МБТ осуществляется по 4-й категории [13, 63, 106].

До начала лечения тесты лекарственной чувствительности как минимум на чувствительность к рифампицину должны проводиться ускоренными молекулярно-генетическими методами диагностики. Кроме того, по решению ВК IV режим может быть назначен до получения результата теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) больным туберкулезом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском МЛУ-МБТ:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ;
- больным туберкулезом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больным с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у них был зарегистрирован МЛУ-ТБ;
- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ.

В интенсивной фазе IV режим должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с обязательным применением аминогликозида или полипептида, фторхинолона. По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими методами или методами посева, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам 1-го и 2-го ряда, проводится коррекция схемы лечения. В фазе продолжения по IV режиму отменяется аминогликозид, а все остальные препараты пациенты продолжают принимать до завершения лечения. Длительность интенсивной фазы должна составлять 6 месяцев и более до получения шести последовательных отрицательных результатов посева. Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ-ТБ – 18 – 24 месяца [11, 83].

В разных странах и регионах РФ проводят множество исследований для достижения эффективности лечения МЛУ-ТБ. Впервые за последние 50 лет были разработаны новые лекарственные препараты, предназначенные исключительно для лечения туберкулеза. Препараты бедаквилин и деламадин с высокой долей вероятности должны скоро стать доступны для проведения лечения в случае заболевания туберкулезом с МЛУ и ШЛУ-МБТ для всех регионов РФ. В настоящее время лечение пациентов, получающих бедаквилин и препараты 3-го ряда, в интенсивной фазе лечения проводится в профильных НИИ или в медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти субъекта РФ, исполнения функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте РФ только при наличии бактериологической лаборатории, обеспечивающей проведение исследования по определению лекарственной чувствительности возбудителя минимум к H, R, инъекционным препаратам 2-го ряда (Km, Am, Cm) и Ofx.

Данная лаборатория должна иметь сертификат федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований по оценке качества ее работы по разделу «определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза» с результатами совпадений по H и R не менее 95 %.

Тем не менее, если новые лекарственные препараты будут лишь добавлены к текущей схеме лечения, новая схема будет как минимум такой же громоздкой и токсичной, как и применяемая в настоящее время. Необходимо срочно разработать стратегию и практические методы, позволяющие в максимальной мере реализовать потенциал новых препаратов с целью улучшения результатов и сокращения времени лечения [13, 27, 41].

Архангельская область принимает участие в исследовании новых противотуберкулезных препаратов.

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала химиотерапии и в период химиотерапии [55, 59].

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- при активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее двух месяцев (в случае туберкуломы – не менее 1 месяца);
- режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода;
- в послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 6 месяцев;
- длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 12 месяцев вне зависимости от длительности дооперационного периода; общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии;
- режимы химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с ранее

описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и/ или методом посева на жидких/ плотных средах [3, 58].

1.4. Лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий

Регистрация туберкулеза с ШЛУ-МБТ представляет особый интерес для специалистов разных стран. На протяжении года после первых сообщений о ШЛУ-ТБ в Европе регистрировались отдельные случаи с устойчивостью ко всем противотуберкулезным препаратам первой линии и противотуберкулезным препаратам второй линии, которые были протестированы. В настоящее время распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза увеличивается с угрожающей скоростью в Европейском регионе ВОЗ. Из 27 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ 15 находятся в Европейском регионе. Примерно 78 000 новых случаев МЛУ-ТБ ежегодно возникает в регионе, из которых около 10 % являются ШЛУ-ТБ. В ответ на это европейское региональное бюро ВОЗ разработало комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [97].

В 2009 году в Иране была зарегистрирована когорта из 15 пациентов с устойчивостью ко всем протестированным противотуберкулезным препаратам [123]. В Аргентине доля пациентов с ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-ТБ составила 10 % и с 2002 по 2008 год было зарегистрировано 50 больных с ШЛУ-ТБ [87].

В большинстве регионов России нет данных о распространенности ШЛУ-ТБ из-за отсутствия качественной лабораторной диагностики лекарственной чувствительности МБТ и системы мониторинга МЛУ/ШЛУ-ТБ [21]. Можно предположить, что в разных регионах РФ распространение ШЛУ-ТБ среди больных МЛУ-ТБ превышает более 5 % [68, 70].

В настоящее время в мире лечение больных с ШЛУ-ТБ проводится крайне ограниченно, так как требует назначения дорогостоящих противотуберкулезных препаратов 3-го ряда, к которым не разработаны стандартные тесты определения лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий и не имеющих достоверных результатов применения *in vivo*, соответственно имеется немного публикаций о результатах терапии. Необходимо правильное использование препаратов 2-го ряда, чтобы вылечить существующий МЛУ-ТБ, для снижения ее передачи и профилактики ШЛУ-ТБ. Необходимо соблюдать меры инфекционного контроля, чтобы избежать дальнейшей передачи ШЛУ-ТБ, и проводить исследования в направлении разработки новых диагностических средств, лекарств и вакцин.

По данным ВОЗ, показатель успешного лечения ШЛУ ТБ в 2011 году не превысил 22 % [108].

В исследовании, проведенном в Аргентине, 17 больных ШЛУ-ТБ получали лечение линезолидом, моксифлоксацином, тиоридазином и противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение более 12 месяцев, что привело к излечению 61 % больных [69, 87].

Исследователям в Томской области удалось показать, что при комплексном продолжительном лечении, включающем комбинации препаратов 1-го ряда с фторхинолоном, инъекционным препаратом и другими антибиотиками (клофазимин, кларитромицин, амоксициллин/клавуланат, рифабутин), хирургическое вмешательство и меры социального характера (дополнительное питание, психологическая и финансовая поддержка), возможно излечить более двух третей больных с ШЛУ-ТБ [74].

В публикации сотрудников ЦНИИТ РАМН показана эффективность комплексного лечения 44 больных туберкулезом легких с ШЛУ-возбудителя с применением линезолида, амоксиклава, кларитромицина и препаратов 1-го и 2-го ряда в комплексной химиотерапии. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральным методом, было отмечено у 77,3 % через 12 месяцев терапии [61].

В результате когортного анализа результатов лечения 49 больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» г. Минска установлено следующее:

1. Индивидуализированная химиотерапия, основанная на результатах определения чувствительности к ПТП основного и резервного ряда, позволяет добиться излечения пациентов с ШЛУ-ТБ в 47 % случаев.

2. Факторами риска неблагоприятного исхода лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ являются:

- злоупотребление алкоголем;
- ВИЧ;
- индекс массы тела < 18;
- тяжелое состояние больного;
- двухсторонний кавернозный процесс;
- предшествующее лечение препаратами 2-го ряда; [86].

Лечение туберкулеза с ШЛУ-ТБ гораздо более длительное (до 36 месяцев), дорогое и менее эффективное по сравнению с МЛУ-туберкулезом [93, 95, 96, 102, 104]. Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ значительно менее благоприятны по сравнению с МЛУ-ТБ. Литературные данные о распространенности и результатах лечения ШЛУ-ТБ в разных странах весьма малочисленны, противоречивы и неоднозначны [10, 65, 86].

1.5. Прерванное лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза – риск рецидива заболевания и формирования туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза

Результаты национальных программ борьбы с туберкулезом, подкрепленные данными математического моделирования, указывают на то, что выявление 70 % заразных больных новым случаем туберкулеза в течение

одного года и излечение по крайней мере 85 % таких больных позволяет добиться ежегодного снижения заболеваемости на 5 – 10 % [19, 20].

В установлении контроля над распространением туберкулеза важно своевременно выявить заболевание и быть уверенным в том, что диагностированные больные получат необходимое лечение, и будут излечимы от туберкулеза [99]. Высокий уровень прерванного лечения среди больных туберкулезом в России является в настоящее время препятствием для Национальной туберкулезной программы в достижении цели 85 % уровня излечения, установленной стратегией борьбы с туберкулезом и рекомендованной ВОЗ [110]. Однако целевой показатель успешного лечения МЛУ-туберкулеза – 75 % – достигнут лишь в 30 странах из 107, представивших данные о результатах лечения [47, 52]. Для лечения данной формы туберкулеза рекомендовано как минимум 5 противотуберкулезных препаратов, продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ должна составить 20 месяцев [20].

Несмотря на внедрение стратегии DOTS в РФ и постепенное ее расширение в течение последних десяти лет, показатели эффективности лечения остаются стабильно низкими, хотя регистрация новых случаев снизилась. ВОЗ объясняет такую низкую эффективность лекарственной устойчивостью, частым прерыванием лечения и высокой смертностью российских пациентов, получающих DOTS.

Причиной досрочного прекращения курса химиотерапии является низкая мотивация больных к лечению, длительный период химиотерапии и наличие нежелательных эффектов противотуберкулезных препаратов.

Неполный курс химиотерапии может предотвратить гибель пациента от туберкулеза, но не гарантирует бактериологического излечения и может способствовать распространению инфекции, если пациент продолжает выделять микобактерии туберкулеза [1]. Прерывание лечения приводит к амплификации лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза, в том числе формирование ШЛУ-ТБ.

В научной литературе публикуется недостаточное количество исследований об отдаленных результатах лечения больных, которые прервали курс химиотерапии и взаимосвязи длительности сроков лечения с результатом химиотерапии больных МЛУ-ТБ.

На данный момент в России эффективность лечения больных туберкулезом остается на низком уровне [12, 17]. Курс противотуберкулезной химиотерапии может быть признан эффективным только у 57,4 % впервые выявленных больных [24], следовательно, из впервые выявленных больных не излечиваются 30 – 40 %, а из хронических – около 70 %.

Несмотря на реализацию DOTS и предоставление пациентам различных социальных услуг, в Томске у значительной части начинавших лечение пациентов по-прежнему отмечались отсутствие приверженности и перерывы лечения. Низкая приверженность оказывает серьезное неблагоприятное воздействие на исходы лечения туберкулеза – 66 % всех неблагоприятных исходов в нашей когорте отмечены у 16 % пациентов, не приверженных лечению [25, 115] .

ГЛАВА 2. Материалы и методы

2.1. Методы исследования распространенности и смертности от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области

В описательное исследование динамических изменений всех случаев заболевания туберкулезом, вызванных МБТ с ШЛУ, были включены все больные, зарегистрированные в Архангельской области. Информация была получена из первичной медицинской документации и регистрационных и отчетных форм:

- «Медицинская карта «Лечение больного туберкулезом» (форма № 01-ТБ/у),
- «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (форма №081/у),
- «Регистрационный журнал МЛУ-ТБ»,
- «Медицинская карта «Лечение больного МЛУ-туберкулезом»,
- компьютерная программа «Мониторинг туберкулеза», созданная на базе кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «СГМУ», ГБУЗ АО «АКПТД» и ФГАОУ ВПО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова.

Мониторинг распространенности лекарственной устойчивости МБТ был организован в соответствии с рекомендациями ВОЗ. С 1 января 2000 года на территории Архангельской области мониторинг туберкулеза осуществлялся согласно модифицированным и адаптированным с учетом имеющихся возможностей бактериологического и рентгенологического обследования больных рекомендациям, предложенным ВОЗ для использования в разных странах мира. В настоящее время в Архангельской области мониторинг осуществляется на основании руководства ВОЗ от 2013 года.

Цели мониторинга:

- обеспечение правильной и эффективной организации лечебно-диагностического процесса на всех уровнях оказания противотуберкулезной помощи;
- получение оперативной информации, анализ и оценка результатов реализации мероприятий, направленных на совершенствование диагностики и лечения больных туберкулезом;
- выявление проблем в организации лечебно-диагностического процесса и принятие управленческих решений, направленных на совершенствование диагностики и лечения больных туберкулезом с последующей разработкой предложений по их решению;
- получение унифицированных данных по результатам обследования и лечения больных туберкулезом, сопоставимых с данными международной статистики.

Мониторингу подлежат все больные туберкулезом, выявленные и/или получающие лечение на территории Архангельской области [3].

В Архангельской области регистрация МЛУ-ТБ осуществляется на основании данных тестов лекарственной чувствительности, которые централизованно выполнялись в бактериологической лаборатории АКПТД с 2004 года. У всех больных исследование чувствительности МБТ осуществлялось методом посева мокроты на среду Левенштейна-Йенсена. С 2005 года начали использовать автоматизированную систему VacT-ALERT с ростом МБТ и ТЛЧ на жидкой среде. С 2009 года всех впервые выявленных больных туберкулезом, а также больных с рецидивом заболевания с положительным результатом микроскопии мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии, обследуют с помощью метода GenoType MTB DR plus и MTBsl (Hain, LifescienceGmbH, Германия). Также в ГБУЗ АО «АКПТД» для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, наряду с Geno Type MTB DR plus, всем пациентам проводят исследования с использованием метода Bactec MGIT [30, 31, 86, 120]. При получении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину, а также возможном сочетании лекарственной устойчивости и к другим

противотуберкулезным препаратам пациент представлялся на центральную врачебную комиссию для регистрации случая МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Регистрация туберкулеза с ШЛУ-МБТ началась в ГБУЗ АО «АКПТД» с февраля 2006 г. Все случаи ШЛУ-ТБ регистрируются в «регистрационном журнале МЛУ-ТБ».

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

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

В дополнение к рекомендованной ВОЗ классификации больных туберкулезом, основанной только на бактериоскопическом обследовании пациентов, в Архангельской области регистрация больных всех групп проводилась с учетом данных и микроскопического, и культурального исследований диагностического материала на туберкулез. С учетом метода определения бактериовыделения в каждой группе больных были выделены подгруппы:

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

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

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

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

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

- ШЛУ-туберкулез у больных группы «новый случай» – больной, который никогда ранее не получал терапию по поводу туберкулеза или получал противотуберкулезные препараты 1-го ряда не более 4 недель. В данную группу также включены больные, у которых диагноз был установлен при аутопсии;
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «рецидив» – больной туберкулезом, у которого в прошлом было констатировано излечение/завершенное лечение туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ;
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «прерванного лечения» – больной туберкулезом, прервавший лечение туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью не менее чем на 2 месяца, которому вновь назначен курс химиотерапии;
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «неэффективный курс химиотерапии» – больной, у которого сохранилось или появилось бактериовыделение через 5 и более месяцев после начала противотуберкулезного лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью; больной без бактериовыделения, у которого определяются клиничко-рентгенологические признаки прогрессирования туберкулезного процесса через 5 и более месяцев

после начала противотуберкулезного лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью.

- ШЛУ-туберкулез у больных группы «новый случай МЛУ туберкулеза» – больной, который никогда ранее не получал терапию по поводу МЛУ-туберкулеза или получал противотуберкулезные препараты не более 4 недель. В данную группу также включены больные, у которых диагноз был установлен при аутопсии.
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «рецидив МЛУ туберкулеза» – больной туберкулезом, у которого в прошлом было констатировано излечение/завершенное лечение МЛУ туберкулеза.
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «прерванное лечение МЛУ туберкулеза» – больной туберкулезом, прервавший лечение МЛУ-туберкулеза не менее чем на 2 месяца, которому вновь назначен курс химиотерапии.
- ШЛУ-туберкулез у больных группы «неэффективный курс химиотерапии МЛУ-туберкулеза» – больной, у которого сохранилось или появилось бактериовыделение через 5 и более месяцев после начала противотуберкулезного лечения МЛУ-туберкулеза, у которого определяются клиничко-рентгенологические признаки прогрессирования туберкулезного процесса через 5 и более месяцев после начала противотуберкулезного лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью.

