

На правах рукописи

Догорова Оксана Егоровна

**ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ
ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С
МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
ВОЗБУДИТЕЛЯ**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (г. Якутск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Винокурова Мария Константиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Зоркальцева Елена Юльевна

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, заведующий кафедрой туберкулеза)

кандидат медицинских наук

Нарышкина Светлана Леонидовна

(Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, старший научный сотрудник)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/407>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В Республике Саха (Якутия) удельный вес туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) у впервые выявленных больных с бактериовыделением сохраняется на высоком уровне: в 2012 г. определен в 24,0 % случаев, в 2013 г. – в 32,4 %, в 2014 г. – в 30,4 % [Винокурова М. К., Бурнашева А. У., 2015], в Российской Федерации (РФ) в 2013 г. – в 21,1 %, в 2014 г. – в 24,5 % [Васильева И. А., 2015]. В Республике Саха (Якутия) региональный спектр МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) в 58,4 % сочетается с устойчивостью к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП), множественная лекарственная устойчивость МБТ в 92,4 % случаев характеризуется низким уровнем устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл), а частота с высоким уровнем устойчивости к изониазиду (10 мкг/мл) встречается в 7,6 % случаев [Винокурова М. К. и соавт., 2012].

Ряд исследователей [Герасименко Н. И., Анисимов И. В. и соавт., 1973; Хоменко А. Г., 1996] отмечают, что у сильных инактиваторов изониазида наблюдался меньший терапевтический эффект, а у слабых инактиваторов – больший. Ранее в исследованиях, проведенных Якутским научно-исследовательским институтом туберкулеза Министерства здравоохранения РФ, было установлено, что коренные жители Якутии в большинстве случаев слабо инактивируют изониазид при различных методах введения, что способствует созданию в крови высокой бактериостатической концентрации препарата [Гаврильев С. С. и соавт., 2003].

Степень разработанности темы диссертации. В настоящее время нет единого мнения о полном исключении изониазида из режимов химиотерапии для лечения больных с МЛУ ТБ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует применять изониазид в высоких дозах – 16-20 мг/кг в день при лечении МЛУ ТБ [ВОЗ, 2011]. Имеются работы об эффективности применения изониазида у больных туберкулезом легких с наличием МЛУ МБТ в комбинированных препаратах [Мохирева Л. В., 2013], при электрофорезе с изониазидом [Петренко Т. И., Рейхруд Т. А., 2011]. В 1993–1995 гг. Куничан А. Д. на модели культуры ткани легкого мыши, инфицированной устойчивыми МБТ, доказал выраженное преодоление лекарственной устойчивости к изониазиду при сочетании последнего с протионамидом и этамбутолом [Соколова Г. Б., 2009]. В работах Герасименко Н. И., Анисимова И. В. и соавт. (1973) сообщается об эффективности внутривенной химиотерапии больных с первичной лекарственной устойчивостью к изониазиду в 1 мкг/мл и 5 мкг/мл. Имеются единичные работы

[Соколова Г. Б., 2003, 2009], где при назначении режима химиотерапии рекомендуется учитывать степень устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам.

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение клинической эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ с низким уровнем устойчивости к изониазиду при включении изониазида в режим химиотерапии с учетом изменений путей его введения.

Цель работы. Повышение эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при низком уровне резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл.

Задачи исследования

1. Установить медико-социальную характеристику больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в современных социально-эпидемиологических условиях Республики Саха (Якутия).

2. Изучить молекулярно-генетическую и бактериологическую характеристики микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

3. Определить частоту встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера.

4. Разработать показания к индивидуализированному включению изониазида в химиотерапию больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза на основе данных резистентности микобактерий туберкулеза к изониазиду и его инаktivации у жителей Крайнего Севера.

5. Оценить эффективность индивидуализированной химиотерапии больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при различных путях введения изониазида.

Научная новизна. Установлено, что в условиях Крайнего Севера при молекулярно-генетических методах исследования у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в популяции преобладает генотип семейства Beijing (74,6 %) и

резистентность к изониазиду в основном обусловлена мутацией в гене *katG* (86,2 %), в 10,3 % случаев в сочетании *katG* и *inhA* и в 3,5 % случаев – только в гене *inhA*.

Впервые изучен анализ динамики концентрации изониазида в сыворотке крови в зависимости от путей введения с учетом типов инактивации препарата у больных туберкулезом, при этом у коренных жителей Севера преимущественно определяется слабый тип инактиватора и наиболее оптимальным признан лимфотропный.

Впервые определены показания для индивидуализированного введения изониазида в режим химиотерапии больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с учетом резистентности возбудителя туберкулеза и типом инактиватора изониазида среди коренного и пришлого населения в условиях региона Крайнего Севера.

