

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І  
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**ГРАНКІНА НАТАЛІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА**

УДК 616.24-002.5-085.2/3:576.852.211:615.015.8.001.5

**УДОСКОНАЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ  
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗ  
ЛЕГЕНЬ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

**Науковий керівник**

кандидат медичних наук

**Литвиненко Наталія Анатоліївна,**

Державна установа «Національний Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Мельник Василь Павлович,**

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини», завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, доцент,

**Разнатовська Олена Миколаївна,**

Запорізький державний медичний університет, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться "27" листопада 2017 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий "26" жовтня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Протягом останніх 5 років у світі ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) у середньому становить 52% , а із розширеною резистентністю (РРТБ) – 20–30% , що співпадає з результатами наукових досліджень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (Литвиненко Н. А., 2016). У той же час в Україні середні показники ефективного лікування становлять 39% , що пов'язано з великою кількістю випадків перерваного лікування та невдач антимікобактеріальної терапії (АМБТ) (Нізова Н. М., 2016).

Враховуючи низьку ефективність лікування хворих на МРТБ, на даний час ведуться наукові дослідження щодо удосконалення АМБТ. За попередніми рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), тривалість інтенсивної фази (ІФ) становила 6 місяців (міс.) (із застосуванням аміноглікозидів/поліпептидів), тривалість підтримуючої фази (ПФ) – 18 міс. (ВООЗ, 2008). Зважаючи на недостатню ефективність лікування, за думкою експертів було вирішено подовжити тривалість ІФ до 8-ми міс. та скоротити загальну тривалість лікування до 20-ти міс., але за умови, що в режимі АМБТ повинно бути не менше 4-х ефективних протитуберкульозних препаратів (ПТП). Проте дані рекомендації не мають достатньої доказової бази (ВООЗ, 2011, 2016).

Особливістю ІФ АМБТ є обов'язкове включення в схему лікування аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин, амікацин) або поліпептидів (капреоміцин), котрі є одними із основних ПТП із бакерицидною дією. Основною метою ІФ є протиепідемічний ефект за рахунок припинення бактеріовиділення та запобігання виникнення або ампліфікації медикаментозної резистентності до ПТП. Негативним аспектом АМБТ є побічні реакції (ПР) від ПТП, що також впливає на ефективність лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних і органічних порушень (ВООЗ, 2011; Фещенко Ю.І., 2016). Тривале застосування аміноглікозидів супроводжується високою частотою ПР, які проявляються втратою слуху та погіршенням функції нирок. Вказані зміни є незворотніми та призводять до інвалідизації хворих при невисокій ефективності лікування (Chang K., 2013).

Встановлено, що першочерговими причинами результату «перерване лікування» є погана прихильність хворих до лікування, епізоди попереднього лікування, асоціальна поведінка, не розуміння необхідності безперервної АМБТ повним курсом (Каркач О. О., 2011; Мельник В. П., 2013; Kuchukhidze G., 2014; Toczek A., 2015). В додаток до цього, тривале щоденне застосування ін'єкційних препаратів (аміноглікозидів/поліпептидів) знижує якість життя, додає хворому страждань та є додатковою причиною відмови від АМБТ (Мишин В. Ю., 2007, Разнатовська О. М., 2017). Тому, для зменшення кількості відривів від лікування, актуально проводити вивчення оптимальних режимів АМБТ, що дозволять скоротити тривалість застосування аміноглікозидів/поліпептидів. Особливо це стосується хворих, які мають несприятливі чинники виникнення перерв.

Невдача лікування, особливо серед хворих із РРТБ, обумовлена наступними

чинниками: мало дієві режими АМБТ, котрі не забезпечують елімінацію МБТ, недостатня освіта хворих та ін. (Ciobanu S., 2015). Доведено, що у хворих на МРТБ несприятливими чинниками, які впливають на припинення бактеріовиділення є: випадки повторного лікування, погана прихильність до лікування, застосування у минулому ПТП II ряду, розвиток РРТБ (Литвиненко Н. А., 2011). Отже, для підвищення ефективності лікування хворих із РРТБ необхідно враховувати чинники невдач лікування та застосовувати резервні ПТП, зокрема карбапенеми.