Показатель смертности населения от туберкулеза является одним из самых информативных показателей для оценки эпидемической обстановки с туберкулезом. Регистрация причин смертности от ШЛУ-ТБ осуществляется на основании «карт умерших от туберкулеза».

2.2. Методы исследования результатов лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивой микобактерией туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области

В исследование были включены все случаи туберкулеза с ШЛУ-МБТ, зарегистрированные в гражданском секторе Архангельской области с февраля 2006 года по декабрь 2014 года.

Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от результатов теста лекарственной чувствительности [5].

Режим химиотерапии МЛУ-туберкулеза назначался решением ЦВКК. На фазе интенсивного лечения больные получали противотуберкулезные препараты 1-го ряда: пиразинамид, этамбутол, препараты 2-го ряда: канамицин или каприомицин, препарат группы фторхинолонов, протионамид, циклосерин, натрия парааминосалициловая кислота (ПАСК). При получении шести отрицательных посевов мокроты на МБТ и благоприятной клинико-рентгенологической динамике пациенты переводились на фазу, поддерживающую терапию, и в течение 18 месяцев принимали пиразинамид, этамбутол, препарат группы фторхинолонов, протионамид, циклосерин, ПАСК. В случае выявления устойчивости к офлоксацину в схему лечения включался моксифлоксацин, при устойчивости одновременно к канамицину и капреомицину использовался капреомицин.

При выявлении резистентности к одному или всем инъекционным препаратам 2-го ряда или препаратам группы фторхинолонов в режим химиотерапии входил амоксициллин/клавулановая кислота и кларитромицин. На стационарном и амбулаторном этапах лечение всех больных туберкулезом проводилось ежедневно под непосредственным контролем медицинского персонала, то есть каждый противотуберкулезный препарат принимался пациентом только в присутствии медицинского работника.

Для проведения мониторинга эффективности лечения были введены новые международные определения результатов химиотерапии, модифицированные и

дополненные с учетом используемых на территории области бактериологических и рентгенологических методов обследования пациентов.

Термины результатов лечения больных туберкулезом были утверждены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 года № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

«Излечение» – больной с положительным результатом исследования мокроты на МБТ до начала лечения, принявший полный курс химиотерапии, у которого не менее двух раз был получен отрицательный результат исследования мокроты на МБТ, один из них – по окончании лечения.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 года № 50, «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты» – больной, у которого до начала лечения был положительный результат микроскопии мокроты; получивший все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, и к концу курса имевший, по крайней мере два отрицательных результата микроскопии мокроты – на пятом месяце и в конце лечения.

«Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом» – больной, у которого до начала лечения был положительный результат посева мокроты; получивший все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, и к концу курса имевший, по крайней мере, два отрицательных результата посева мокроты – на пятом месяце и в конце лечения.

«Завершенное лечение» – больной с отрицательным результатом исследования мокроты на МБТ до начала лечения, принявший полный курс химиотерапии, у которого был получен отрицательный результат исследования мокроты на МБТ по окончании лечения; больной с положительным результатом исследования мокроты на МБТ до начала лечения, принявший полный курс химиотерапии, у которого не было проведено бактериологическое обследование по окончании лечения.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 г. № 50, «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически» – больной с положительной клинико-рентгенологической динамикой, у которого до начала лечения были отрицательные результаты микроскопии и посева мокроты, получивший все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, и к концу курса имеющий отрицательные результаты микроскопии и посева мокроты на всех этапах; до начала лечения был положительный результат микроскопии и/или посева мокроты, получивший все дозы препаратов, предусмотренные режимом химиотерапии, но не имевший необходимого числа отрицательных результатов микроскопии и/или посева мокроты на пятом месяце и позже.

«Умер от туберкулеза» – смерть больного от туберкулеза в период проведения лечения или до начала химиотерапии, или туберкулез, явившийся причиной смерти, диагностированный при проведении аутопсии. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 г. № 50, «умер от туберкулеза» – смерть больного от туберкулеза в период лечения.

«Умер не от туберкулеза» – смерть больного наступила в результате любой другой причины в период проведения противотуберкулезного лечения или до его начала. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 г. № 50, «умер не от туберкулеза» – смерть больного не от туберкулеза в период лечения.

«Прерванное лечение» – больной, прервавший лечение на 2 месяца и более, или больной, отказавшийся от лечения и не принявший ни одной дозы противотуберкулезных препаратов. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 года № 50, «прерывание курса химиотерапии» – больной, который прервал курс химиотерапии на 2 месяца и более.

«Неудачное лечение» – больной с положительным результатом исследования мокроты на МБТ до начала лечения, у которого через пять или более месяцев после начала химиотерапии сохраняется бактериовыделение;

больной с отрицательным результатом исследования мокроты на МБТ до начала лечения, у которого через 1 месяц лечения или более появилось бактериовыделение. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 года № 50, «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты» – больной, у которого сохраняется или появляется положительный результат микроскопии мокроты на пятом месяце лечения или позже.

«Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом мокроты» – больной, у которого сохраняется или появляется положительный результат посева мокроты на пятом месяце лечения или позже.

«Неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией мокроты» – больной, имевший в начале лечения отрицательные результаты микроскопии и посева мокроты и отрицательные результаты микроскопии и посева на всех этапах лечения, но у которого имеются четкие клинкорентгенологические признаки прогрессирования туберкулеза на пятом месяце лечения или позже. «Выбыл» – больной, который до окончания лечения выбыл за пределы области, и результаты его лечения неизвестны. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2004 года № 50, «выбыл» – больной, выехавший из административной территории или переведенный из одного ведомства в другое, окончательный исход лечения которого неизвестен. Все вышеуказанные результаты лечения были применены к больным ШЛУ-ТБ. Для изучения эффективности лечения больных с ШЛУ-ТБ было выполнено ретроспективное когортное исследование.

С 2006 по 2014 год в гражданском секторе Архангельской области зарегистрированы 128 больных ШЛУ-ТБ. 2 больных были зарегистрированы после смерти, для проведения теста лекарственной чувствительности использовался аутопсийный материал. У 6 больных ШЛУ-туберкулез был поставлен на основании клинических данных тесного семейного контакта с ШЛУ больным. Все вышеназванные больные не вошли в исследование, в

которое были включены только больные с бактериовыделением и подтвержденным ТЛЧ диагноза ШЛУ-ТБ.

В исследование были включены все больные с ШЛУ-туберкулезом легких с бактериовыделением и подтвержденным ТЛЧ диагноза ШЛУ-ТБ, зарегистрированные в гражданском секторе Архангельской области в период с 01 февраля 2006 года по 31 декабря 2014 года (119 больных).

Критериями исключения из исследования являлись: возраст пациента до 18 лет, внелегочная локализация туберкулезного процесса, проведение курса химиотерапии в других территориях, а также в учреждениях пенитенциарной системы.

Для оценки результатов лечения ШЛУ-ТБ все больные были разделены на 2 группы:

- В первой группе (71 пациент) больные получали стандартную схему лечения ШЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда, а также препараты 3-го ряда – амоксилав и кларитромицин, которые можно было приобрести в соответствии с финансированием противотуберкулезного диспансера.
- Вторая группа (48 пациентов), состояла из больных, которые отказались от продолжения лечения (9 больных), и больных, у которых решением Центральной врачебной комиссии по диагностике и лечению туберкулеза зарегистрированы результаты «прерванное лечение» (18 больных) и «неэффективное лечение» (21 больных) и была назначена симптоматическая терапия.

Все больные с ШЛУ-ТБ находились на лечении или изоляции в специализированном стационарном отделении в Архангельском клиническом противотуберкулезном диспансере. При получении двух отрицательных результатов исследования мокроты на МБТ методом микроскопии больные переводились на амбулаторное лечение или наблюдение по месту жительства. При возобновлении бактериовыделения, определяемого бактериоскопическим методом, больные вновь госпитализировались в специализированный

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

Оценка результатов лечения проведена через 24 месяца химиотерапии, а у больных, зарегистрированных в 2014 году, через 12 месяцев лечения на основании когортного анализа, рекомендованного ВОЗ [5].

2.3. Методы исследования отдаленных результатов лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии

В ретроспективное когортное исследование были включены все пациенты, начавшие лечение МЛУ-ТБ органов дыхания и внелегочного туберкулеза (туберкулезный плеврит и туберкулез почек) в гражданском секторе Архангельской области с 01.01.2005 года по 31.12.2009 года, у которых был зарегистрирован результат лечения как прерванное лечение МЛУ-ТБ.

Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от результатов теста лекарственной чувствительности [8]. Схема ежедневного приема противотуберкулезных препаратов включала: пипразинамид всем больным, этамбутол при получении лекарственной чувствительности на среде Левенштейна-Йенсена, а также инъекционные препараты – канамицин или капреомицин, препарат группы фторхинолонов – офлоксацин/левофлоксацин/моксифлоксацин, бактериостатические препараты – протионамид, циклосерин, ПАСК. Дополнительно назначались препараты 3-го ряда: амоксициллин/клавулановая кислота и/или кларитромицин при определении устойчивости к инъекционному препарату или фторхинолону.

Все пациенты начинали лечение в стационарном отделении для больных с МЛУ-ТБ. При получении двух отрицательных результатов исследования мокроты на МБТ методом микроскопии при ежемесячном исследовании больные переводились на амбулаторное лечение по месту жительства под контролем медицинского персонала.

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

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

Прерванный курс химиотерапии регистрировался у больных, прервавших лечение по любым причинам в течение двух последовательных месяцев и более [111].

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

В наше исследование включены пациенты из групп «МЛУ-ТБ из нового случая» и «МЛУ-ТБ у больного с рецидивом болезни». В 2005 году начали лечение 176 больных, в 2006 г. – 123, в 2007 г. – 168, в 2008 г. – 151, в 2009 г. – 164.

По итогам результатов лечения с 2005 по 2009 г. у 211 пациентов было зарегистрировано прерванное лечение МЛУ-ТБ. Все пациенты находились под наблюдением фтизиатра: выполнялось ежемесячное бактериологическое и ежеквартальное рентгенологическое обследование до 24 месяцев с момента начала терапии и затем ежеквартальное бактериологическое и

рентгенологическое обследование в течение двух лет. Оценка отдаленных результатов лечения проведена через 3 – 8 лет после регистрации прерванного лечения.

В зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов, больные, которые прервали курс химиотерапии, были разделены на 4 группы:

- первую группу составили 74 пациента, которые приняли менее 100 доз,
- вторую группу – 64 пациента, получившие от 100 до 200 доз,
- третью группу – 34 пациента – от 200 до 300 доз,
- четвертую группу – 39 пациентов, которые приняли более 300, но менее 720 доз ПТП. Среднее количество принятых доз в четвертой группе больных составило 380 ($\xi=372$).

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS20,0 и EpiInfo, версия 3.4.1. При анализе порядковых и номинальных данных в двух независимых наблюдениях оценен относительный риск (RR), 95 % доверительный интервал (95 % CI). Для оценки статистически достоверной разницы пропорций в двух и более группах был использован тест χ^2 (chi-square test). Для проверки статистической достоверности динамических изменений показателей, имеющих линейное увеличение или уменьшение, был использован тест χ^2 для линейной тенденции (chi-square test for linear trend). Результаты тестов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методы работы были одобрены этической комиссией государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию 4 апреля 2012 года.

ГЛАВА 3. Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области

В настоящее время перед системой здравоохранения РФ и, в частности, перед системой организации противотуберкулезной помощи населению России стоит ряд актуальных задач. Указом Президента РФ от 7.05.2012 года № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» была поставлена задача обеспечения снижения смертности от туберкулеза к 2018 году до 11,8 случая на 100 000 населения. На выполнение этой и ряда других сопутствующих задач направлено Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 года № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Указанным Постановлением определены следующие целевые показатели:

- снижение смертности от туберкулеза к 2015 г. – до 11,9; к 2018 г. – до 11,8; к 2020 г. – до 11,2 случая на 100 000 населения;
- снижение заболеваемости туберкулезом к 2015 г. – до 65,4; к 2018 г. – до 64,8; к 2020 г. – до 61,6 случая на 100 000 населения [71, 82].

В Архангельской области начиная с 2001 года наблюдается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. В 2014 году среди постоянного населения показатель заболеваемости составил 32,4 на 100 000 населения, а показатель смертности от туберкулеза равен 4,3 на 1000 0000 населения. Однако, наряду со снижением заболеваемости и смертности от туберкулеза, показатели лекарственной устойчивости МБТ, в том числе МЛУ, значительно превышают среднее значение по стране, что создает угрозу дальнейшему улучшению эпидемиологической ситуации.

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

зарегистрированных случаев туберкулеза. Если не заниматься вплотную проблемой туберкулеза с ШЛУ-МБТ, то, как сказал один из официальных представителей здравоохранения, это явление может быть отнесено к разновидности «биологического оружия», несущего опасность «истребления каждого десятого представителя населения» [44]. Поэтому чрезвычайно важно изучить динамику показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза с ШЛУ-МБТ среди населения Архангельской области.

Нами был проведен анализ регистрации заболевания туберкулеза с ШЛУ-МБТ в период с февраля 2006 года по декабрь 2014 года, что в дальнейшем позволило провести оценку результатов лечения пациентов данной группы. Кумулятивно на конец 2014 года в гражданском секторе Архангельской области зарегистрировано 128 случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ (рис. 1).

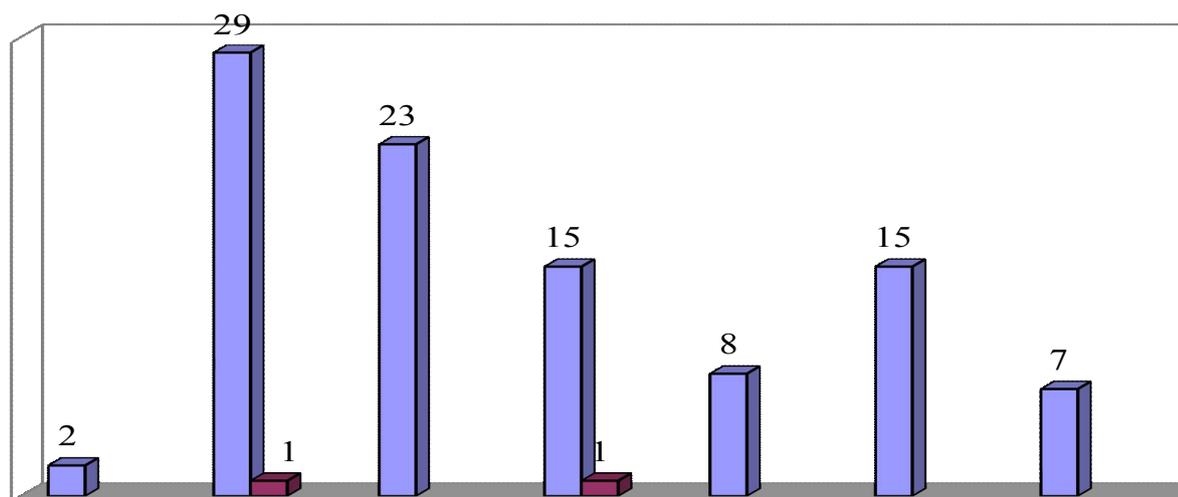


Рис.1. Заболеваемость туберкулезом с ШЛУ-МБТ в гражданском секторе Архангельской области в 2006 – 2014 гг. (абс. числа)

В гражданском секторе Архангельской области наибольшее количество пациентов с ШЛУ-ТБ было зарегистрировано в 2007 г. – у 30 больных, в 2008 г. – у 23. Тенденции к снижению заболеваемости ШЛУ-ТБ не отмечается: ежегодно регистрировалось от 7 до 16 случаев. За весь период наблюдения преобладают пациенты с поражением легких (97,7 %).