Впервые обоснована эффективность разработанной методики введения изониазида региональным лимфотропным путем в сочетании с фотофорезом в химиотерапию туберкулеза легких с МЛУ МБТ, при котором повышаются показатели по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза и по закрытию полостей распада в 1,6 раза.

Теоретическая и практическая значимость. В результате проведенного исследования определены особенности медико-социальной характеристики, клинико-рентгенологического течения, молекулярно-генетической и бактериологической характеристики впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ в регионе Крайнего Севера. Обоснованы показания к разработанной методике индивидуализированного включения изониазида в стандартный режим химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ путем регионального лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом при низком уровне устойчивости к изониазиду и с учетом его инактивации в организме больного.

Методология и методы диссертационного исследования. Для решения поставленных задач выполнено клиническое сравнительное проспективное исследование по типу «случай-контроль» результатов лечения больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, представленных в четырех группах наблюдения, в которых пациентам 1-й группы был дополнительно назначен изониазид в IV режиме химиотерапии путем регионального лимфотропного введения, пациентам 2-й группы – внутривенного капельного введения, 3-й группы – внутримышечного введения и пациентам 4-й

контрольной группы, получившим стандартный IV режим химиотерапии, без назначения изониазида. В результате исследования обоснованы и разработаны показания к индивидуализированной химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ с дополнительным включением в стандартный режим химиотерапии изониазида при низком уровне устойчивости к изониазиду и с учетом его инактивации в организме больного.

Положения, выносимые на защиту

1. В современных социально-эпидемиологических условиях региона Крайнего Севера при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких с МЛУ МБТ преимущественно отмечается отсутствие постоянной работы у лиц трудоспособного возраста, контакт с больным туберкулезом с МЛУ МБТ, наличие вредных привычек, нарушение сроков ФЛГ-обследования, распространенные деструктивные поражения легочной ткани с обильным бактериовыделением, осложнения в виде неспецифических эндобронхитов.

2. В условиях региона Крайнего Севера возбудитель МЛУ туберкулеза легких имеет характерные особенности: низкий уровень устойчивости к изониазиду 1 мкг/мл; в большинстве случаев определяется генетическое семейство типа Beijing (74,6 %); мутации в генах, обуславливающие резистентность к изониазиду, в преобладающем большинстве определены в гене *katG* 315-го кодона (86,2 %).

3. По ацетилированию изониазида коренные жители Севера относятся к медленным инактиваторам, что позволяет удерживать терапевтическую концентрацию изониазида в организме более продолжительное время.

4. Для индивидуализированного применения изониазида в лечении больных инфильтративным туберкулезом с МЛУ показаниями являются низкий уровень лекарственной устойчивости к препарату (1 мкг/мл) и слабый (свыше 16 %) и средний (от 11 до 15 %) типы инактивации изониазида, при этом наиболее предпочтительным путем является метод регионального лимфотропного введения.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 152 впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Оценка эффективности индивидуализированной химиотерапии подтверждена статистическим анализом. Критический уровень статистической значимости различий (*p*) принимали равным

5 %. В группах сравнения количественные переменные проверялись с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых переменных и с небольшими размерами групп меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного распределения (Q1; Q3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, по качественным признакам – критерий χ^2 Пирсона. Определялся относительный риск неэффективности лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ). Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22.

Апробация работы. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня образования Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г. Д. Дугаровой (Улан-Удэ, 2011), на межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока» (Якутск, 2013), на 23-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), на юбилейной научно-практической конференции «Эффективное решение проблемы туберкулеза: от научной идеи к медицинской практике», посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2014), на научно-практической конференции «Химиотерапия в условиях лекарственно-устойчивого туберкулеза», посвященной 80-летию со дня рождения С. С. Гаврильева (Якутск, 2014), на 45-й Всемирной конференции Союза по проблемам борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (World Conference of Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) (Барселона, 2014), на конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014), на 3-й межрегиональной конференции молодых ученых (Новосибирск, 2014), на 7-м Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015), на 16-th International Congress on Circumpolar Health Focus on Future Health and Wellbeing (Oulu, 2015), на симпозиуме с Международным участием «Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики» (Якутск, 2015).

Внедрение. Результаты исследований и вытекающие из них методическое пособие «Оптимизация организации мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия)» и пособие для врачей «Региональная лимфотропная

терапия в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью» внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии на факультете последипломного обучения Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова; в период сертификационных курсов проводилось обучение врачей-фтизиатров на рабочем месте (Якутск, 2014; 2015); издано информационное письмо «Характеристика больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия)»; получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью» (№ 2016121956 от 02.06.2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 работы, в том числе 5 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 227 источниками, из которых 59 –зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 23 рисунков.