У зв'язку з цим доцільним є проведення подальших наукових досліджень щодо удосконалення режимів лікування хворих на МРТБ з урахуванням несприятливих чинників неефективного лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у рамках науково-дослідних робіт Державної Установ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими хіміотерапії для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0113U000261) та «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз» (№ держреєстрації 0116U000185), які виконувались у рамках «Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворювання на туберкульоз на 2011–2016 роки».

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю, що мають чинники ризику неефективного лікування, шляхом застосування скороченої 6-ти місячна інтенсивної фази АМБТ, котра у хворих на РРТБ також додатково включає меропенем протягом перших 2-х міс. лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити структуру хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ.

2. Проаналізувати результати лікування у хворих на мультирезистентний і туберкульоз із розширеною резистентністю та встановити чинники неефективності АМБТ («перерваного лікування», «невдач лікування» та «помер»).

3. Установити динаміку припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний і туберкульоз із розширеною резистентністю.

4. Порівняти ефективність та переносимість 6-ти і 8-ми міс. тривалості інтенсивної фази АМБТ у хворих на МРТБ.

5. Визначити ефективність удосконаленого режиму АМБТ із включенням меропенему для хворих із РРТБ з наявними чинниками ризику неефективного лікування.

6. Вивчити частоту та характер побічних реакцій удосконаленого режиму АМБТ із включенням меропенему у хворих на РРТБ з наявними чинниками ризику неефективного лікування.

7. Розробити алгоритми диференційованого підходу до призначення

оптимальної тривалості інтенсивної фази АМБТ у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю і оптимального складу режиму АМБТ для хворих на РРТБ.

**Об'єкт дослідження:** мультирезистентний та туберкульоз легень із розширеною резистентністю.

**Предмет дослідження:** частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ, ефективність та переносимість індивідуалізованих режимів АМБТ з 6-ти та 8-ми місячною тривалістю інтенсивної фази, режими АМБТ, що включають меропенем.

**Методи дослідження:** клінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітини, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії й посіву, тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I та II ряду). Дані клінічного, рентгенологічного, мікробіологічного досліджень, показники ефективності лікування туберкульозу хворих на туберкульоз оброблялися та обчислювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Доповнено наукові дані щодо структури хворих на МРТБ та РРТБ легень в Україні. Встановлено, що значну частину становлять хворі з первинною резистентністю (40,4% та 20,4%), резистентність тільки до ізоніазиду та рифампіцину зустрічається у 19,8% хворих з новими випадками та лише у 11,0% – із повторним лікуванням.

Визначено, що у хворих на МРТБ легень ефективність лікування знижується в першу чергу за рахунок результату «перерване лікування» у термін з 4-го по 8-ий міс. АМБТ, а у хворих на РРТБ легень – за рахунок результатів «невдача лікування» та «помер». Зазначені несприятливі чинники неефективних результатів лікування стали ключовою ланкою в алгоритмах щодо визначення оптимальної тривалості ІФ АМБТ та призначення карбапенемів.

Установлені нові наукові дані щодо частоти та строків припинення бактеріовиділення, котрі залежали від випадку захворювання: у 70,4–82,0% хворих з новими випадками бактеріовиділення припинилось у термін до 4-х міс. лікування, а в пізніші терміни відбулося в основному у хворих з невдачею повторних курсів АМБТ та резистентністю до фторхінолонів, протіонаміду.

Отримані нові наукові дані стосовно кращої ефективності ІФ АМБТ 6-ти міс. тривалості порівняно з 8-ми міс. без зміни її складу (у 69,5% проти 66,1% хворих, відповідно) у хворих на МРТБ легень, за рахунок значно меншої кількості випадків перерваного лікування та побічних реакцій.

Доведено, що призначення меропенему у складі індивідуалізованого режиму протягом перших 2-х міс. ІФ АМБТ на фоні задовільної переносимості підвищує ефективність лікування у хворих із РРТБ легень, що мають чинники ризику

результатів «невдача лікування» та «помер» до 73,3% проти 46,7% .