При изучении больных было выявлено, что основную часть составляли мужчины (75,0 %) трудоспособного возраста (рис. 2).

Медиана возраста в 2006 г. равна 40,5, в 2007 г. – 37,7, в 2008 г. – 40,1, в 2009 г. – 41,3, в 2010 г. – 43,1, в 2011 г. – 40,9, в 2012 г. – 44,4, в 2013 г. – 42,3, в 2014 г. – 46,7.

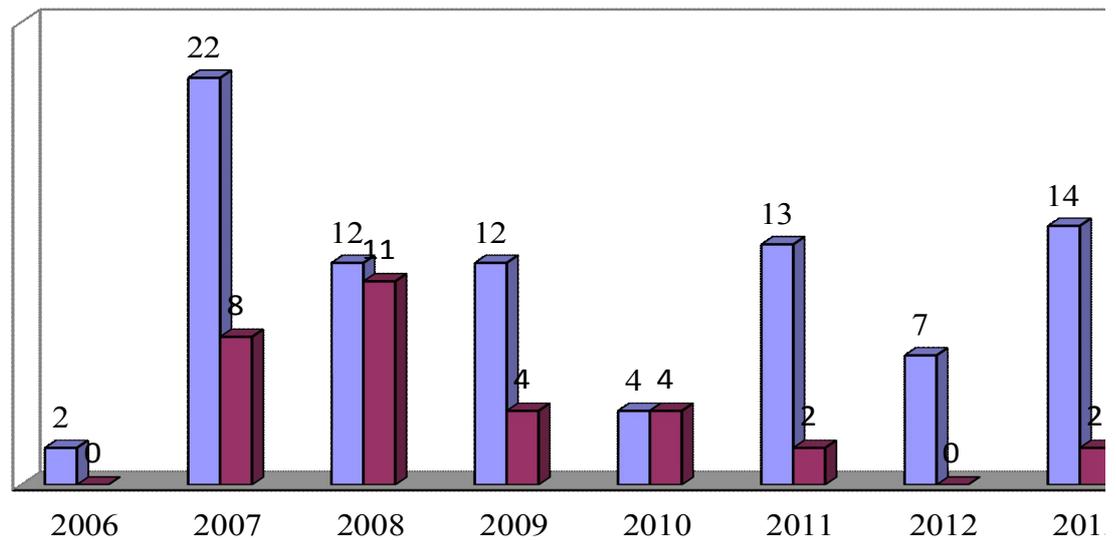


Рис. 2. Распределение пациентов с ШЛУ-ТБ по полу, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области (абс. числа)

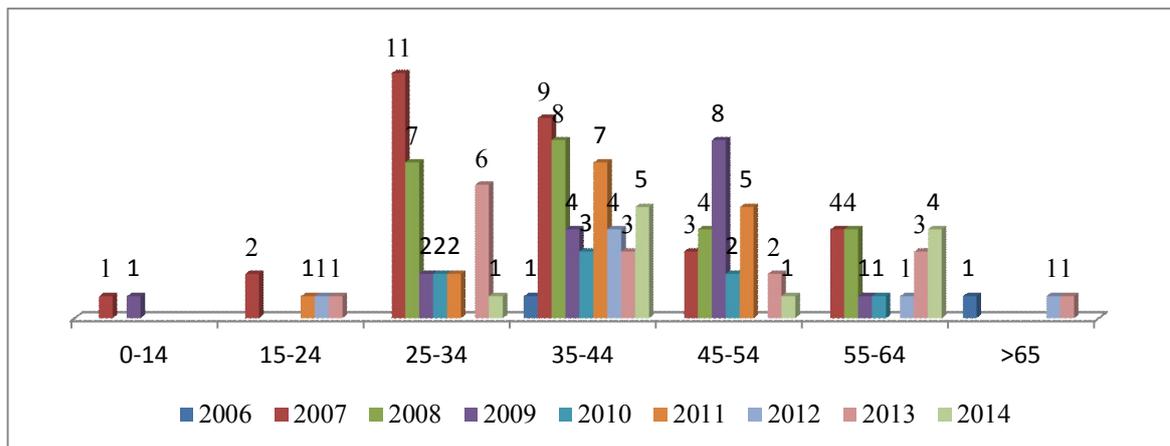


Рис. 3. Возрастной состав пациентов с ШЛУ-МБТ, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области (абс. числа)

Одна треть больных с ШЛУ-туберкулезом проживают в городе Архангельске (30,4 %) (табл.1).

Таблица 1

Характеристика больных ШЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014г. по месту жительства (абс. числа)

Место жительства пациента	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	n=2	n=30	n=23	n=16	n=8	n=15	n=7	n=16	n=11
Архангельск	1 (50%)	7 (23,3%)	14 (61,0%)	4 (25%)	2 (25%)	4 (26,6%)	4 (57,1%)	1 (6,3%)	2 (18,2%)
БОМЖ	–	2 (6,8%)	–	1 (6,2%)	2 (25%)	2 (13,3%)	–	2 (12,5%)	1 (9,1%)
Вельский район	–	2 (6,8%)	–	1 (6,2%)	–	2 (13,3%)	1 (14,3%)	–	–
Виноградовский район	–	1 (3,3%)	–	2 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (6,7%)	–	–	–
Верхнетоемский район	–	–	–	–	1 (12,5%)	–	–	–	–
Коношский район	–	1 (3,3%)	–	1 (6,3%)	–	–	–	2 (12,5%)	–
Коряжма	–	–	1 (4,3%)	–	–	–	–	–	–
Котласский район	–	7 (23,3%)	–	–	–	–	1 (14,3%)	2 (12,5%)	–
Каргопольский район	–	–	–	–	–	1 (6,7%)	1 (14,3%)	2 (12,5%)	1 (9,1%)
Ленский район	–	1 (3,3%)	–	–	–	–	–	1 (6,2%)	1 (9,1%)

Продолжение таблицы 1

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

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

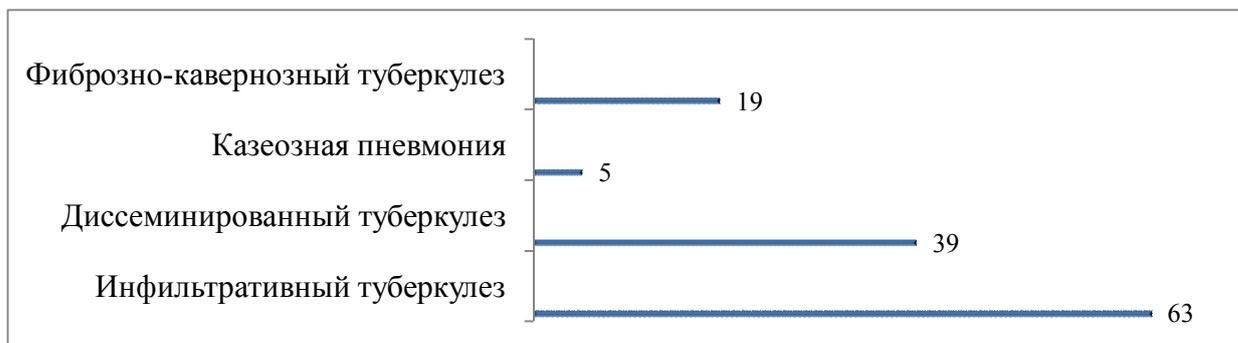


Рис. 4. Характеристика больных ШЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014г. по клиническим формам туберкулеза (абс. числа)

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

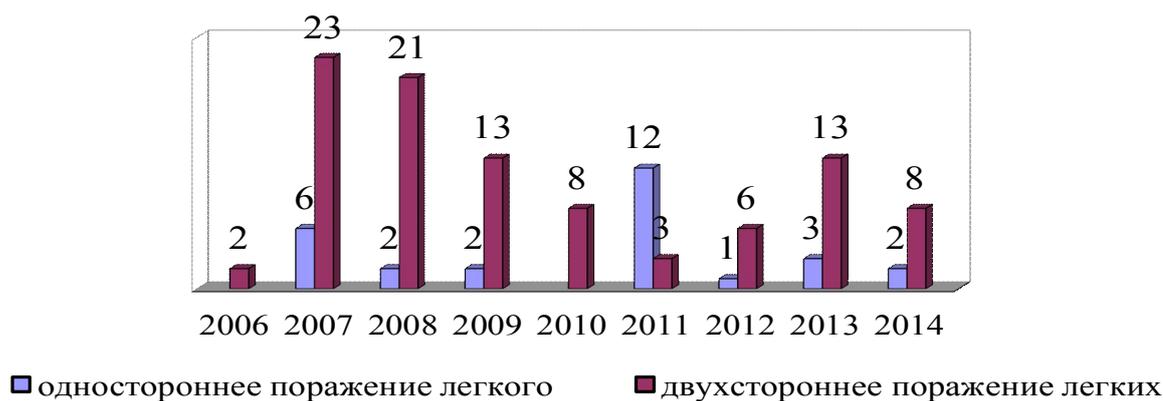


Рис. 5. Характеристика больных ШЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014г. по объему поражения легких (абс. числа).



Рис. 6. Характеристика больных ШЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014г. по наличию деструктивных процессов в легких (абс. числа).

Бактериологическими исследованиями подтвержден диагноз туберкулез с ШЛУ-МБТ у 122 больных (95,3 %). У шести пациентов (4,7 %) туберкулез с ШЛУ-МБТ был диагностирован на основании тесного семейного контакта с больными с ШЛУ-ТБ (табл.2). Из них у двух (1,6 %) больных диагностирован внелегочной туберкулез с ШЛУ-МБТ: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у одного ребенка в 2007 году и одного взрослого – туберкулезный спондилит в 2014 году.

Лабораторное подтверждение диагноза любыми методами имело место в 2006 г. в 100 % случаев (2 из 2), в 2007 г. – 96,7 % (29 из 30), в 2008 г. – 95,7 % (22 из 23), в 2009 г. – 93,8 % (15 из 16), в 2010 г.- 100 % (8 из 8), в 2011 г.–86,7 % (13 из 15), 2012 г. – 100 % (7 из 7), 2013 г. – 100 % (16 из 16), 2014 г. – 90,9 % (10 из 11). Тенденция к изменению не выявлена (χ^2 for trend = 0,096, $p = 0,757$)(табл. 2).

Среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом методом микроскопии мазка мокроты имела место в 2006 г. в 100 % случаев (2 из 2), в 2007 г. – 76,7 % (23 из 30), в 2008 г. – 78,3 % (18 из 23), в 2009 г. – 75 % (12 из

16), в 2010 г. – 87,5 % (7 из 8), в 2011 г. – 86,7 % (13 из 15), 2012 г. – 100 % (7 из 7), 2013 г. – 81,3 % (13 из 16), 2014 г. – 81,8 % (9 из 11). Тенденция к изменению не выявлена (χ^2 for trend = 0,233, p = 0,629) (табл. 2).

Среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом культуральным методом имела место в 2007 г. – 20 % (6 из 30), в 2008 г. – 17,4 % (4 из 23), в 2009 г. – 18,7 % (3 из 16), в 2010 г. – 12,5 % (1 из 8), 2013 г. – 18,7% (3 из 16), 2014 г. – 9,1 % (1 из 11). Тенденция к изменению не выявлена (χ^2 for trend = 0,233, p = 0,629) (табл. 2).

Таблица 2

Бактериологический статус пациентов с ШЛУ-туберкулезом,
зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области
с 2006 по 2014 г. (абс.числа).

Бактериологический статус	Мазок(-) Посев (-)	Мазок(+) Посев (+)	Мазок(-) Посев (+)	Всего
2006г.	–	2 (100 %)	–	2
2007г.	1 (3,3 %)	23 (76,7 %)	6 (20,0 %)	30
2008г.	1 (4,3 %)	18 (78,3 %)	4 (17,4 %)	23
2009г.	1 (4,3 %)	12 (75,0 %)	3 (18,7 %)	16
2010г.	–	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	8
2011г.	2 (13,3 %)	13 (86,7 %)	–	15
2012г.	–	7 (100 %)	–	7
2013г.	–	13 (81,3 %)	3 (18,7 %)	16
2014г.	1 (9,1 %)	9 (81,8 %)	1 (9,1 %)	11

Таким образом с 2006 года было зарегистрировано 125 больных с легочной формой туберкулеза с ШЛУ-МБТ и 3 пациента с внелегочной формой туберкулеза с ШЛУ (туберкулезный спондилит у пациента старше 18 лет,

туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и туберкулез почек у ребенка). Среди пациентов с внелегочной формой туберкулеза с ШЛУ-МБТ лабораторно подтвержден диагноз у одного ребенка с туберкулезом почек. Всем пациентам с бактериологически подтвержденным диагнозом проведено определение лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

У всех пациентов, у которых была выделена МБТ, определена чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам. У наибольшего количества больных была выявлена лекарственная устойчивость к HRECmKmOfx у 42 пациента (34,4 %), к HREKmOfx у 26 (21,3 %), HRECmKmAmOfx у 20 (16,4 %), HRECmOfx у 15 (12,3 %), HRECmAmOfx у 5 (4,1 %), HREAmOfx у 3 (2,6 %), HRKmOfx у 2 (1,6 %), HRKmCmOfx у 2 (1,6 %), HRCmOfx у 1 (0,8 %). И у 6 пациентов (4,7 %) , не было бактериовыделения всеми методами (табл.3).

Таблица 3

Распределение пациентов по лекарственной устойчивости МБТ в гражданском секторе Архангельской области
с 2006 по 2014 г. (абс.числа)

Лекарственная устойчивость	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	n=2	n=30	n=23	n=16	n=8	n=15	n=7	n=16	n=11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HRKmOfx	–	1 (3,3%)	–	–	–	–	–	–	1 (9,1%)
HRCmOfx	–	–	3 (13,1%)	–	–	–	–	–	–
HRKmCmOfx	–	2 (6,7%)	–	–	–	–	–	–	–
HREKmOfx	1 (50,0%)	6 (20,0%)	6 (26,1%)	3 (18,7%)	1 (12,5%)	2 (13,3%)	–	4 (25,0%)	4 (36,3%)
HRECmOfx	–	2 (6,7%)	3 (13,1%)	5 (31,3%)	–	2 (13,3%)	1 (14,2%)	2 (12,5%)	1 (9,1%)
HRECmKmOfx	1 (50,0%)	16 (53,3%)	6 (26,0%)	3 (18,7%)	7 (87,5%)	6 (40,1%)	–	1 (6,2%)	2 (18,2%)
HREAmOfx	–	–	2 (8,7%)	–	–	–	2 (28,6%)	1 (6,2%)	–
HREKmCmAm Ofx	–	2 (6,7%)	2 (8,7%)	4 (25,0%)	–	3 (20,0%)	2 (28,6%)	5 (31,3%)	2 (18,2%)

Таблицы 3 (продолжение)

НRECmAmOfx	–	–	–	–	–	–	2 (28,6%)	3 (18,8%)	–
Пациенты без бактериовыдел ения	–	1 (3,3%)	1 (4,3%)	1 (6,3%)	–	2 (13,3%)	–	–	1 (9,1%)

Анализ показал, что в гражданском секторе Архангельской области туберкулез с ШЛУ-МБТ у большей части пациентов формируется на фоне неэффективного лечения МЛУ-ТБ – 49 больных (38,3 %) и в результате прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ – 33 (25,9 %). У 21 (16,6 %) больного ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «новый случай МЛУ-туберкулеза», у 2 (1,7 %) из категории «рецидив МЛУ-туберкулеза». За весь период наблюдения было зарегистрировано 18 (14,2 %) новых случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ, из них у 6 пациентов диагноз был поставлен на основании контакта с больным ШЛУ-ТБ. И у 4 (3,3 %) пациентов ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «рецидив туберкулеза» (табл.4).