Личное участие автора. Сбор и анализ литературных данных, постановка цели и задач, ведение и ежедневная курация пациентов, планирование и проведение исследований по теме диссертации, обработка и анализ историй болезней, статистическая обработка полученных результатов выполнены лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия». Объектом исследования были 152 взрослых ВИЧ-негативных больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, получивших стационарное лечение в отделении терапии туберкулеза легких с МЛУ возбудителя в 2012–2014 гг. Распределение больных по группам исследования проводили следующим образом. В 1-ю основную группу было включено 55 больных,

получивших 10 % раствор изониазида в дополнение к стандартному IV режиму химиотерапии в интенсивной фазе методом регионального лимфотропного введения с фотофорезом. Во 2-ю основную группу вошли 25 больных, получивших 10 % раствор изониазида в дополнение к стандартному IV режиму химиотерапии в интенсивной фазе методом внутривенного капельного введения. В 3-ю основную группу – 20 больных, получивших 10 % раствор изониазида в дополнение к стандартному IV режиму химиотерапии в интенсивной фазе методом внутримышечного введения. В 4-ю контрольную группу – 52 больных, получивших химиотерапию по стандартному IV режиму. Химиотерапия пациентов проводилась по IV режиму в период интенсивной фазы не менее 5 ПТП, к которым сохранена чувствительность, на срок не менее 6–8 мес.: [Z Cs/Trd Pto Cm/Km/Am Lfx] [E] [PAS], – с учетом результатов тестов на лекарственную чувствительность (Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г., Приказ МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 г.). В схеме химиотерапии пациентов в соответствии с целью данного исследования дополнительно включали изониазид [Винокурова М.К. и соавт.2012] различными путями его введения. Раствор 10 % изониазида назначали однократно в суточной лечебной дозе 10 мг/кг (5,0–7,0 мл) [Гаврильев С. С., и соавт., 2003, 2010; Харкевич Д. А., 1999]. Критерии включения в исследование: взрослые пациенты в возрасте от 18 до 65 лет; впервые выявленный инфильтративный туберкулез с деструкцией легочной ткани; бактериологически подтвержденный МЛУ ТБ; больной понял и подписал информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; доброкачественные и злокачественные опухолевые образования, в том числе и в анамнезе; туберкулез бронхов; тяжелая сопутствующая патология.

Посевы мокроты осуществляли на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-2, полученные культуры МБТ пересеивали для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к ПТП методом абсолютных концентраций: изониазиду в двух концентрациях 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, стрептомицин – 10 мкг/мл, рифампицин – 40 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл, этионамид/протионамид – 30 мкг/мл, этамбутол – 2 мкг/мл, циклосерин – 30 мкг/мл, офлоксацин – 4 мкг/мл, капреомицин – 30 мкг/мл. Следует отметить, что при данном методе исследования ЛУ минимальная ингибирующая концентрация изониазида составляет 1 мкг/мл. Это критическая концентрация изониазида, при котором еще наблюдается размножение МБТ.

Для изучения молекулярно-генетической характеристики в образцах

мокроты 126 больным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в Республике Саха (Якутия) с целью выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса было проведено исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Выявляли мутации в генах *katG*, *ahpC* и *inhA*, определяющие лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ к изониазиду. Были определены генотипы Beijing и non-Beijing микобактерий туберкулеза методом ПЦР в реальном времени.

Для повышения эффективности лечения и определения показаний к индивидуализированному включению изониазида в схему IV режима химиотерапии в интенсивной фазе определяли частоту встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера с проведением исследования метаболизма изониазида у 189 пациентов методом Волленберга в модификации Л. И. Гребенника (1961; 1965). Метод позволяет определить активный и ацетилированный изониазид в моче. По количеству выделенного активного изониазида и его активных производных больные были разделены на сильных (от 0 до 10 %), средних (от 11 до 15 %) и слабых (свыше 16 %) инактиваторов. По итогам результатов данного исследования 152 пациента, являвшиеся слабыми и средними инактиваторами изониазида, были включены в наблюдаемые группы, 7 пациентов выбыло. Для определения и изучения изменения концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях его введения проведена высокоэффективная жидкостная хроматография. Исследование проведено 96 пациентам, получившим изониазид региональным лимфотропным (38 чел.), внутримышечным (21 чел.), внутривенным капельным (20 чел.) методами. Для исследования перорального пути введения (17 чел.) была набрана дополнительная группа. Интервал с момента введения препарата пациенту составил 1, 5, 6 и 9 час. Результаты исследования расценивались по минимальным и максимальным терапевтическим концентрациям: от 0,2–1 мкг/мл до 10 мкг/мл; токсическая концентрация – более 20 мкг/мл.

Оценка эффективности индивидуализированного подхода включения изониазида в химиотерапию больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ при различных путях введения препарата проводилась по темпам регрессии клинической картины туберкулезного процесса, динамике прекращения бактериовыделения, заживлению полостей распада. В клинической картине прослежена динамика основных симптомов: интоксикационных (слабости, утомляемости, снижения аппетита и веса, потливости, повышения температуры тела) и респираторных

(одышки, более в груди, кашля с отделением мокроты).