Розроблені алгоритми диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми міс. ІФ АМБТ у хворих на МРТБ та РРТБ легень.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Визначені контингенти хворих на МРТБ, яким призначалась ІФ АМБТ 6-ти місячної тривалості ( хворі на МРТБ з визначеними чинниками ризику перерваного лікування при збереженій чутливості до фторхінолонів, аміноглікозидів, протіонаміду та у разі припинення бактеріовиділення до 4-го міс. лікування), що дозволить зменшити кількість випадків перерваного лікування.

Визначені контингенти хворих на РРТБ, яким в режимах АМБТ слід застосовувати меропенем (хворі на РРТБ із визначеними чинниками ризику таких неефективних результатів за когортним аналізом як «невдача лікування» чи «помер»), що дозволить пришвидчити темпи конверсії мокротиння та скоротити тривалість ІФ АМБТ.

Розроблена схема застосування меропенему в індивідуалізованих режимах АМБТ, яка підвищує ефективність лікування хворих на РРТБ.

Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення мультирезистентних форм туберкульозу та відділення хіміорезистентного туберкульозу Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», легенево-туберкульозного відділення № 3 та 4 Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», відділення бактеріовиділювачів та відділення хіміорезистентного туберкульозу Обласного Івано-Франківського фтизіо-пульмонологічного центру, кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Пошукач проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, особисто проводила відбір та клінічне обстеження хворих, що лікувались в Комунальному закладі «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» (365 хворих). Автором проведене статистичне опрацювання результатів дослідження, інтерпретація одержаних результатів, їх зіставлення з літературними даними. Дисертант самостійно написала усі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки й практичні рекомендації. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування» (м. Київ, 2016), Третій національній науково-практичній конференції з

питань ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90» (м. Київ, 2016), Науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист», (м. Київ, 2016 р.), Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування» (м. Київ, 2017).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, із яких 8 статей (в тому числі 7 у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних систем), 4 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Структура дисертації.** Дисертація обсягом 176 сторінок, ілюстрована 34 таблицями та 8 рисунками, 4 клінічними прикладами. Складається із вступу, огляду літератури, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 180 найменування.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Об'єкт і методи дослідження.** Ефективність і переносимість АМБТ вивчалися у дослідженні, яке включало 825 хворих на МРТБ та РРТБ, котрі розпочали лікування з 2011 по 2016 роки включно на базі Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» та продовжували лікування у стаціонарах даних установ як мінімум до припинення бактеріовиділення за мазком, після чого хворих виписували для продовження лікування в протитуберкульозних диспансерах (ПТД) за місцем проживання до завершення основного курсу АМБТ (ОК АМБТ).

Дизайн дисертаційного дослідження включав 4 фрагменти. Кожен фрагмент дослідження залежно від поставлених задач відрізнявся за кількістю хворих, що включали у дослідження, видом дослідження.

1-й фрагмент включав ретроспективне когортне дослідження, проведене на усьому масиві хворих, що увійшли у дослідження (825 хворих) щодо встановлення структури хворих з різними випадками МРТБ за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ, окремо у 639 хворих на МРТБ та у 186 – туберкульоз легень із РРТБ.

Також було проведено ретроспективне когортне дослідження серед 740 (89,7% ) з 825 пацієнтів, у котрих відомий результат на момент завершення ОК АМБТ (у 584 хворих на МРТБ та 156 хворих на РРТБ) щодо вивчення чинників неефективного лікування у хворих на МРТБ та РРТБ.

2-й фрагмент включав ретроспективне когортне дослідження серед 414 хворих на МРТБ та 144 хворих на РРТБ легень, котрі розпочали лікування протягом 2011–2014 років щодо вивчення динаміки припинення бактеріовиділення в результаті застосування ІФ АМБТ стандартної тривалості.

3-й фрагмент. У проспективному обсерваційному дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази 6-ти і 8-ми міс. тривалості при лікуванні хворих з

новими випадками мультирезистентного туберкульозу, що розпочали лікування протягом 2014–2016 років. 6-ти місячна тривалість інтенсивної фази була застосована у 95 хворих на МРТБ (основна група), 8-ми місячна тривалість – у 59 хворих (група порівняння). Склад АМБТ був однаковий у хворих основної та контрольної груп та відповідав стандартним принципам.