Регистрация больных ШЛУ-туберкулезом в гражданском секторе Архангельской области
с 2006 по 2014 г. (абс. числа)

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	n=2	n=30	n=23	n=16	n=8	n=15	n=7	n=16	n=11
ШЛУ туберкулез у больных группы «новый случай»	–	3 (10,0%)	1 (4,3%)	2 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (13,3%)	2 (28,6%)	4 (25,0%)	3 (27,3%)
ШЛУ туберкулез у больных группы «рецидив»	–	1 (3,3%)	1 (4,3%)	–	–	1 (6,7%)	–	–	1 (9,1%)
ШЛУ туберкулез у больных группы «прерванного лечения»	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ШЛУ туберкулез у больных группы «неэффективный курс ХТ»	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ШЛУ туберкулез у больных группы «новый случай МЛУ туберкулеза»	–	8 (26,7%)	3 (13,1%)	3 (18,7%)	2 (25,0%)	5 (33,3%)	–	–	–
ШЛУ туберкулез у больных группы «рецидив МЛУ туберкулеза»	–	–	–	–	–	1 (6,7%)	–	1 (6,2%)	–

Таблицы 4 (продолжение)

ШЛУ туберкулез у больных группы «прерванное лечение МЛУ туберкулеза»	1 (50%)	8 (26,7%)	8 (34,8%)	6 (37,6%)	2 (25,0%)	1 (6,7%)	1 (14,3%)	5 (31,3%)	1 (9,1%)
ШЛУ туберкулез у больных группы «неэффективный курс ХТ МЛУ туберкулеза»	1 (50%)	10 (33,3%)	10 (43,5%)	5 (31,2%)	3 (37,5%)	5 (33,3%)	4 (57,1%)	6 (37,5%)	6 (54,5%)

В Архангельской области с каждым годом наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом. С 2006 года количество зарегистрированных больных с МЛУ-туберкулезом уменьшилось в 2 раза. Однако количество зарегистрированных больных ШЛУ-туберкулезом не уменьшается (χ^2 for trend = 4,391, $p = 0,036$) (табл. 5).

Таблица 5

Соотношение больных с первым эпизодом МЛУ-туберкулезом с ШЛУ туберкулезом в гражданском секторе в Архангельской области с 2006 по 2014 г. (абс.числа)

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Впервые зарегистрирован МЛУ-туберкулез	181	208	182	196	183	165	155	127	104
Впервые зарегистрирован ШЛУ-туберкулез	2 (1,1%)	30 (14,4%)	23 (12,6%)	16 (8,1%)	8 (4,4%)	15 (9,1%)	7 (4,5%)	16 (12,6%)	11 (10,6%)

Количество пациентов с новым случаем МЛУ-туберкулеза с 2006 по 2014 г. сократилось в 1,7 раза, вместе с тем ежегодно регистрируется от 1 до 4 случаев ШЛУ-туберкулеза, соответственно пропорция больных с новыми случаями ШЛУ-ТБ среди больных с новым случаем МЛУ-ТБ составляла в 2007 г. – 2,4 %, в 2008 г. – 0,9 %, 2009 г. – 1,5 %, в 2010 г. – 0,7 %, в 2011 г. – 1,8 %, в 2012 г. – 1,8 %, в 2013 г. – 4,2 %, в 2014 г. – 4,1 % (табл. 6).

Таблица 6

Соотношение больных с новым случаем МЛУ-туберкулеза с новым случаем ШЛУ-туберкулеза, зарегистрированных в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014 г. (абс. числа)

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Больные МЛУ-туберкулезом	103	124	113	131	132	110	112	94	73
Больные ШЛУ-туберкулезом	–	3 (2,4%)	1 (0,9%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	4 (4,2%)	3 (4,1%)

Общее количество больных МЛУ-туберкулезом в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014 г. сократилось в 2,3 раза – с 565 до 250. Однако за этот же период наблюдения количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом не изменилось. Наблюдается тенденция к изменению пропорции больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (χ^2 for trend = 44,603, $p < 0,001$) (табл. 7).

Таблица 7

Соотношение распространения больных МЛУ-туберкулезом с больными с ШЛУ-туберкулезом на конец года в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014г. (абс. числа)

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Больные МЛУ-туберкулезом	565	434	436	439	372	392	348	281	250
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%)

Количество пациентов на конец года с 2006 по 2014 г. с ШЛУ-туберкулезом, которые являлись инфекционно опасными, сократилось незначительно с 24 до 19 (χ^2 for trend = 2,933 $p = 0,087$) (табл. 8).

Таблица 8

Распространенность больных с ШЛУ-туберкулезом с бактериовыделением на конец года в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014г.

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Больные с ШЛУ-ТБ	–	24	25	26	19	19	14	15	19

Максимальное количество пациентов с ШЛУ-туберкулезом, которые получали лечение, – 20 больных в 2007 году (χ^2 for trend = 3,585, $p = 0,583$). На конец 2014 года 12 больных получали лечение по туберкулезу с ШЛУ-МБТ (табл.9).

Таблица 9

Распространенность больных с ШЛУ-туберкулезом, получающих лечение на конец года в гражданском секторе Архангельской области с 2006 по 2014 г.

Группа больных туберкулезом	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	n=1	n=24	n=32	n=28	n=22	n=22	n=22	n=29	n=28
Больные с ШЛУ-ТБ, получающие лечение	1	20	18	11	6	14	8	14	12

В 2007 году на врачебной комиссии были рассмотрены все пациенты с активным туберкулезным процессом, которые состояли на учете в ГБУЗ АО «АКПТД» на тот момент. У всех пациентов был пересмотрен ТЛЧ, при получении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину, а также сочетание устойчивости и к другим противотуберкулезным препаратам пациент представлялся на ЦВКК для регистрации ШЛУ-ТБ. Поэтому количество пациентов с ШЛУ-ТБ в 2007 году значительно выше, чем в 2006 году.

На декабрь 2014 года на учете в ГБУЗ АО «АКПТД» состояло 28 (21,8 %) пациентов с активным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью

микобактерий из 128 больных, зарегистрированных с февраля 2006 года. Результаты лечения пациентов с ШЛУ-МБТ за весь период наблюдения представлены в таблице 10.

За весь период наблюдения 71 (55,4 %) пациент умер от туберкулеза с ШЛУ-МБТ, наибольшее количество больных умерло в 2007 г. – 20 (15,6 %), в 2008 г. – 19 (14,8 %). Эффективный курс химиотерапии наблюдается у 24 (18,7 %), 5 (3,9 %) больных выбыли за пределы Архангельской области, 2 (1,6 %) умерли не от туберкулеза, из пенитенциарной системы прибыло 3 пациента (2,3 %), 12 (9,3 %) пациентов продолжают лечение ШЛУ-ТБ и 14 (10,9 %) больных находились на динамическом наблюдении в ГБУЗ АО «АКПТД» на 31 декабря 2014 г.

Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ в гражданском секторе Архангельской области
на конец декабря 2014 года (по годам)

Результат лечения	Всего	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Эффективный курс химиотерапии	24 (18,7 %)	–	7 (5,5 %)	3 (2,3 %)	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)	5 (3,9 %)	4 (3,1 %)	1 (0,8 %)	–
Продолжают лечение	12 (9,4 %)	–	1 (0,8 %)	–	–	–	–	–	4 (3,1 %)	7 (5,5 %)
Динамическое наблюдение	14 (10,9 %)	–	–	1 (0,8 %)	–	2 (1,6 %)	5 (3,9 %)	–	4 (3,1 %)	2 (1,6 %)
Умер от туберкулеза	71 (55,5 %)	2 (1,6 %)	20 (15,6 %)	19 (14,8 %)	10 (7,9 %)	5 (3,9 %)	5 (3,9 %)	3 (2,3 %)	5 (3,9 %)	2 (1,6 %)
Умер не от туберкулеза	2 (1,6 %)	–	–	–	2 (1,6%)	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	5 (3,9 %)	–	2 (1,6 %)	–	1 (0,7 %)	–	–	–	2 (1,6 %)	–

Результаты лечения больных по категориям случая заболевания представлены в таблицах 11, 12, 13, 14.

Эффективность лечения пациентов с «новым случаем ШЛУ-ТБ» составила 38,9 %, из категории «новый случай МЛУ-ТБ» – 33,3 %, из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» – 12,1 %, из категории «безуспешное лечение» – 12,0 % (χ^2 for trend = 6,532, $p = 0,011$).

Результат лечения «умер от туберкулеза» у пациентов с новым случаем ШЛУ-ТБ составил 22,2 %, из категории «новый случай МЛУ-ТБ» – 60,6 %, из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» – 60,6 %, из категории «безуспешное лечение» – 64,0 % (χ^2 for trend = 0,152, $p = 0,697$).

Когортный анализ показал, что наилучший результат лечения у пациентов из категории «новый случай ШЛУ-ТБ» и из категории «новый случай МЛУ-ТБ».

Таблица 11

Результаты лечения больных из категории «новый случай ШЛУ-ТБ»

Результат лечения	2006	2007 (n=3)	2008 (n=1)	2009 (n=2)	2010 (n=1)	2011 (n=2)	2012 (n=2)	2013 (n=4)	2014 (n=3)
Эффективный курс химиотерапии	–	2 (66,7%)	1 (100%)	1 (50%)	–	1 (50%)	1 (50%)	1 (25%)	–
Продолжают лечение	–	–	–	–	–	–	–	1 (25%)	2 (66,7%)
Динамическое наблюдение	–	–	–	–	–	1 (50%)	–	2	–
Умер от туберкулеза	–	1 (33,%)	–	–	1 (100%)	–	1 (50%)	–	1 (3,3%)
Умер не от туберкулеза	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	–	–	1 (50%)	–	–	–	–	–

Таблица 12

Результаты лечения больных из категории «новый случай МЛУ-ТБ»

Результат лечения	2006	2007 (n=8)	2008 (n=3)	2009 (n=3)	2010 (n=2)	2011 (n=5)	2012 (n=0)	2013 (n=0)	2014 (n=0)
Эффективный курс химиотерапии	–	2 (25%)	–	1 (33,3%)	1 (50,0%)	3 (60,0%)	–	–	–
Продолжают лечение	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Динамическое наблюдение	–	–	–	–	–	1 (20,0%)	–	–	–
Умер от туберкулеза	–	5 (62,5%)	3 (100%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)	1 (20,0%)	–	–	–
Умер не от туберкулеза	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	1 (12,5%)	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 13

Результаты лечения больных из категории «первичное лечение МЛУ-ТБ»

Результат лечения	2006 (n=1)	2007 (n=8)	2008 (n=8)	2009 (n=6)	2010 (n=2)	2011 (n=1)	2012 (n=1)	2013 (n=5)	2014 (n=1)
Эффективный курс химиотерапии	1 (100%)	2 (25,0%)	–	–	–	–	1 (100%)	–	–
Продолжают лечение	–	1 (12,5%)	–	–	–	–	–	1 (20,0%)	–
Динамическое наблюдение	–	–	1 (12,5%)	–	1 (50,0%)	1 (100%)	–	–	–
Умер от туберкулеза	–	5 (62,5%)	7 (87,5%)	4 (66,7%)	1 (50,0%)	–	–	2 (40,0%)	1 (100%)
Умер не от туберкулеза	–	–	–	2 (33,3%)	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	–	–	–	–	–	–	2 (40,0%)	–

Таблица 14

Результаты лечения больных из категории «безуспешное лечение МЛУ-ТБ»

Результат лечения	2006 (n=1)	2007 (n=10)	2008 (n=10)	2009 (n=5)	2010 (n=3)	2011 (n=5)	2012 (n=4)	2013 (n=6)	2014 (n=6)
Эффективный курс химиотерапии	–	1 (10,0%)	2 (20,0%)	1 (20,0%)	–	–	2 (50,0%)	–	–
Продолжают лечение	–	–	–	–	–	–	–	2 (33,3%)	4 (66,7%)
Динамическое наблюдение	–	–	–	–	1 (33,3%)	1 (20,0%)	–	1 (16,7%)	2 (33,3%)
Умер от туберкулеза	1 (100%)	8 (80,0%)	8 (80,0%)	4 (80,0%)	2 (66,7%)	4 (80,0%)	2 (50,0%)	3 (50,0%)	–
Умер не от туберкулеза	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	1 (10,0%)	–	–	–	–	–	–	–

ГЛАВА 4. Результаты лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области с включением в схему лечения амоксиклава и кларитромицина

В исследование были включены только больные с легочным туберкулезом с бактериовыделением и подтвержденным ТЛЧ диагноза ШЛУ-ТБ – 119 пациентов. Для оценки результатов лечения ШЛУ-ТБ все больные были разделены на 2 группы:

- в первой группе (71 пациент) больные получали стандартную схему лечения ШЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда, а также препараты 3-го ряда – амоксилав и кларитромицин, которые можно было приобрести в соответствии с финансированием противотуберкулезного диспансера;
- вторая группа (48 пациентов), состояла из больных, которые отказались от продолжения лечения (9 больных), и больных, которым решением Центральной врачебной комиссии по диагностике и лечению туберкулеза зарегистрированы результаты «прерванное лечение» (18 больных) и «неэффективное лечение» (21 больной) и была назначена симптоматическая терапия (табл.15)

Таблица 15

Распределение пациентов с ШЛУ-ТБ по группам и годам

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	n= 2	n= 29	n= 21	n= 14	n= 8	n= 12	n=7	n= 16	n= 10
1-я группа	2	21	13	7	2	5	6	9	6
2-я группа	-	8	8	7	6	7	1	7	4

Основную часть пациентов 1-й группы составили мужчины – 18 человек (25,4 %) в возрасте от 30 до 39 лет (рис. 7). Во 2 группе также преобладали мужчины в возрасте 40 – 49 лет – 19 человек (35,5 %) (рис. 8).

Возрастно-половой состав больных был однороден в обеих группах.