Методы статистической обработки. Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. В группах сравнения количественные переменные проверялись с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых переменных и с небольшими размерами групп, меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного распределения (Q_1 ; Q_3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, по качественным признакам – критерий χ^2 Пирсона. Определялся относительный риск неэффективности лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ). Критический уровень статистической значимости различий (p) принимали равным 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группах наблюдения преобладали жители города – 92 (60,5 %), не работающие мужчины – 81 (53,2 %), лица трудоспособного возраста – 77 (50,6 %). Нарушение сроков профилактических ФЛГ-обследований отмечено у 111 (73,1 %) ($p < 0,0001$) чел., чаще специфический процесс диагностировался по обращаемости – в 78 (51,3 %) случаях ($p < 0,0001$), подтвердили в прошлом контакт с больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ 60 (39,5 %) пациентов. Наиболее часто в легких выявлялись: поражение до 2 долей – в 49,3 % случаев ($df = 2$; $\chi^2 = 13,495$; $p = 0,0037$); двусторонний процесс – в 36,8 %; очаги обсеменения в прилегающие сегменты на стороне пораженного легкого или в противоположное легкое – в 84,9 % случаев ($df = 1$; $\chi^2 = 62,865$; $p < 0,0001$); полости распада от 2 до 4 см в диаметре – в 67,8 % ($df = 1$; $\chi^2 = 16,071$; $p = 0,0001$); в т. ч. множественные полости распада выявлялись у 1/3 пациентов.

Выявлена частота встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера.

При этом, как видно из таблицы 1, сильные инактиваторы преобладают среди пришлого населения (43,7 %), средние инактиваторы встречаются одинаково часто как среди пришлого (47,9 %), так и среди коренного населения (48,2 %), слабые инактиваторы достоверно чаще встречается среди коренного населения Якутии (45,4 %). В результате данного исследования нами подтверждено, что коренные жители Якутии чаще являются слабыми инактиваторами изониазида, это позволило обосновать показание для индивидуализированного включения изониазида в схему IV режима химиотерапии в интенсивной фазе. Важным фактом, мотивировавшим

нас на проведение данного исследования, были данные, полученные рядом исследователей: в регионе Якутии преобладал МЛУ ТБ с низкой степенью лекарственной устойчивости к изониазиду.

Таблица 1 – Характер инактивации изониазида в моче среди коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера

Население	Тип инактиватора изониазида						Всего	
	сильные		средние		слабые			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Коренное	9	6,4	68	48,2	64	45,4	141	100
Пришлое	21	43,7	23	47,9	4	8,4	48	100
Всего	30	15,9	91	48,1	68	36,0	189	100
p*	$\chi^2 = 31,87$; df = 1; p = 0,001		$\chi^2 = 0,01$; df = 1; p = 0,894		$\chi^2 = 18,29$; df = 1; p = 0,001			
Примечание. *p – критерий χ^2 Пирсона.								

Для получения наиболее полной характеристики МБТ с МЛУ определены основные генотипы возбудителя в образцах мокроты у пациентов с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких, проживающих в Республике Саха (Якутия). Молекулярно-генетическими методами в 74,6 % (94 чел.) случаев определены генотипы семейства Beijing, в остальных 25,4 % (32 чел.) – non-Beijing. Таким образом, в исследованных штаммах МБТ с МЛУ преобладал генотип семейства Beijing (df = 1; $\chi^2 = 7,314$; p = 0,0068).

В результате исследований ДНК МБТ с МЛУ в 86,4 % образцах обнаружены изолированные мутации в генах katG и inhA, устойчивые к изониазиду. Изолированные мутации в гене groV обнаружены лишь в 4 (3,2 %) образцах. Наличие одновременной мутации в генах katG и/или inhA и groV выявлено в 110 (87,1 %) образцах. Чувствительными как к изониазиду, так и к рифампицину оказались 4 (3,2 %). Из 118 случаев установленной устойчивости к изониазиду чаще резистентность обусловлена изолированной мутацией в гене katG – в 86,2 % случаях, в гене inhA – только в 3,5 %, в сочетании мутаций в katG и inhA – в 10,3 % случаев (df = 2; $\chi^2 = 73,379$; p < 0,0001).

По результатам данного исследования, среди изолятов, полученных от пациентов преимущественно коренного населения Якутии, из всех обнаруженных мутаций, кодирующих устойчивость к изониазиду, наиболее часто встречаются мутации в гене katG 315 Ser-Thr 1 AGC-ACC, значительно реже – в гене inhA (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика спектра мутаций МБТ к изониазиду у больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ (n = 118)

Ген	Аминокислотные и нуклеотидные замены	Всего, абс. %
katG 315	Ser-Thr 1 AGC-ACC Ser-Asn AGC-AAC	102 (86,2)
katG 315 + inhA	Ser-Thr 1 AGC-ACC C(-15)T	12 (10,3)
inhA	C(-15)T	4 (3,5)

При определении лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к ПТП на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена методом абсолютных концентраций у всех больных определена низкая степень лекарственной устойчивости к изониазиду 1 мкг/мл.