4 фрагмент. Клінічне проспективне дослідження випадок-контроль, у котрому вивчали ефективність та переносимість удосконаленого режиму АМБТ із включенням меропенему для 60 хворих з випадками РРТБ, які мали наявні чинники ризику неефективного лікування. Групи порівняння 4-го фрагменту дослідження формувались методом підбору пар залежно від поставлених задач та об'єму лікувальних заходів.

Хворі, які отримували різні режими АМБТ не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю специфічного процесу у легенях, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком захворювання на туберкульоз, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів АМБТ, що досліджувались, між групами порівняння. При цьому більшість хворих мали поширені деструктивні зміни в легенях.

Для обстеження хворих використовувались рутинні методи дослідження: вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування; огляд і фізикальне обстеження хворих; рентгенологічне обстеження (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія (за показаннями)); загальні аналізи крові і сечі; біохімічне дослідження крові з визначенням рівню білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), рівнів цукру в крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну та електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносимістю АМБТ; мікробіологічні: виявлення кислотостійких бактерій у мокротинні бактеріоскопічно методом флотації (при фарбуванні за Цилем-Нільсеном); виділення МБТ бактеріологічними методами (засів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; тест медикаментозної чутливості до ПТП I ряду на рідкому живильному середовищі за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів II ряду і методом пропорцій на щільному живильному середовищі з використанням чистих субстанцій ПТП II ряду; інструментальні: електрокардіографія, функція зовнішнього дихання, фібробронхоскопія (за показаннями).

Моніторинг за хворими в процесі лікування проводився згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). Усі дослідження виконували на початку, в процесі та в кінці лікування. Дослідження мокротиння на МБТ, загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз у місяць. Рентгенівське дослідження легень повторювали кожні 2 місяці.

Режими АМБТ для лікування хворих з новими випадками МРТБ не відрізнялись за складом, а лише за тривалістю ІФ АМБТ (3-й фрагмент), та



включали як мінімум піразинамід, фторхінолон, аміноглікозиди/поліпептиди, етіонамід/протіонамід, циклосерин або парааміносаліцилову кислоту (ПАСК). У хворих, які раніше лікувалися з приводу МРТБ, використовували у першу чергу препарати, до яких з найбільшою вірогідністю збережена чутливість; етамбутол застосовували лише у разі визначення чутливості до нього; резервні ПТП для хворих на МРТБ використовували тоді, коли із ПТП I–II ряду неможливо було включити до режиму як мінімум 4 ефективних ПТП.

Хворі на РРТБ легень, котрі увійшли до основної групи 4-го фрагменту (N = 30) отримували 7 ПТП з тим, щоб як мінімум 4 з них були ефективними: в усіх хворих у режимі застосовували наступні ПТП з бактерицидною дією – капреоміцин, моксифлоксацин, лінезолід (0,6–1,2 г) та додатково до них меропенем (1,0 г х х 2 р. день в/в) протягом перших 2-х міс. АМБТ. Ці ПТП склали основу удосконаленого режиму АМБТ. Також застосовували піразинамід, циклосерин, протіонамід щоденно у середньотерапевтичних дозах та високі дози ізоніазиду (0,6–0,9 г). Вибір додаткових ПТП проводили з урахуванням тест медикаментозної чутливості МБТ до них та віддавали перевагу тим ПТП, що мали досвід попереднього застосування не більше ніж 1-2 міс. Після завершення ІФ АМБТ (у разі припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та засіву) тривалістю 6 міс., розпочинали ПФ АМБТ без капреоміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 18 міс. Хворі групи порівняння (N=30) отримували режим АМБТ за попередніми принципами, але без меропенему та тривалість ІФ АМБТ становила 8 міс., ОК АМБТ – 20 міс.

Профілактику ПР проводили наступними засобами: навчання хворих та медичних сестер щодо симптомів ПР та заходів невідкладної допомоги при їх розвитку; навчання лікарів принципам ведення ПР; періодична дезінтоксикаційна терапія при мінімальних проявах ПР, що наростають; призначення піридоксину щодня у дозі 200 мг.

Проводили комплексні заходи щодо лікування ПР (дезінтоксикаційна та симптоматична терапія) відповідно до ступенів вираженості ПР та клінічних симптомів. Дезінтоксикаційну терапію проводили препаратами, що містять лактат (внутрішньовенно по 200 мл 1 раз на день, через день 3 введення; вітамінна суміш (глюкоза 200 мл + вітамін В 6 4,0 мл + вітамін С 4,0 мл).