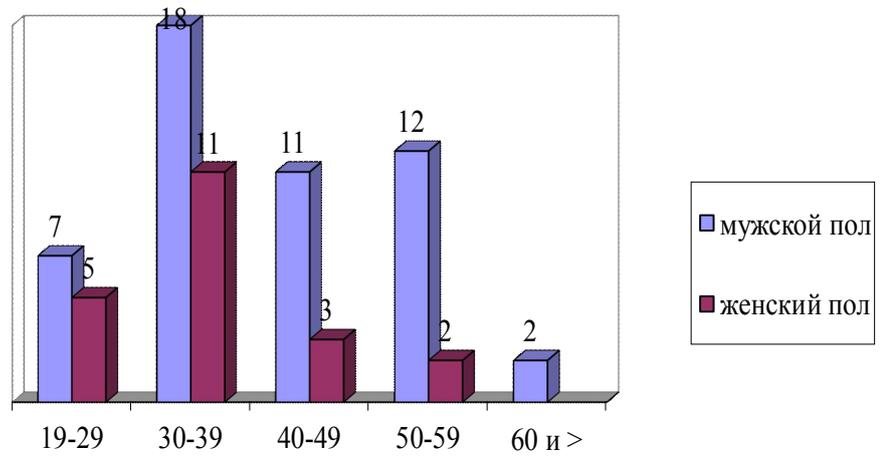


Рис. 7. Возрастно-половой состав 1-й группы пациентов (абс. числа)

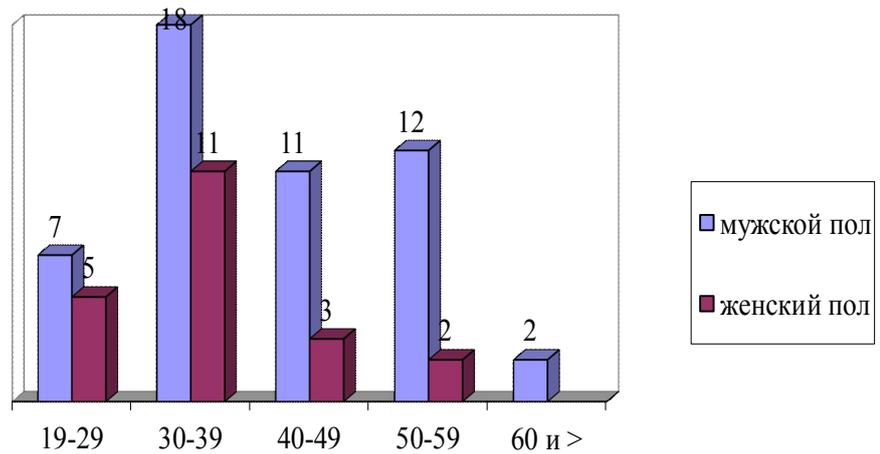


Рис. 8. Возрастно-половой состав 2-й группы пациентов (абс. числа)

Большая часть пациентов обеих групп проживали в городе Архангельск: 1-я группа – 25 (35,2 %) пациентов, 2-я группа – 12 (25,0 %) (рис. 9).

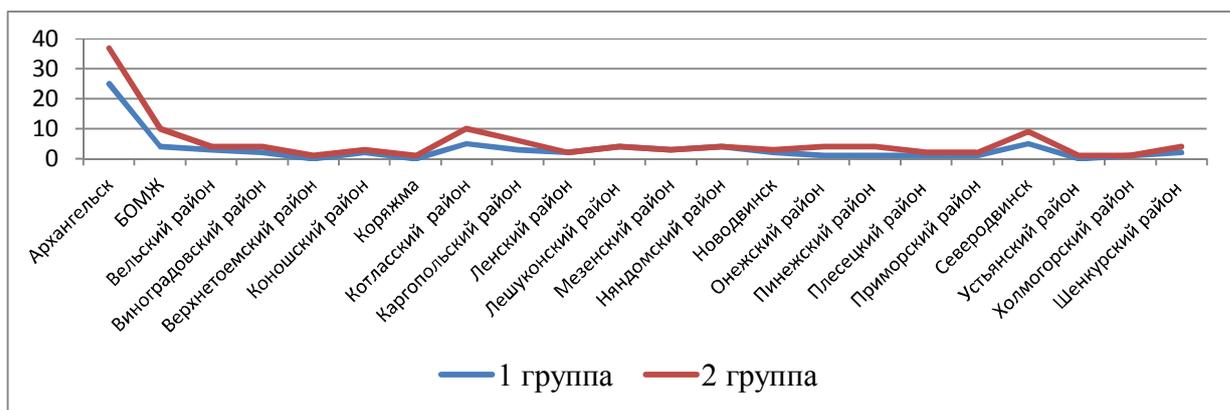


Рис. 9. Распределение пациентов по месту жительства

В наблюдаемых группах клинические формы туберкулеза легких были одинаковы, преобладала инфильтративная форма, которая диагностировалась у 40 (56,3 %) больных 1-й группы и у 18 (37,5 %) – 2-й группы. Диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 21 человека (29,6 %), казеозная пневмония – у 2 (2,8 %), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 8 (11,3 %) – в 1-й группе. Во 2-й группе диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 17 пациентов (35,4 %), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 10 (20,8 %) (рис. 10).

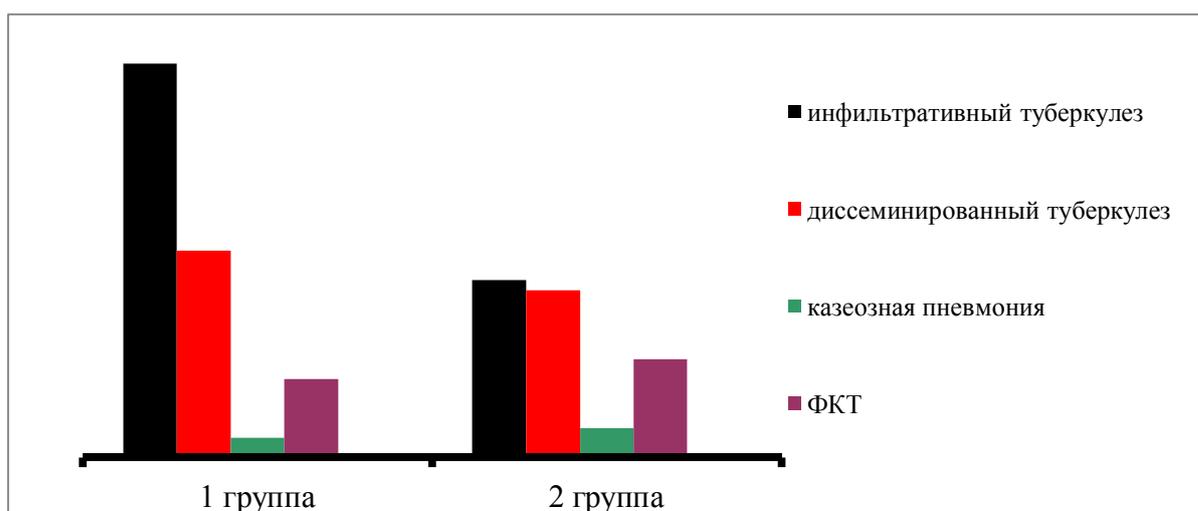


Рис. 10. Клинические формы туберкулеза у пациентов 1-й и 2-й групп

Положительный мазок мокроты имели свыше 80 % пациентов обеих групп. У всех пациентов была получена микобактерия методом посева (табл. 16).

Таблица 16

Результаты бактериологического исследования мокроты

	Микроскопия мазка мокроты		Культуральный метод исследования мокроты		Р
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	
1-я группа	60	84,6%	71	100%	0,02
2-я группа	42	87,5%	48	100%	0,003

Двустороннее поражение легких встречалось у 58 пациентов (81,7 %) в 1-й группе и у 44 (91,7 %) во 2 группе. Деструкция в легких определялась у 58 % (81,7 %) пациентов в 1-й группе и у 44 (91,7 %) во 2-й группе.

В обеих группах преобладали пациенты с лекарственной устойчивостью к HRECmKmOfx в 1-й группе у 25 пациентов (35,2 %), во 2-й – 22 (45,8 %) и к HREKmOfx в 1-й группе у 16 больных (22,5 %), во 2-й – 9 (18,6 %) (табл. 17).

Таблица 17

Данные тестов лекарственной чувствительности пациентов обеих групп

Лекарственная устойчивость	1-я группа (n=71)		2-я группа (n=48)	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%
HRKmOfx	1	1,4	1	2,1
HRCmOfx	1	1,4	–	–
HRKmCmOfx	1	1,4	1	2,1
HREKmOfx	16	22,5	9	18,6
HRECmOfx	8	11,3	6	12,5
HRECmKmOfx	25	35,3	22	45,8
HREAmOfx	3	4,2	–	–
HREKmCmAmOfx	14	19,7	6	12,5
HRECmAmOfx	2	2,8	3	6,4

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

При сравнении результатов лечения пациентов обеих групп (табл. 18) выявлено, что эффективность лечения (эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологически и/или клинико-рентгенологически) пациентов 1-й группы в 6,1 раза выше, чем эффективность лечения пациентов 2-й группы (25,4 против 4,2 %) (RR = 6,08, 95 % CI = 1,48 – 25,03; $\chi^2_{(1)} = 9,19$, $p = 0,002$). При этом выявлена статистическая взаимосвязь между благоприятным исходом и когортой пациентов.

Таблица 18

Результаты лечения пациентов обеих групп

Результат лечения	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=48)		RR (95%CI)	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эффективный курс химиотерапии	18	25,4	2	4,2	6,08 (1,48–25,03)	0,002
Продолжают лечение	11	15,6	–	–	–	–
Динамическое наблюдение	5	7,0	8	16,6	–	–
Умер от туберкулеза	36	50,6	33	68,7	0,74 (0,55–0,99)	0,051
Умер не от туберкулеза	–	–	2	4,2	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	1	1,4	3	6,3	–	–

Из данных таблицы 18 также видно, что эффективность лечения пациентов 2-й группы ниже из-за высокой доли лиц, умерших от туберкулеза. Во 2-й группе этот показатель составляет 33 случая (68,8 %) по сравнению с 36 (50,7 %) в 1-й группе (RR = 0,74, 95 % CI = 0,55 – 0,99; $\chi^2_{(1)} = 3,83$, $p = 0,051$). При этом

статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и когортой пациентов выявить не удалось.

Был проведен более детальный анализ результатов лечения пациентов обеих групп в зависимости от категории случая ШЛУ-ТБ. Оценены результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ из категории «новый случай МЛУ-ТБ», «прерванное лечение МЛУ-ТБ», «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» (табл.19, 20, 21).

Таблица 19

Результаты лечения больных из категории «новый случай МЛУ-ТБ»

Результат лечения	Группа 1 (n=16)		Группа 2 (n=4)		RR (95%CI)	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эффективный курс химиотерапии	6	37,5	–	–	–	–
Продолжают лечение	–	–	–	–	–	–
Динамическое наблюдение	1	6,3	–	–	–	–
Умер от туберкулеза	9	56,2	3	75,0	0,75 (0,37–1,53)	0,49
Умер не от туберкулеза	–	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	–	1	25,0	–	–

Статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и группами больных из категории «новый случай МЛУ-ТБ» выявить не удалось ($p = 0,49$). Эффективный курс химиотерапии среди пациентов, которые находились на динамическом наблюдении из категории «новый случай МЛУ-ТБ», не зарегистрирован.

Результаты лечения больных
из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ»

Результат лечения	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=17)		RR (95%CI)	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эффективный курс химиотерапии	3	20,0	–	–	–	–
Продолжают лечение	2	13,3	–	–	–	–
Динамическое наблюдение	1	6,7	2	11,8	–	–
Умер от туберкулеза	9	60,0	11	64,6	0,93 (0,55–1,59)	0,78
Умер не от туберкулеза	–	–	2	11,8	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	–	–	2	11,8	–	–

Не выявлена статистически значимая разница между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и группами больных из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ» ($p = 0,78$). Эффективный курс химиотерапии среди пациентов, которые находились на динамическом наблюдении из категории «прерванное лечение МЛУ-ТБ», не зарегистрирован.

Результаты лечения больных из категории
«неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ»

Результат лечения	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=22)		RR (95%CI)	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эффективный курс химиотерапии	5	18,5	1	4,5	4,07 (0,51–32,35)	0,14
Продолжают лечение	6	22,2	–	–	–	–
Динамическое наблюдение	–	–	5	22,8	–	–
Умер от туберкулеза	15	55,5	16	72,7	0,76 (0,50–1,17)	0,21
Умер не от туберкулеза	–	–	–	–	–	–
Выбыл за пределы Архангельской области	1	3,8	–	–	–	–

Не выявлена статистически значимая разница между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и группами больных из категории «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» ($p = 0,21$). А также не выявлена статистически значимая разница между благоприятным исходом (эффективный курс химиотерапии) и группами больных из категории «неэффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ» ($p = 0,14$).

ГЛАВА 5. Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, прервавших курс химиотерапии

В предыдущих главах диссертационного исследования было показано, что у большей части больных ШЛУ-туберкулез формируется на фоне безуспешного (38,3 %) и прерванного лечения (25,3 %) МЛУ-туберкулеза. В этой связи весьма актуальным является анализ отдаленных результатов лечения больных с МЛУ-туберкулезом в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов.

В исследование включены пациенты из групп «МЛУ-ТБ из нового случая», «МЛУ-ТБ у больного с рецидивом заболевания» и «МЛУ-ТБ у больных, ранее прервавших лечение туберкулеза». В 2005 году начали лечение 176 больных, в 2006 г. – 123, в 2007 г. – 168, в 2008 г. – 151, в 2009 г. – 164 [52] (табл. 22).

Таблица 22

Результаты лечения больных МЛУ-ТБ, включенных в исследование

Результат лечения	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
	n=176	n=123	n=168	n=151	n=164
Эффективный курс химиотерапии	81 (46,0%)	71 (57,7%)	81 (48,2%)	77 (51,0%)	77 (47,0%)
Прерванное лечение	43 (24,4%)	27 (22,0%)	46 (27,3%)	46 (30,1%)	49 (30,1%)
Неэффективный курс химиотерапии /из них в период терапии сформировался ШЛУ-ТБ	10/4 (5,7/ 2,3%)	5/2 (4,1/ 1,6%)	19/9 (11,3/ 5,3%)	11/3 (7,3/ 2,0%)	7/2 (4,4/ 1,2%)
Умер от туберкулеза	20 (11,4%)	12 (9,7%)	7 (4,2%)	6 (4,1%)	6 (3,7%)
Умер не от туберкулеза	19 (10,8%)	7 (5,7%)	11 (6,5%)	9 (6,1%)	18 (11,1%)
Выбыл	3 (1,7%)	1 (0,8%)	4 (2,5%)	2 (1,4%)	6 (3,7%)

По итогам результатов лечения с 2005 по 2009 г. у 211 пациентов было зарегистрировано прерванное лечение МЛУ-ТБ. Наибольшую пропорцию пациентов, у которых был зарегистрирован результат «прерванное лечение МЛУ-туберкулеза», составили пациенты 2009 года – 49 человек, 2008 года – 46, 2007 года – 46, 2005 года – 43, 2006 года – 27.

Основную часть пациентов составили мужчины: в 1-й группе – 61 человек (82,4 %); во 2-й – 55 (85,9 %); в 3-й – 24 (70,6 %); в 4-й – 35 (89,7 %) (рис.11). Во всех группах преобладали пациенты трудоспособного возраста: в 1-й в возрасте от 19 до 29 лет – 25 пациентов (33,8 %) (Me = 41), во 2-й – от 40 – 49 лет – 22 пациента (34,3 %) (Me = 40), в 3-й – от 40 – 49 лет – 12 пациентов (35,3 %) (Me = 41), в 4-й – от 40 – 49 лет – 13 пациентов (33,3 %) (Me = 44). Возрастной состав больных был довольно однородно представлен во всех группах (табл. 23).