Изучение спектра лекарственной устойчивости по характеру сочетания МЛУ с резистентностью к препаратам основного и резервного ряда показал, что в исследуемых группах МЛУ в сочетании с устойчивостью только к препаратам основного ряда встречалась в 55,6 %, а к комбинации основных и резервных – в 44,4 %, отмечалась высокая частота сочетанной лекарственной устойчивости к стрептомицину (96,0 %), канамицину (36,5 %) и этамбутолу (30,9 %), капреомицину (18,7 %), реже – к ПАСК (12,3 %), офлоксацину (7,9 %), этионамиду (4,6 %), циклосерину (3,2 %).

В основе эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе с устойчивыми формами, лежит длительность циркуляции, а также уровень концентрации химиопрепаратов в крови и очаге поражения. Для изучения концентрации изониазида в сыворотке крови больных проводили забор крови в определенное время: через 1,5 часа (проба 1), через 6 ч. (проба 2), через 9 ч. (проба 3), – после введения лекарственного препарата различными путями: региональным лимфотропным (1), внутривенным капельным (2), внутримышечным (3), пероральным (4) (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, при региональной лимфотропной терапии через 1,5 часа после введения препарата концентрация изониазида достигает 4,2 (3,4; 5,0) мг/л, через 6 ч отмечается снижение концентрации в сыворотке крови на 27,5 (13,6; 41,4) %, что составляет 3,1 (2,0; 4,2) мг/л, через 9 ч – дальнейшее снижение на 48,5 (39,6; 57,4) % от исходной концентрации и достигает 2,2 (1,7; 2,7) мг/л. При внутривенном введении изониазида через 1,5 часа концентрация препарата достигает 8,0 (5,3; 10,7) мг/л, через 6 ч снижается на

74,0 (63,7; 84,3) % и составляет 2,2 (0,9; 3,5) мг/л, через 9 ч – снижение на 84,3 (74,7; 93,9) % от исходного и достигает 0,8 (0,2; 1,4) мг/л.

Таблица 3 – Изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения, мг/л (Me (Q₁; Q₃))

Время	Концентрация изониазида (мг/л) при различных путях введения				p*
	1	2	3	4	
Проба 1	4,2 (3,4; 5,0)	8,0 (5,3; 10,7)	12,5 (9,4; 15,6)	17,1 (23,8; 10,3)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,030
Проба 2	3,1 (2,0; 4,2)	2,2 (0,9; 3,5)	2,4 (1,0; 3,8)	2,2 (1,0; 3,4)	p = 0,321
Проба 3	2,2 (1,7; 2,7)	0,8 (0,2; 1,4)	0,8 (0,4; 1,2)	0,8 (0,6; 1,0)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,005 p ₁₋₄ = 0,008
Снижение уровня концентрации изониазида, %					
Через 6 часов	27,5 (13,6; 41,4)	74,0 (63,7; 84,3)	79,0 (67,7; 90,3)	78,0 (66,3; 89,7)	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,002
Через 9 часов	48,5 (39,6; 57,4)	84,3 (74,7; 93,9)	92,6 (88,6; 96,6)	93,7 (89,2; 98,2)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
Примечание: *Критерий Краскела – Уоллиса.					

Анализ динамики концентрации изониазида в сыворотке крови при внутримышечном введении показал, что через 1,5 часа достигается показатель 12,5 (9,4; 15,6) мг/л, через 6 ч от момента введения концентрация изониазида снижается на 79,0 (67,7; 90,3) % и достигает 2,4 (1,0; 3,8) мг/л, через 9 ч – дальнейшее снижение на 92,6 (88,6; 96,6) % от исходного уровня и составляет всего 0,8 (0,4; 1,2) мг/л. Пероральное введение показало, что через 1,5 часа концентрация препарата достигла 17,1 (23,8; 10,3) мг/л, через 6 ч снизилась на 78,0 (66,3; 89,7) % и составила 2,2 (1,0; 3,4) мг/л, через 9 ч после введения препарата – снижение на 93,7 (89,2; 98,2) % и достигает также 0,8 (0,6; 1,0) мг/л.

Определены показания для индивидуализированного применения изониазида в химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ путем его регионального лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом: МЛУ МБТ с низкой степенью лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл, слабый и средний тип инактиватора изониазида, впервые выявленный инфильтративный

деструктивный туберкулез легких.