У разі, якщо хворий переривав лікування, тактику щодо подальшого лікування вибирали залежно від тривалості перерви. Якщо перерва лікування була менше ніж 2 місяці (та не більше ніж 20% пропущених доз) і хворий повернувся до лікування, як правило, продовжували попередній курс АМБТ. Пропущені дози не компенсували. Якщо повернення до лікування було пізніше ніж через 2 місяці перерви, хворому розпочинали новий курс лікування або взагалі лікування ПТП не призначали.

Ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ оцінювали за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом

мікроскопії та засіву (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначено лише культуральним методом); продовження (поява) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та/або методом засіву на момент завершення ІФ АМБТ (невдача лікування МБТ+); перерва лікування на фоні продовження (появи) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та(або) методом засіву (перерва МБТ+); продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); помер від туберкульозу або інших причин. У хворих, котрим було встановлено результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ «невдача лікування», результат було перенесено як результат ОК АМБТ загалом. Якщо надалі лікування із застосуванням ПТП II ряду продовжувалось, воно розцінювалось як новий курс АМБТ із наступною новою оцінкою результатів лікування відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз».

Результати на момент завершення ОК АМБТ оцінювали за стандартними показниками відповідно до УКПМД «Туберкульоз»: вилікування, лікування завершене, перерване лікування (втрачений для подальшого спостереження), невдача лікування, помер, продовжує лікування, невідомо.

Переносимість лікування оцінювали за наступними показниками: наявність та відсоток ПР на АМБТ різного ступеня тяжкості; вид ПР (гепатотоксичні, диспепсичні, вестибуло-ототоксичні, алергічні, кардіо-васкулярні, артралгії, анемії, інші), кількість та відсоток ПР, що потребували відміни ПТП, який найімовірніше спричинив ПР або усього режиму АМБТ (ПР 3-4 ступеня тяжкості). Повну відміну аміноглікозидів та/або поліпептидів, без спроб їх повторного застосування, проводили лише при виникненні ототоксичних ПР, що наростали в динаміці (хиткість ходи, дзвін у вухах, що прогресує, прогресивне зниження слуху). Переносимість оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, які доповідались пацієнтом у процесі лікування та об'єктивного спостереження за хворим. З лабораторних показників, які характеризують переносимість АМБТ, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівню білірубіну та АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну).

Отримані дані статистично обраховані. Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Оцінка достовірності відмінностей вивчались за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні.

Визначення чинників ризику невдалого лікування оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається. Для перевірки наявності зв'язку між змінними (прогностичними критеріями) та результатами бактеріологічного підтвердження туберкульозу – МБТ виявлені культуральним методом, застосовували аналіз таблиці

виду 2хК.

### Результати та їх обговорення.

Відповідно до результатів дослідження, структура хворих із різними випадками МРТБ виглядала наступним чином (рис. 1).