Таблица 23

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

Возраст	1-я группа (n=74)		2-я группа (n=64)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
19–29 лет	25	33,8	12	18,8	8	23,5	8	20,5
30–39 лет	18	24,3	19	29,7	5	14,7	5	12,8
40–49 лет	15	20,3	22	34,3	12	35,3	13	33,3
50–59 лет	11	14,9	9	14,1	8	23,5	9	23,1
>60 лет	5	6,7	2	3,1	1	3,0	4	10,3

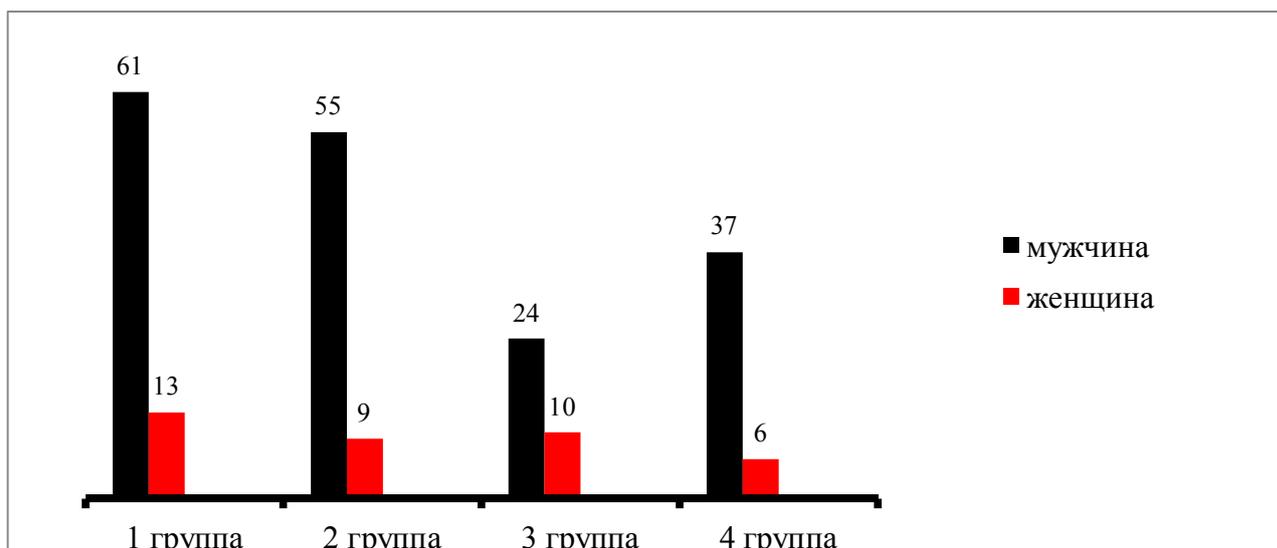


Рис. 11. Распределение пациентов по половому признаку

В наблюдаемых группах клинические формы туберкулеза легких были одинаковы (рис.12), преобладала инфильтративная форма, которая диагностировалась у 46 (60,1 %) больных в 1-й группе, у 38 (59,3 %) – во 2-й, у 19 (55,9 %) – в 3-й и у 27 (69,2 %) – в 4-й.

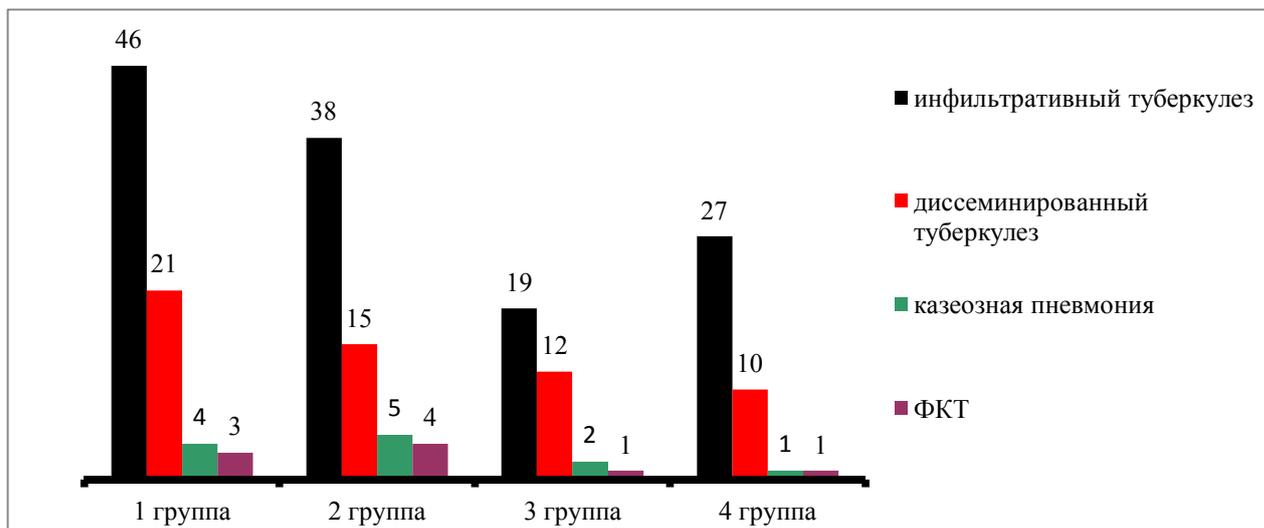


Рис. 12. Распределение пациентов с МЛУ-ТБ по клиническим формам туберкулеза легких

«Клинические случаи МЛУ-туберкулеза» были зарегистрированы у больных без лабораторного подтверждения диагноза, на основании эпидемиологических данных или отрицательной клинико-рентгенологической динамики в период лечения стандартными режимами химиотерапии. Данные случаи составили в 1-й группе – 2 (2,7 %), во 2-й – 2 (3,1 %), в 3-й – 1 (2,9 %). В 4-й группе «клинические случаи МЛУ-ТБ» не были зарегистрированы (табл. 24).

Таблица 24

Бактериологический статус пациентов до начала лечения МЛУ-ТБ
(абс. числа)

	Мазок(-) Посев (-)	Мазок(+) Посев (+)	Мазок(-) Посев (+)	Всего
1-я группа	2 (2,7%)	41 (55,4%)	31 (41,9%)	74
2-я группа	2 (3,1%)	35 (54,7%)	27 (42,2%)	64
3-я группа	1 (2,9%)	27 (79,5%)	6 (17,6%)	34
4-я группа	–	10 (25,6%)	29 (74,4%)	39

Двустороннее поражение легких на момент регистрации МЛУ-ТБ встречалось у 58 пациентов (78,4 %) в 1-й группе, во 2-й – у 43 (67,2 %), в 3-й – у 26 (76,5 %) и в 4-й – у 31 (79,5 %). В группе 1-й объем поражения, занимающий долю легкого, отмечался у 5 человек (6,7 %), одно легкое – у 11 (14,9 %). Во 2-й группе объем поражения, составляющий долю легкого, встречался у 7 (10,9 %) человек, легкое – у 14 (21,9 %). В 3-й группе – 2 (5,9%) и 6 (17,6 %) и в 4-й группе – 2 (5,2 %) и 6 (15,3 %) (табл. 25). Деструкция определялась у 55 пациентов (74,3 %) в 1-й группе, во 2-й группе – 56 (87,5 %), в 3-й группе – 34 (79,4 %), в 4-й группе – 38 (97,4 %).

Распределение пациентов
по объему поражения легких до начала лечения МЛУ-ТБ

Объем поражения	1 группа (n=74)		2 группа (n=64)		3 группа (n=34)		4 группа (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
доля	5	6,7	7	10,9	2	5,9	2	5,2
легкое	11	14,9	14	21,9	6	17,6	6	15,3
Оба легких	58	78,4	43	67,2	26	76,5	31	79,5

Во всех группах преобладают пациенты из категории «новый случай МЛУ-ТБ»: в 1-й – 44 (59,4 %), во 2-й – 38 (59,3 %), в 3-й – 23 (67,6 %), в 4-й – 26 (66,6 %) (табл.26).

Таблица 26

Распределения пациентов
по регистрационным группам МЛУ-туберкулеза

Группа	1 группа (n=74)		2 группа (n=64)		3 группа (n=34)		4 группа (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЛУ туберкулез у больных группы «новый случай»	44	59,4	38	59,3	23	67,6	26	66,6
МЛУ туберкулез у больных группы «рецидив»	27	36,5	20	31,3	9	26,5	12	30,7
МЛУ туберкулез у больных группы «прерванное лечение»	3	4,1	6	9,4	2	5,9	1	2,7

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

в дальнейшем их сравнивать.

Все пациенты получали лечение по МЛУ-туберкулез у согласно тесту лекарственной чувствительности. Регистрация результата «прерванное лечение МЛУ-ТБ» осуществлялась на ЦВКК. Все пациенты, которые «прервали лечение МЛУ ТБ», были разделены на 4 группы в зависимости от количества принятых противотуберкулезных препаратов. Анализ показал, что наибольшее количество пациентов прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв менее 100 доз (Ме = 53) – 74 больных (35,1 %) – 1-я группа; 2-я группа – от 100 до 200 доз (Ме = 147) – 64 больных (30,3 %); 3-я группа от 200 до 300 доз (Ме = 236) – 34 больных (16,1 %); 4 группа – пациенты, которые приняли больше 300 доз ПТП (Ме = 396) – 39 больных (18,5 %).

Было установлено, что количество пациентов с бактериовыделением, определяемым методами микроскопии мазка мокроты и посевом на момент прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ снижается в зависимости от количества принятых доз ПТП (табл. 27).

Таблица 27

Бактериологический статус больных на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ

	Мазок (+) Посев (+)	Мазок (-) Посев (+)
1-я группа (n=74)	18 (24,3%)	17 (22,9%)
2-я группа (n=64)	17 (26,5%)	7 (11,0%)
3-я группа (n=34)	3 (8,8%)	4 (11,8%)
4-я группа (n=43)	1 (2,5%)	–

Среди пациентов, которые приняли менее 100 доз ПТП на момент прерывания лечения, бактериовыделение сохранялось методами микроскопии мазка мокроты и посева у 24,3 %, методом посева с отрицательным мазком – у 23,0 %. В группе больных, принявших от 100 до 200 доз ПТП,

бактериовыделение определялось у 26,6 и 11,0 %, принявших от 200 до 300 доз ПТП – у 8,8 и 11,8 % соответственно методами микроскопии, посева и только методом посева. У больных, принявших более 300 доз ПТП, бактериовыделение определялось на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ у 2,5 % методами микроскопии мазка мокроты и посева.

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах, сформированных с учетом количества принятых доз ПТП, представлены в таблице 28.

Таблица 28

Результаты динамического наблюдения за пациентами,
которые прервали лечение МЛУ-ТБ

Результат лечения	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=64)	3-я группа (n=34)	4-я группа (n=39)
Клиническое излечение	19 (25,6%)	24 (37,5%)	23 (67,6%)	31 (79,5%)
Умер от туберкулеза	13 (17,6%)	7 (9,4%)	1 (2,9%)	–
Умер не от туберкулеза	10 (13,5%)	6 (9,4%)	4 (11,8%)	1 (2,6%)
Выбыли	3 (4,1%)	4 (6,3 %)	1 (2,9%)	3 (7,6%)
Повторно начали лечение МЛУ-ТБ	26 (35,1 %)	20 (32,7 %)	5 (14,8 %)	4 (10,3 %)
Отказ от лечения	3 (4,1 %)	3 (4,7%)	–	–

Следует отметить, что из 74 больных, которые приняли менее 100 доз ПТП, у 3 (4 %) был зарегистрирован туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий; из 64 больных, которые приняли от 100 до 200 доз, – у 1 (1,6 %); из 34 больных, которые приняли от 200 до 300 доз, – у 4

(11,8 %). Среди пациентов, которые приняли более 300 доз ПТП, не зарегистрированы больные с ШЛУ-ТБ.

Результат «клиническое излечение» был установлен у 97 (46 %) среди больных всех групп. Выявлено, что эффективность лечения увеличивается в зависимости от количества доз принятых препаратов. Определена статистически значимая разница результата «клиническое излечение» между 1-й и 3-й группой пациентов, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й ($p < 0,05$), (табл.29).

Таблица 29

Статистическая значимость сравнительной эффективности результатов лечения в четырех группах МЛУ-ТБ больных

Результат лечения	р Группа 1 / 2	р Группа 1 / 3	р Группа 1 / 4	р Группа 2 / 3	р Группа 2 / 4	р Группа 3 / 4
Клиническое излечение	0,134	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,250
Умер от туберкулеза	0,234	< 0,05	< 0,05	0,239	< 0,05	0,281

Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз. Установлена статистически достоверная разница результатов «умер от туберкулеза» между пациентами 1 и 3 группы, 1-й и 4-й, 2-й и 4-й ($p < 0,05$). Среднее время от момента прерывания лечения МЛУ-ТБ до смерти пациента от туберкулеза составило 17 месяцев.

Выявлена статистически значимая разница результатов «клиническое излечение» и «умер от туберкулеза» среди пациентов, которые приняли менее 200 доз противотуберкулезных препаратов и более 200 доз противотуберкулезных препаратов ($p < 0,05$).

На конец декабря 2014 года в АКПТД наблюдались 6 пациентов с активным туберкулезным процессом, которые прервали лечение МЛУ-ТБ с

2005 по 2009 год и отказались от повторного лечения. Из 1-й группы трое больных, которые являются бактериовыделителями, из 2-й группы - трое, из них двое с бактериовыделением и один без бактериовыделения. В 3-й и 4-й группе больных с активным туберкулезным процессом, прервавших лечение МЛУ-ТБ, не наблюдалось.

Среди 211 пациентов, прервавших курс химиотерапии МЛУ-ТБ, повторно начали лечение 55 больных (26,1%) в течение двухлетнего периода наблюдения: в первой группе – 35,1 %, во второй – 32,8 %, в третьей – 14,7 %, в четвертой – 10,2 %. Время возобновления лечения наблюдалось от 1 до 60 месяцев, и среднее время появления признаков прогрессирования МЛУ-ТБ составило 11 месяцев. У 5 больных лечение возобновлено в течение 2 месяцев после регистрации прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ.

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

Из 387 больных, у которых был зарегистрирован «эффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ», у 20 (5,2 %) в течение семилетнего периода наблюдения выявлен рецидив заболевания. Из 97 больных с клиническим излечением после прерванного лечения МЛУ-ТБ у 3 (3,1 %) больных был зарегистрирован рецидив МЛУ-ТБ через 2 и более года динамического наблюдения после регистрации клинического излечения. Вместе с тем среди всех больных, прервавших лечение, в течение двухлетнего периода наблюдения 52 (24,6 %) пациента начали повторный курс лечения МЛУ-ТБ в связи с возобновившимся бактериовыделением и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой.

Выявлена статистически значимая разница между пациентами с рецидивом МЛУ-ТБ, которые завершили курс лечения, и пациентами, которые прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв менее 300 доз ПТП ($p < 0,05$), и повторно

вернулись к лечению МЛУ-ТБ в период двухлетнего наблюдения. Не наблюдалось статистически значимой разницы среди пациентов с рецидивом МЛУ-ТБ, которые завершили курс лечения, и пациентами, которые прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняли более 300 доз ПТП, и повторно вернулись к лечению МЛУ-ТБ ранее двухлетнего периода наблюдения (RR = 0,5; 95 % CI = 0,18 – 1,40; точный критерий Фишера составил 0,167; $p = 0,189$) (табл. 30).

Таблица 30

Статистическая значимость частоты случаев повторной терапии среди прервавших лечение и рецидивов у больных эффективно завершивших курс лечения

Повторно начали лечение МЛУ-ТБ/рецидив МЛУ-ТБ	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
p	< 0,001	< 0,001	0,024	0,189

Количество пациентов с бактериовыделением на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ снижается в зависимости от количества доз принятых противотуберкулезных препаратов впервые (табл. 31).