При анализе сроков купирования симптомов туберкулезной интоксикации и бронхолегочных симптомов показатели были различными в наблюдаемых группах (таблица 4). В процессе химиотерапии наблюдалась постепенная регрессия респираторных симптомов и интоксикации, нормализация общего состояния. Через 2 мес. от начала лечения с применением изониазида отмечалось снижение интоксикационного синдрома во всех исследуемых группах. Быстрее купирование симптомов интоксикации произошло в 1-й и 2-й основных группах и концу 2 мес. составило 90,7 % и 85,0 % соответственно. Замедленная динамика наблюдается среди пациентов 3-й основной и 4-й контрольной групп – 62,5 % и 52,9 %. К концу 4 мес. лечения симптомы интоксикации среди больных 1-й и 2-й групп не наблюдаются, в 3-й группе – в 87,5 %, в 4-й – в 88,2 %. К концу 8 мес. лечения интоксикационный синдром купирован во всех исследуемых группах.

Таблица 4 – Сроки купирования клинических проявлений у впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя Me (Q₁; Q₃)

Симптомы	Сроки купирования, сутки			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Интоксикационный	64,4 (60,3; 68,5)	69,7 (66,4; 73)	89,9 (83,4; 96,4)	83,1 (78,2; 88)
Респираторный	75,4 (67,9; 82,9)	83,8 (78,3; 89,3)	104,8 (99,4; 110,2)	105,2 (97,9; 112,5)
p	*	**	* **	* **
Примечания: 1. p – Критерий Краскела – Уоллиса. 2. * – 1-й с 3-й и 4-й (p < 0,001). 3. ** – 2-й с 3-й и 4-й (p < 0,001).				

Интенсивность респираторных симптомов также снижается у больных всех наблюдаемых групп, но у пациентов 4-й и 3-й групп, получавших стандартную терапию и изониазид внутримышечно, оставалась достаточно высокой. Из числа всех респираторных симптомов наиболее длительное время больных беспокоила одышка. Так, через 2 мес. лечения снижение частоты проявлений респираторных симптомов в 1-й и 2-й основных группах зафиксировано в 81,8 % и в 70,0 % соответственно, в 3-й – в 62,5 %, в 4-й – в 56,3 %. К концу 4 мес. химиотерапии

они наблюдались только у пациентов 3-й и 4-й групп, соответственно в 87,5 % и 81,3 %. Через 8 мес. лечения респираторные симптомы купированы во всех исследуемых группах. Клиническая эффективность лечения по критериям исчезновения интоксикационного и респираторного симптомов была одинаково высокой у больных 1-й и 2-й основных групп и несколько ниже у пациентов 3-й основной и 4-й контрольной групп.

Таким образом, при региональном лимфотропном и внутривенном капельном введении изониазида в период интенсивной фазы химиотерапии исчезновение как интоксикационных, так и респираторных симптомов наступило раньше, чем у больных с внутримышечным введением изониазида и у пациентов контрольной группы. Наименьшие сроки по ликвидации респираторных и интоксикационных симптомов наблюдались у пациентов 1-й основной группы, наибольшие – у больных 4-й контрольной группы.

Анализ эффективности лечения впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ по показателю прекращения бактериовыделения (таблица 5) при дополнении IV режима химиотерапии в интенсивную фазу изониазидом у слабых и средних инактиваторов с низкой степенью лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду при различных путях его введения показал, что прекращение бактериовыделения в 1-й группе достоверно чаще прослеживается через 4, 6 и 8 мес. лечения, чем в 3-й и 4-й группах.

Таблица 5 – Сроки и частота прекращения бактериовыделения по методу посева при различных путях введения изониазида

Группы	Сроки прекращения бактериовыделения (мес.)							
	2		4		6		8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	7	12,7	26	47,3*	49	89,1*	52	94,5*
2-я (n = 25)	3	12,0	9	36,0	20	80,0	22	88,0
3-я (n = 20)	0	0	5	25,0	13	65,0	16	80,0
4-я (n = 52)	2	3,8	10	19,2	32	61,5	40	76,9
Примечания:								
1. $p - \chi^2$ Пирсона.								
2. * – 1-й с 3-й и 4-й ($p < 0,05$).								

При оценке рентгенологической динамики у слабых и средних инактиваторов с низким уровнем лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду

в 1 мкг/мл при различных путях его введения и стандартном IV режиме химиотерапии отмечено, что заживление полостей распада в 1-й и 2-й основных группах наблюдается начиная со 2-го мес. лечения, достоверных различий между группами не выявлено. Как видно из таблицы 6, через 4, 6 и 8 мес. лечения положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада достоверно чаще отмечалась у больных 1-й группы при сравнении с 3-й и 4-й группами, и через 6 и 8 мес. у пациентов 2-й группы достоверные различия выявлены по сравнению с 3-й и 4-й группами.

Таблица 6 – Сроки и частота закрытия полостей распада при различных путях введения изониазида

Группы	Сроки закрытия полостей распада (мес.)							
	2		4		6		8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 55)	3	5,4	19	34,5*	41	74,5*	47	85,4*
2-я (n = 25)	1	4,0	5	20,0	15	60,0**	19	76,0**
3-я (n = 20)	0	0	3	15,0	9	45,0	13	65,0
4-я (n = 52)	0	0	6	11,5	24	46,2	34	65,4
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона. 2. * – 1-й с 3-й и 4-й ($p < 0,05$). 3. ** – 2-й с 3-й и 4-й ($p < 0,05$).								

В течение всего периода лечения с дополнительным применением изониазида при различных путях его введения, прогрессирования туберкулезного процесса и изменения спектра и уровня лекарственной устойчивости МБТ как в основных, так и в контрольной группах не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Саха (Якутия) у впервые выявленных больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ преобладает социально-сложный контингент больных: отсутствие постоянной работы (50,6 %), тесный контакт с больным туберкулезом с МЛУ МБТ (34,5 %), наличие вредных привычек (75,6 %), нарушение сроков ФЛГ-обследования (73,1 %).

2. Инфильтративный туберкулез с МЛУ МБТ в условиях Крайнего Севера характеризуется высокой частотой выраженной туберкулезной интоксикации (75,4 %) и респираторных симптомов (73,7 %), имеет распространенный характер с очагами обсеменения до 84,9 % и полостями распада от 2 до 4 см в 67,8 %, с

сопровождается обильным бактериовыделением (45,2 %) и неспецифическими эндобронхитами (88,9 %).

3. В Республике Саха (Якутия) по бактериологическим и молекулярно-генетическим исследованиям первичная МЛУ МБТ у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких характеризуется:

- преобладанием генотипа семейства Beijing в 74,6 % случаев в популяции МБТ с МЛУ ($p < 0,01$);

- в 86,2 % случаев резистентность к изониазиду обусловлена мутацией в гене *katG*, в 10,3 % – в сочетании *katG* и *inhA* и в 3,5 % случаев – только в гене *inhA*;

- в 44,4 % случаев одновременной резистентностью к препаратам основного и резервного ряда;

- высокой частотой устойчивости к стрептомицину (96,0 %), канамицину (36,5 %) и этамбутолу (30,9 %).

4. Установлено, что по типу инактивации изониазида коренные жители Якутии являются преимущественно слабыми (45,2 %)($p < 0,01$) и средними (48,1 %) инактиваторами по сравнению с пришлым населением, где преобладают сильные (43,5 %) ($p < 0,01$) и средние инактиваторы (47,8 %).

5. При региональном лимфотропном введении изониазида с последующим фотофорезом в сыворотке крови больных через 1,5, 6 и 9 час. ($p < 0,01$) по сравнению с другими методами определяется терапевтическая концентрация изониазида с более замедленным снижением, свидетельствующая о сохранении максимальной концентрации в местах направленных инъекций, приближенных к проекции пораженных участков легочной ткани.

6. Индивидуализированная химиотерапия больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с низкой степенью резистентности к изониазиду при применении лимфотропного введения изониазида в сочетании с фотофорезом значительно повышает эффективность лечения через 6 мес.: по срокам ликвидации клинических проявлений в 1,3 раза (ОШ 6,31; 95 % ДИ 1,31–30,37); по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза (ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,85–14,09); по закрытию полостей распада – в 1,6 (ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,51–7,72) и до 1,2 раза ($p < 0,01$) сокращает сроки стационарного этапа лечения для проведения интенсивной фазы химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями для включения изониазида в интенсивную фазу IV режима химиотерапии являются: МЛУ МБТ с низким уровнем лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл, слабый и средний тип инактиватора

изониазида, впервые выявленный инфильтративный деструктивный туберкулез легких.

2. При дополнительном включении изониазида в интенсивную фазу IV режима химиотерапии целесообразно видоизменить путь его введения преимущественно на региональный лимфотропный и внутривенный капельный, так как достигается достаточная бактерицидная концентрация в очаге поражения.

3. При региональном лимфотропном введении изониазида, рекомендуется чередовать зоны введения (подмышечное пространство, область пятого межреберья у края грудины, подключичная область в проекции соединения первого ребра с грудиной), в соответствии с локализацией процесса, его характером и распространенностью.

4. В качестве лимфостимулятора и проводника изониазида при региональном лимфотропном введении необходимо применить метод фотофореза с использованием полупроводникового лазера. После окончания курса фотофореза можно продолжить региональное лимфотропное введение и использовать в качестве проводника гепарин.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Догорова, О. Е.** Медико-социальная характеристика больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / **О. Е. Догорова, М. К. Винокурова** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 6. – С. 52–54.

2. Результаты и эффективность организации профильного отделения для лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия) / **О. Е. Догорова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 6. – С. 54–55.

3. **Догорова, О. Е.** Характеристика больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания в Республике Саха (Якутия) / **О. Е. Догорова, М. К. Винокурова** // **Якутский медицинский журнал.** – 2015. – № 4 (52). – С. 54–57.