Анализ регистрации пациентов, прервавших и повторно начавших лечение
МЛУ-ТБ

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Положительные микроскопия мазка мокроты и посев	20	20	4	4
Отрицательная микроскопия мазка мокроты и положительный посев	3	–	1	0
Рентгенологическая отрицательная динамика	3	–	–	0

Среди пациентов, которые приняли менее 100 доз ПТП на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ, бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева имело место у 76,9 %, методом посева с отрицательным мазком – у 11,5 %. В группе больных, получивших от 100 до 200 доз ПТП, у всех больных определялось бактериовыделение методами микроскопии и посева. В группе больных, получивших от 200 до 300 доз ПТП у 80 % методами микроскопии мазка мокроты и посева и у 20 % только методом посева. Среди пациентов, которые получили более 300 доз, у всех больных определялось бактериовыделение методами микроскопии мазка мокроты и посева.

ГЛАВА 6. Обсуждение результатов

6.1. Чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в Архангельской области

В Архангельской области начиная с 2001 года наблюдается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. Однако, наряду со снижением заболеваемости и смертности от туберкулеза, показатели лекарственной устойчивости МБТ, в том числе МЛУ, значительно превышают среднее значение по стране, что создает угрозу дальнейшему улучшению эпидемиологической ситуации и представляет чрезвычайную ситуацию для Архангельской области.

В Архангельской области на основе персонифицированного учета пациентов бактериологической лабораторией и организационно-методическим кабинетом ГБУЗ АО «АКПТД» организован мониторинг распространения лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. С февраля 2006 года ШЛУ-ТБ был зарегистрирован у 128 больных в гражданском секторе Архангельской области. Наибольшее количество пациентов с ШЛУ-ТБ было зарегистрировано в 2007г. – у 29 больных, в 2008 г. – у 23. Тенденции к снижению заболеваемости ШЛУ-ТБ не отмечается: ежегодно регистрировалось от 7 до 16 случаев. За весь период наблюдения преобладают пациенты с поражением легких – 125 больных (97,7 %). Лабораторными методами подтвержден диагноз туберкулеза с ШЛУ-МБТ у 122 больных (95,3 %). У шести пациентов (4,7 %) туберкулез с ШЛУ-МБТ был диагностирован на основании тесного семейного контакта с больными с ШЛУ-ТБ. Из них у двух (1,6 %) больных диагностирован внелегочной туберкулез с ШЛУ-МБТ: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у одного ребенка в 2007 году и одного взрослого – туберкулезный спондилит в 2014 году. Среди пациентов с внелегочной формой

туберкулеза с ШЛУ-МБТ лабораторно подтвержден диагноз у 1 ребенка с туберкулезом почек.

У всех пациентов, у которых была выделена МБТ, определена чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам. У наибольшего количества больных была выявлена лекарственная устойчивость к HRECmKmOfx – 42 пациента (34,4 %), что вызывало трудности в подборе схемы лечения пациентам с ШЛУ-ТБ.

Анализ показал, что в гражданском секторе Архангельской области туберкулез с ШЛУ-МБТ у большей части пациентов формируется на фоне неэффективного лечения МЛУ-ТБ – 49 больных (38,3 %) и в результате прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ – 33 (25,8 %). У 21 (16,4 %) больного с ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «новый случай МЛУ туберкулеза», у 2 (1,5 %) – из категории «рецидив МЛУ-туберкулеза». За весь период наблюдения было зарегистрировано 18 (14 %) новых случаев туберкулеза с ШЛУ-МБТ, из них у 6 пациентов диагноз был поставлен на основании контакта с больным ШЛУ-ТБ. У 4 (3,1 %) пациентов ШЛУ-ТБ был зарегистрирован из категории «рецидив туберкулеза». Таким образом, у 22 больных имело место первичное инфицирование ШЛУ-МБТ.

С 2006 года количество зарегистрированных больных с туберкулезом с МЛУ-МБТ уменьшилось в 2 раза. Однако количество зарегистрированных больных с туберкулезом с ШЛУ-МБТ не уменьшилось (χ^2 for trend = 4,391, $p = 0,037$).

Ежегодная регистрация ШЛУ-ТБ среди случаев первого эпизода лечения. МЛУ-ТБ составляла от 0,7 % до 4,1 %, среди общего количества больных МЛУ-ТБ доля ШЛУ-ТБ достигала с 5,6 % до 11,2 %. По состоянию на декабрь 2014 год на учете в ГБУЗ АО «АКПТД» состояли 28 (21,8 %) пациентов с активным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью из 128 больных, зарегистрированных с февраля 2006 года по декабрь 2014 года. Количество

пациентов, которые являлись инфекционно опасными, сократилось незначительно с 24 до 19 человек к 2014 году.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного союза борьбы с туберкулезом, все вместе: смерть, неудача и прерванное лечение – не должны составлять более 15 % всех исходов заболевания.

Проведенный нами анализ эффективности лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий показал, что эффективность лечения пациентов очень низкая. За весь период наблюдения 71 (55,4 %) больной умер от туберкулеза с ШЛУ-МБТ, успешно лечение завершили 24 (18,7 %), 5 (3,9 %) больных выбыли за пределы Архангельской области, 2 (1,6 %) умерли не от туберкулеза, из пенитенциарной системы прибыли 3 пациента (2,3 %), 12 (9,3 %) пациентов продолжают лечение ШЛУ-ТБ и 14 (10,9 %) больных находятся на динамическом наблюдении в ГБУЗ АО «АКПТД». Большое влияние на низкий уровень эффективного лечения оказали высокий уровень прерванного лечения МЛУ-ТБ и неэффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ. Для оценки причины неэффективного лечения больных МЛУ-ТБ необходимо провести дополнительное исследование.

6.2. Результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий

В нашем исследовании использование двух препаратов 3-го ряда – амоксиклава и кларитромицина – с продолжением лечения стандартной схемой химиотерапии препаратами 2-го ряда больных с ШЛУ-ТБ позволило достигнуть эффективного курса химиотерапии у 18 пациентов (25,4 %). При сравнении результатов лечения пациентов обеих групп выявлено, что эффективность лечения (эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологически и/или клинико-рентгенологически) пациентов 1-й группы в 6,1 раза выше, чем эффективность лечения пациентов 2-й группы (25,4 против

4,2 %) (RR = 6,08, 95 % CI = 1,48–25,03; $\chi^2_{(1)} = 9,19$, $p = 0,002$). При этом выявлена статистическая взаимосвязь между благоприятным исходом и когортами пациентов. В доантибактериальный период на санаторном лечении самопроизвольное излечение наблюдалось у 17 % больных. Эффективность лечения пациентов 2-й группы ниже из-за высокой доли лиц, умерших от туберкулеза. Во 2-й группе этот показатель составляет 33 случая (68,8 %) по сравнению с 36 (50,7 %) в 1-й группе (RR = 0,74, 95 % CI = 0,55–0,99; $\chi^2_{(1)} = 3,83$, $p = 0,051$). При этом статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и когортой пациентов выявить не удалось. Таким образом, эффективность лечения пациентов 1-й группы, которые принимали два препарата 3-го ряда – амоксиклав и кларитромицин – с продолжением лечения стандартной схемой химиотерапии препаратами 2-го ряда, равна 25,4 %. А целевой показатель успешного лечения равен 75 %. Больше половины больных в 1-й и во 2-й группе умерли от туберкулеза.

Статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) и когортами пациентов выявить не удалось: в когорте «новый случай МЛУ-ТБ» $p = 0,49$, в когорте «прерванное лечение МЛУ-ТБ» $p = 0,78$, в когорте «неэффективный курс ХТ МЛУ-ТБ» $p = 0,21$. А также не выявлена статистически значимая разница между благоприятным исходом (эффективный курс химиотерапии) и группами больных из категории «неэффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ».

Национальной концепцией по химиотерапии туберкулеза в РФ больным ШЛУ-ТБ рекомендовано назначение схемы лечения с использованием препаратов 2-го ряда с включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда: линезолида, имипенем/циластатина, кларитромицина и амоксиклава. Однако в период исследования в ГБУЗ АО «АКПТД» не было возможности приобрести данные противотуберкулезные препараты, что и объясняет низкие показатели эффективности лечения пациентов с ШЛУ-ТБ.

6.3. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, прервавших курс химиотерапии, риск возникновения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

Проведенное исследование показало, что эффективность лечения (результат «клиническое излечение») пациентов увеличивается в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов, а количество летальных исходов от туберкулеза снижается.

Целевой показатель успешного лечения МЛУ-ТБ равен 75 %. Наше исследование показало, что пациенты, которые получали лечение МЛУ-ТБ более 300 доз ПТП, в 65,1 % переведены в III –ю группу диспансерного учета на фоне регулярного бактериологического и рентгенологического обследования.

Выявлена статистически значимая разница по результатам лечения «клиническое излечение» между пациентами, которые приняли менее 100 доз ПТП и более 300 доз ($p < 0,05$), от 100 до 200 доз ПТП и более 300 доз ($p < 0,05$).

Количество пациентов с бактериовыделением, определяемым методами микроскопии мазка мокроты и посева на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ, снижается в зависимости от увеличения количества доз принятых ПТП. Процент больных с бактериовыделением методом микроскопии мазка мокроты и посева в 18 раз выше в первой группе, в 17 – во второй, в 3 раза выше в третьей по сравнению с четвертой группой сравнения. Процент бактериовыделителей, определенный методом посева с отрицательным мазком, выше на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ в 17 раз в первой группе, в 7 раз во второй, в 4 раза в третьей по сравнению с четвертой группой сравнения.

Количество больных, возвращающихся на повторное лечение МЛУ-ТБ, находится в прямой зависимости от количества принятых доз ПТП.

Сравнительный анализ результатов лечения больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких в Архангельской области был проведен в 2010 году. Данное исследование показало, что риск возникновения рецидива туберкулеза у больных с лекарственной чувствительностью МБТ, эффективно завершивших курс химиотерапии, составляет 5,8 % [1]. В нашем исследовании среди больных с МЛУ-ТБ эффективно завершивших курс химиотерапии, рецидив МЛУ-ТБ составил 5,2 % в течение 3 – 7 лет наблюдения. Следовательно, значимой разницы в частоте рецидивов туберкулеза среди больных с эффективным курсом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области не наблюдается.

Процент повторного лечения среди больных МЛУ-ТБ, которые прервали курс химиотерапии, приняв более 300 доз ПТП, составил 10,2 %. Таким образом, количество больных, возвращающихся на лечение, которые прерывают курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв более 300, но менее 720 доз ПТП, в два раза выше, чем среди пациентов, успешно завершивших лечение. Тем не менее, не наблюдается статистически значимой разницы в благоприятном исходе лечения между пациентами, которые возвращаются на лечение МЛУ-ТБ после прерывания курса химиотерапии, приняв более 300, но менее 720 доз ПТП, и больных с рецидивами, успешно завершивших курс лечения ($p > 0,05$). При этом средний период времени, в течение которого пациенты, прервавшие химиотерапию, повторно возвращаются к лечению практически одинаковый с периодом времени, в течение которого регистрируется рецидив МЛУ-ТБ у больных, эффективно завершивших лечение – 11 и 18 месяцев соответственно.

Для решения вопроса о необходимости сокращения курса химиотерапии МЛУ-ТБ до 10–12 месяцев необходимы дополнительные исследования.

Выводы

1. В Архангельской области сложилась чрезвычайная ситуация по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, которая среди больных туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий увеличилась с 0,2 % в 2006 году до 11,2 % в 2014 году (χ^2 for trend = 44,603, $p < 0,001$).
2. Зарегистрирован высокий процент смертности от ШЛУ-ТБ (55,4 %) и низкий процент успешного лечения данной категории больных (18,7 %).
3. Формирование ШЛУ-ТБ у значительного количества больных происходит в результате амплификации лекарственной устойчивости МБТ в период неэффективного или прерванного курса химиотерапии МЛУ-ТБ.
4. Сравнительный анализ лечения двух групп ШЛУ-ТБ больных показал, что с добавлением препаратов 3-го ряда – амоксиклава и кларитромицина – к 4-му режиму химиотерапии статистически значимо повысило эффективность лечения до 25,4 % ($p = 0,002$). Тем не менее, статистической взаимосвязи между неблагоприятным исходом (смерть от туберкулеза) в обеих группах больных выявить не удалось ($p = 0,051$).
5. Анализ отдаленных результатов лечения МЛУ-ТБ больных, прервавших лечение, позволил определить, что клиническое излечение достигает 79,5 % и не наступает летальный исход у больных, получивших более 300 доз препаратов 4-го режима химиотерапии.
6. Рецидив туберкулеза у больных МЛУ-ТБ, завершивших курс лечения, возникает в 5,2 % случаев в течение двухлетнего периода наблюдения. Среди МЛУ-ТБ больных, которые прервали лечение, приняв 300 и более доз противотуберкулезных лекарств, рецидив туберкулеза зарегистрирован в 10,2 % случаев.

Практические рекомендации

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

2. Для улучшения результатов лечения больных ШЛУ-ТБ необходимо использовать 4-5 препаратов 3-го ряда с разработкой новых режимов химиотерапии, так как и использование двух препаратов третьего не улучшает результаты лечения.

3. Всем больным МЛУ-ТБ необходимо проводить тест лекарственной чувствительности к препаратам 2-го ряда для коррекции схемы лечения при диагностике пре-ШЛУ с целью предупреждения неэффективного курса лечения.

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

5. Результаты наблюдения случаев прерванного лечения больных с МЛУ-ТБ позволяют рекомендовать сокращение режима химиотерапии данной категории больных до 12 месяцев лечения.

6. Дальнейшим вектором научного развития в данном направлении является установление мониторинга ШЛУ-ТБ во всех регионах страны и разработка режимов химиотерапии для данной категории больных с целью предупреждения распространения смертельно опасных штаммов МБТ.

Список литературы

1. Андреева О. А. Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение / О. А. Андреева, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Экология человека. – 2010. – № 8. – С. 56–60.
2. Балабанова Я. М. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России / Я. М. Балабанова, М. Радди, К. Грэм // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 25–31.
3. Балабанова Я. М. Использование автоматизированной системы Bactec MGIT 960 в диагностике лекарственной устойчивости к резервным противотуберкулезным препаратам в г. Самаре / Я. М. Балабанова, И. М. Федорин, Н. А. Маломанова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 10. – С. 63–70.
4. Баранов А. А. Распространение первичной лекарственной устойчивости при туберкулезе в четырех административных территориях Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / А. А. Баранов, А. О. Марьяндышев, Н. И. Низовцева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 9–12.
5. Бастиан И. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / И. Бастиан, Ф. Порталс. – М. : Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
6. Батыршина Я. Р. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS* с фторхинолоном в Новосибирской области / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–33.