4. **Догорова, О. Е.** Эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / **О. Е. Догорова, М. К. Винокурова** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 6. – С. 51–52.

5. Медико-социальные особенности и результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной

устойчивостью / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // **Бюллетень Вост.-Сиб. НЦ Сиб. отд. РАМН.** – 2011. – № 2. – С. 22–26.

6. Мониторинг развития туберкулезной инфекции в крупном регионе Дальнего Востока / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2014. – № 8. – Ч. 6. – С. 121–124.

7. Проблема роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью по результатам регионального мониторинга в Якутии / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // Медицинский альянс. науч.-практ. мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 34.

8. **Dogorova, O.** Regional lymphotropic Therapy in Combination with Low Level Lazer Therapy for Treating Multi-Drug-Resistant Tuberculosis / **O. Dogorova**, E. Pavlova, M. Vinokurova // International Journal of Biomedicine. – 2016. – N 6 (1). (electronic). – P. 82–84.

9. Частота эффективного курса химиотерапии больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // 23-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – Казань, 2013. – С. 286.

10. **Догорова, О. Е.** Лимфотропный метод введения противотуберкулезных препаратов в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / **О. Е. Догорова**, Н. Ю. Петухова, М. К. Винокурова // 14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2014. – С. 277–278.

11. Тенденция роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в регионе Якутии / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // 14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – М., 2014. – С. 279–280.

12. **Догорова, О. Е.** Социально-клиническая характеристика инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / **О. Е. Догорова**, М. К. Винокурова // Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики : материалы юбилейной НПК с международ. участием, посвящ. 70-летию Новосибирского НИИТ. – Новосибирск, 2014. – С. 62–65.

13. Проблема роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью по результатам регионального мониторинга в Якутии / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // III Конгресс национальной

ассоциации фтизиатров : материалы конгресса. – СПб., 2014. – С. 0090.

14. Increasing trend in multidrug-resistant tuberculosis in the extreme north of Russia / M. K. Vinokurova [et. al.; **O. E. Dogorova**] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Abstract book. 45th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). (Barcelona, 28 October–1 November, 2014). – P. 501.

15. The problem of increase in multidrug resistant tuberculosis cases based on the results of regional-level monitoring in the Sakha Republic (Yakutia) / A. F. Kravchenko [et. al.; **O. E. Dogorova**] // Conference abstracts. 16th International Congress on Circumpolar Health : Focus on Future Health and Wellbeing (Finland, Oulu, 8-12 June, 2015) / Eds.: M. Tourula, A. Emelyanova, A. Rautio. – 383. – ISBN 978-952-62-0946-3 (electronic). – P. 267.

16. Диагностика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // Материалы 7-го ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2015. – С. 73.

17. **Догорова, О. Е.** Эффективность применения регионального лимфотропного введения изониазида при туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью / **О. Е. Догорова**, М. К. Винокурова // Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики: материалы симпозиума с международным участием. – Якутск, 2015. – С. 144.

18. Эффективность химиотерапии в условиях профильного отделения для лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / **О. Е. Догорова** [и др.] // Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики : материалы симпозиума с международным участием. – Якутск, 2015. – С. 138–144.

19. **Догорова, О. Е.** Концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения / **О. Е. Догорова**, М. К. Винокурова // Туберкулез, ВИЧ и ИППП в Арктическом регионе России : материалы межрегиональной научно-практической конференции с международ. участием. – Архангельск, 2016. – С. 13–15.

20. Причины формирования множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом органов дыхания / М. К. Винокурова [и др.; в т. ч. **О. Е. Догорова**] // Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи и перспективы ее совершенствования : материалы конференции. – Улан-Удэ, 2011. – С. 119–121.

21. Петухова, Н. Ю. Результаты стационарного этапа лечения больных

туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Н. Ю. Петухова, Н. С. Валь, **О. Е. Догорова** // Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока : материалы межрегион. науч.-практ.конф. – Якутск, 2013. – С. 206–208.

22. Петухова, Н. Ю. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / Н. Ю. Петухова, **О. Е. Догорова**, М. К. Винокурова // Химиотерапия в условиях лекарственно-устойчивого туберкулеза: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения С. С. Гаврильев. – Якутск, 2014. – С. 113–119.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛЧ	– лекарственная чувствительность
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МЛУ ТБ	– туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ
ПТП	– противотуберкулезные препараты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РХТ	– режим химиотерапии
ТБ	– туберкулез легких
Am	– амикацин
Н	– изониазид
Km	– канамицин
Lfx	– левофлоксацин
Cm	– капреомицин
PAS	– ПАСК
Z	– пиразинамид
R	– рифампицин
S	– стрептомицин
Trd	– теризидон
Cs	– циклосерин
E	– этамбутол
Pto	– протионамид