7. Биологическая безопасность. Термины и определения. Под ред. акад. РАМН Онищенко Г. Г. и члена-корр. РАМН Кутырева В. В. -Саратов: ОАО «Приволжское книжное издательство», 2006. -112 с.
8. Богородская Е. М. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу / Е. М. Богородская, С. А. Стерликов, С. А. Попов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 8–14.
9. Борисов С. Е. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M.tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций / С. Е. Борисов, Г. Б. Соколова // Consilium Medium. – 2001. – № 12. – С. 1–19.
10. Будрицкий А. М. Оценка эффективности применения препарата «циклоферон» в таблетках у пациентов туберкулезом легких / А. М. Будрицкий, Н. С. Правада // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : материалы I Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 178–179.
11. Васильева И. А. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе / И. А. Васильева, Л. И. Арчакова, А. О. Марьяндышев [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.skkttd.com>
12. Васильева И. А. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, В. Н. Зимица // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31–38.
13. Васильева И. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева, А. Э. Эргешов. – М.-Тверь : Триада, 2014. – 56 с.

14. Вишневский Б. И. Основные направления работы лаборатории микробиологии туберкулеза / Б. И. Вишневский // Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики. – СПб., 2003. – С. 34–38.
15. ВОЗ, вспышка болезни легионеров в Португалии [Электронный ресурс]. – Режим доступа :<http://www.euro.who.int/ru/health-topics>
16. ВОЗ, доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа :<http://www.who.int/tb/publications/global>
17. ВОЗ. 2010. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.who.int/tb/publications/2010/mdr_report/ru.
18. ВОЗ. 2015. ШЛУ-ТБ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.who.int/tb/challenges/mdr.
19. ВОЗ. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулёз». Справочник для национальных программ борьбы с туберкулёзом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int>
20. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://whqlibdoc.who.int>
21. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно устойчивого туберкулеза. – 2013. – С. 23–29.
22. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – Женева, 2007. – 52 с.
23. Выполнимость и экономическая эффективность лечения МЛУ ТБ по программе DOTS-Plus в Российской Федерации // Проект ВОЗ « Экономическая эффективность борьбы с туберкулезом в Российской Федерации». – Женева, 2005. – 54 с. (Информационный бюллетень № 3).
24. Галкин В. Б. Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Северо-Западном Федеральном округе / В. Б. Галкин, М. В. Шульгина // Актуальные проблемы и перспективы развития

противотуберкулезной службы: материалы I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». СПб., 2012. – С. 303–305.

25. Гельманова И. В. Препятствия успешному лечению туберкулеза в Томске, РФ: отсутствие приверженности, прерывание лечения и развитие полирезистентных форм [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pih.ru/docs/Problems>.

26. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года / Исполнительный комитет Всемирной организации здравоохранения. ВОЗ. – Женева, 2013. – 5 с.

27. Демидик С. Н. Влияние комбинированной терапии с использованием циклоферона на показатели иммунитета больных распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы: материалы I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». СПб., 2012. – С. 148–149.

28. Дорожкова И. Р. Компоненты мониторинга лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза для оценки эффективности национальной программы противотуберкулезной помощи населению / И. Р. Дорожкова, С. А. Попов, И. М. Медведева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. – № 2. – С. 18–20.

29. Дорожкова И. Р. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России 1979-1998 гг. / И. Р. Дорожкова, С. А. Попов, И. М. Медведева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2000. – № 5. – С. 19–22.47

30. Елисеев П. И. Результаты применения GENOTYPEMTBDRPLUS и VastecMGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза / П. И. Елисеев, Е. И. Никишова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 31–34.

31. Елисеев П. И. Результаты применения GENOTYPEMTBDRSL для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к этамбутолу, офлоксацину, канамицину и каприомицину в Архангельской области / П. И. Елисеев, И. В. Тарасова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 32–35.
32. Жанг Ю. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1 – С. 1320–1330.
33. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2013. – № 208 [Электронный ресурс]. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>
34. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – № 104 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int>.
35. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – № 267 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int>
36. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – № 285 [Электронный ресурс]. – <http://www.who.int/mediacentre>
37. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2015. – № 103 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre>
38. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2015. – № 401 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre>
39. История развития учения о туберкулезе [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ftiza.su/istoriya-razvitiya-ucheniya-o-tuberkuleze>.
40. Каминеро Ж. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: эпидемиология, факторы риска и выявление случаев / Ж. А. Каминеро // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». – 2011.– Т. 2, № 1. – С. 33–44.
41. Кибрики Б. С. Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц

- серебра / Б. С. Кибрик, А. В. Павлов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 37–42.
42. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2013. – № 19. – С. 973.
43. Лекции по фтизиопульмонологии / В. Ю. Мишин [и др.]. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 61с.
44. Лондон Л. Содержание больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях закрытого типа: в поисках равновесия между защитой системы здравоохранения, прав личности и общественного здоровья / Л. Лондон // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». – 2011. – № 2-1. – С. 59–72.
45. Макаров В. К. Лихорадка Эбола: знать в лицо / В. К Макаров // Тверской медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 56–63.
46. Марьяндышев А. О. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий и ее влияние на эффективность лечения больных туберкулезом в пенитенциарных учреждениях Архангельской области / А. О. Марьяндышев, Н. И. Низовцева // Туберкулез и болезни легких. – 2005. – № 5. – С. 19–2
47. Мониторинг выявления и лечение впервые выявленных больных туберкулёзом легких / В. В. Ерохин [и др.] // Вестн. РАМН. – 2010. – № 2. – С. 17–25.
48. Москвитина Э.А. Перспективы дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора за холерой на территории Российской Федерации /Э.А. Москвитина, С.В. Титова, О.Л. Адаменко и др. // материалы совещания специалистов Роспотребнадзора по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за холерой.- 2014.- №1 –С14-18.

49. Москвитина Э.А. Холера в начале XXI века, прогноз на глобальном уровне/Э.А. Москвитина, А.Б. Мазрухо, О.Л. Адаменко, В.Д. Кругликов //Пробл. особо опас.инф.– 2012. – Вып. 1. – С. 11- 16
50. Нечаев О. Б. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году / О. Б Нечаев // Источник. – 2013. – № 3 – С. 5.
51. Никишова Е. И. Внедрение мероприятий, направленных на уменьшение распространенности лекарственного устойчивого туберкулеза в Архангельской области : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. И. Никишова. – СПб., 2014. – 48 с.
52. Никишова Е. И. Мониторинг туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области / Е. И. Никишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 3–7.
53. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21 марта 2003 г. № 109 // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 12. – С. 43–45.
54. Онищенко Г. Г. Роль государственной санитарно-эпидемиологической службы России в защите здоровья / Г. Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 12. – С. 3–7.
55. Отс О. Н. Хирургическое лечение туберкулёза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / О. Н. Отс, Т. В. Агкацев, М. И. Перельман // Проблемы туберкулёза. – 2013. – № 2. – С. 3–10.
56. Пасечников А. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. Пасечников, М. Л. Рич. – Бостон : Partners In Health, 2003. – 174 с.
57. Перельман М. И. О концепции Национальной российской программы борьбы с туберкулезом / М. И. Перельман // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 51–55.

58. Перельман М. И. Фтизиатрия / М. И. Перельман, И. В. Богадельникова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 445 с.
59. Плетнев А. А. Роль хирургической тактики при лекарственно устойчивом туберкулезе легких / А. А. Плетнев, М. М. Быков // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : материалы I Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 228–229.
60. Попов С. А. Достоверность эпидемиологических показателей лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [Электронный ресурс] / С. А. Попов, Т. П. Сабгайда // Социальные аспекты здоровья населения : информ.-аналит. вестн. – 2008. – № 2. – Режим доступа : <http://vestnik.mednet.ru>.
61. Применение линезолида в комплексном лечении больных туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 17.
62. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в гражданском секторе Архангельской области / А. И. Гайда [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы: I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». СПб., 2012. – С. 196–197.
63. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению «зеленый свет» Всемирной организации здравоохранения 2005 г. в Архангельской области / Н. А. Власова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 44–49.
64. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008-2010 гг.(статистические материалы) / ФГУ «Центр. НИИ организации и информатизации здравоохранения Федер.агенства по здравоохранению и социальному развитию». – М. : [б.и], 2011. – 54с.

65. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней / под ред. В.И. Покровского. – М. : Медицина, 1993. – Т. 1. – 373 с.
66. Савельева И.В. Серологическая диагностика современной холеры с применением липосомального энтеротоксического диагностикума в реакции связывания комплемента /И.В. Савельева, В.Е. Безсмертный, В.Н. Савельев и др. // Инфекция и иммунитет.– 2013. – № 3. – С.286-287.
67. Самойлова А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии / А. Г. Самойлова, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2005. – № 7. – С. 3–8.
68. Самойлова А. Г. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–29
69. Севастьянова Э. В. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Республике Марий Эл / Э. В. Севастьянова, Л. В. Петрова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С. 13–26.
70. Скрягина Е. М. Результаты когортного анализа лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью/ Е. М. Скрягина, О. М. Залуцкая // Мед. панорама. – 2010. – № 9. – С. 31–34.
71. Туберкулез в Российской Федерации. 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2012. – 246 с.
72. Туберкулёз в Российской Федерации. 2011 год. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулёзу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
73. Туберкулез и стрептомицин [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://medpain.net/medicinskie-stati/tuberkulez-i-streptomycin>

74. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью излечим: опыт Томской области России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://geum.ru/next/refrt-31464.html>.
75. Тяжелый острый респираторный синдром [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://ru.wikipedia.org/wiki>
76. Фтизиатрия : национальное руководство: [учеб. пособие с прил. на компакт-диске для системы послевуз. проф. образования врачей] / гл. ред. М. И. Перельман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 506 с.
77. Холера [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.listindiario.com>
78. Холера [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.paho.org/hq/index.php?option>
79. Холера и патогенные для человека вибрионы [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.promedmail.com>
80. Цветков В.В. Молекулярногенетические факторы патогенности вируса гриппа А(Р1Т1)РМ / В.В Цветков, Э.Г Деева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 4. – С. 4–11.
81. Шилова М. В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М. В. Шилова // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.
82. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2014. – № 4. – С. 50.
83. Шилова М. В. Эффективность лечения больных туберкулёзом на современном этапе / М. В. Шилова, Т. С. Хрулева // Проблемы туберкулёза. – 2005. – № 3. – С. 3–11.
84. Эпидемическая ситуация и особенности эндемии туберкулеза в Москве / В. И. Литвинов [и др.] // Туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 10.

85. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–25.
86. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь / Е. М. Скрягина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 12. – С. 9–12.
87. Abbate E. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine / E. Abbate, M. Vescovo, M. Natiello // J. of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published. – 2011. – N 12. – P. 1–5
88. Alvarez-Freites E. J. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against Mycobacterium tuberculosis / E. J. Alvarez-Freites, J. L. Carter, M. H. Cynamon // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 1022–1025.
89. Burden setting // Intern. J. of Micobacteriology. – 2013. – Vol. 2, Is.2. – P. 103–108.
90. Caminero J. A. Extensively drug-resistant tuberculosis: is its definition correct? (Correspondence) / J. A. Caminero // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1413–1415.
91. Cegielski P. Challenges and controversies in defining totally drug-resistant tuberculosis. Cegielski P, Nunn P, Kurbatova EV, Weyer K / P. Cegielski // Emerg Infect Dis. – 2012. – N 18, (11). – e2.
92. Chan E. D. Current medical treatment for tuberculosis / E. D. Chan, M. D. Iseman // BMJ. – 2002. – N 525. – P. 1282–1286.
93. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: A retrospective cohort study / V. Leimane [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 318–326.
94. Community-based-short-course treatment of pulmonary tuberculosis in a developing nation. Initial report of an eight-month, largely intermittent regimen in a

population with a high prevalence of drug resistance / F. Manalo [et. al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142. – P. 1301–1305.

95. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / C. D. Mitnick [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 359. – P. 563.

96. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / C.D. Mitnick [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 356. – P. 578.

97. Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011-2015 / Z. Jakab [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* – 2015. – Mar 6. pii . – P. 1472–9792.

98. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues / B. P. Varelzdis [et al.] // *World Health Organization recommendations. Tubercle Lung Dis.* – 1994. – Vol. 75. – P. 1–7.

99. Emergence of Extensive Drug Resistance during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis / H.S. Cox [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. –Vol. 359, N 27. – P. 2398.13

100. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second-Line Drugs / A. Wright [et al.]. – Worldwide, 2000—2004. Stop TB Dept, WHO [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.cababstractsplus.org>.

101. Epidemiological analyses of tuberculosis in Archangelsk, Russia and implementation of a rapid assay for detection of resistance in this high burden setting / P. Eliseev [et al.] // *Intern. J. of Micobacteriology.* – 2013. – Vol. 2, Is.2. – P. 103

102. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematicreview by TBNET / G. Sotgiu [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, N 4. – P. 871–881.

103. Espinal M. A. Treatment outcome of multidrug resistant (MDR) tuberculosis (TB) cases under programme conditions / M. A. Espinal, S. J. Kim, Y. P. Hong // *Jnt. J. Tuberc. – Lung. Dis.* – 1998. – N 2 (Suppl.2). – P. 371.

104. Extensively drug-resistant, tuberculosis in South Korea: risk factorsand treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital / C. Jeon [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, N 1. – P. 42–49.

105. Global tuberculosis control – surveillance, planning and financing: Russian Federation. – Geneva : WHO, 2005. – 4p.
106. Global Tuberculosis Control. – Geneva : WHO, 2010. – 218 p.
107. Global tuberculosis control: surveillance, planning financing. WHO report 2004. – Geneva, World Health Organization, 2005. – 349 p.
108. Global tuberculosis report. – Geneva : WHO, 2014. – 13 p.
109. Guidelines for establishing dots-plus pilot projects for the management of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) // WHO. – 2000. – N 6 – P. 95
110. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis / M. Rich [et al.]. – Geneva: WHO, 2010. – 174 p.
111. Hennekens C. H. Epidemiology in medicine (eds. M. Mayrent S.L.) / C. H. Hennekens, J. E. Buring. – Little : Brown and Company Boston/Toronto, 1987. – 383 p.
112. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and ciprofloxacin against Mycobacterium tuberculosis / B. Ji [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1998. – Vol. 42, N 8. – P. 2066–2069.
113. Jakubowiak W. Reducing default rates in Russia requires support for providers and patients / W. Jakubowiak [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, (Suppl. 1). – P. 24.
114. Multidrug-Resistant Tuberculosis / H.S. Cox [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, N 27. – P. 2398-13
115. Ohkado A. Tuberculosis drug resistance and treatment outcomes under DOTS setting in large cities in the Philippines / A. Ohkado, L. Aguiman, S. Adlawa // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 283–289.
116. Ostrovskiy N.N. Bryushnoy tif i paratify A, B, TS. // N.D. Yushhuk, Yu.Ya. Vengerov. Lekciyepoinfektsionnyhboleznyam. M.: Medicina, 2007. S. 217-230
117. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions // Indian. J. Tuberc. – 2010. – Vol. 57, N 4. – P. 180–191.

118. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia / V. V. Punga [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2009. – N 13. – P. 1309–1312.
119. Rieder H. L. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control* / H. L. Rieder. – First edition. – Paris : IUATLD, 1999. – 162 p.
120. Santha T. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000 / T. Santha, R. Garg, T. R. Frieden // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6(9). – P. 780–788.
121. Treatment and management of MDR-TB in Latvia / V. Leimane // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2013. – Vol. 85, N 5. – P. 325–420.
122. Tuberculosis in Russia / N. Banatvala [et al.]. – *Lancet.* – 1999. – N 354. – P. 1036.
123. Tuberculosis (TB) [Electronic resource]. – Mode of access: www.who.int/topics/tuberculosis.
124. World health organization. *Global tuberculosis control.* – Geneva : WHO, 2011. – 258 p.