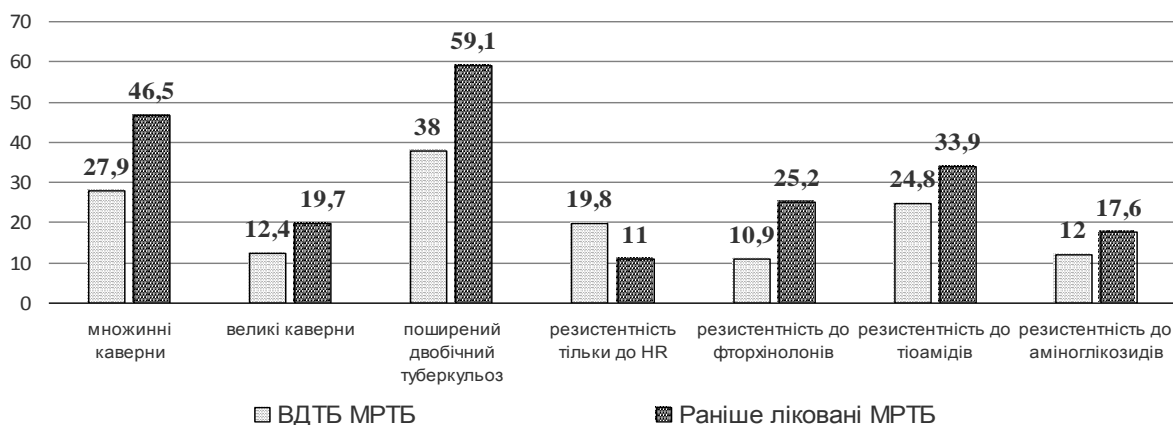


Рис. 1 Структура хворих із різними випадками МРТБ, %

За клінічними характеристиками, серед нових випадків МРТБ у порівнянні з раніше лікованими, значно рідше діагностувалися множинні каверни у легенях та поширений двобічний процес, і рідше встановлено резистентність до фторхінолонів та етіонаміду ( $p < 0,05$ ). Несприятливим чинником є те, що профіль резистентності тільки до ізоніазиду та рифампіцину (зі збереженою чутливістю до інших ПТП) діагностували лише у 19,8% хворих з новими випадками, але ще значно рідше – у 11,0% раніше лікованих хворих ( $p < 0,05$ ).

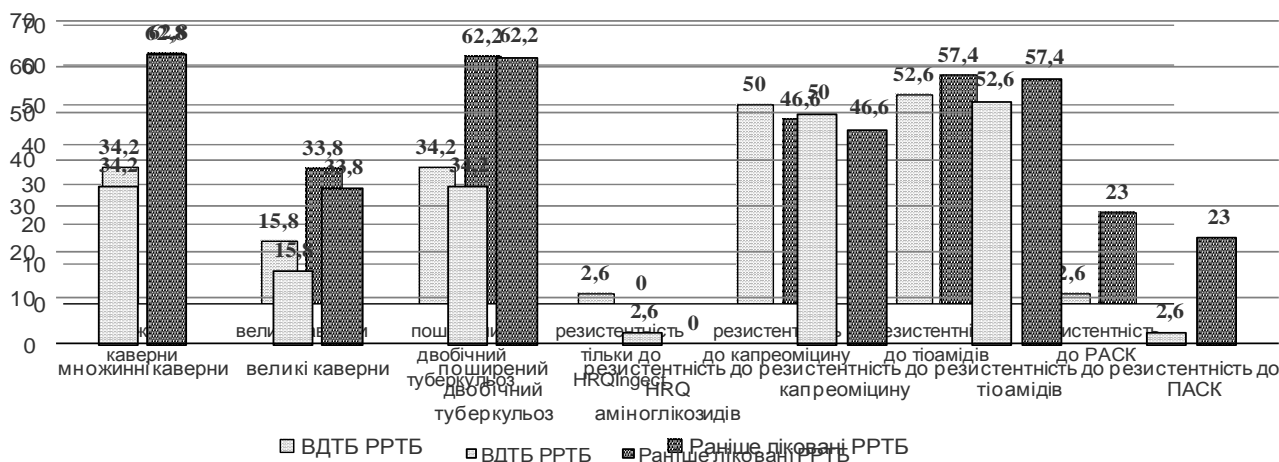


Рис. 2 Структура хворих із різними випадками РРТБ, %

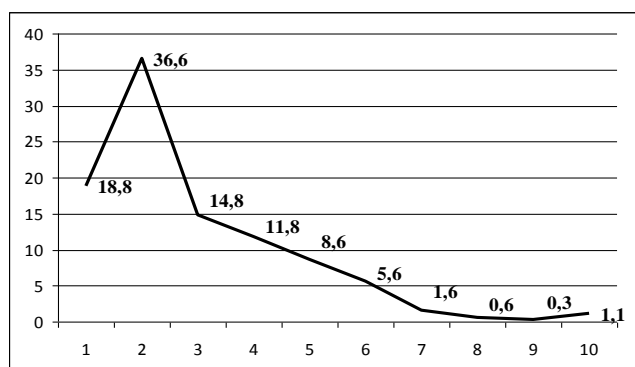
Серед хворих з новими випадками РРТБ у порівнянні з раніше лікованими (рис. 2), визначалась менша частота множинних каверн та каверн більше 4 см у діаметрі, двобічного ураження легень ( $p < 0,05$ ). У той же час резистентність до інших ПТП I та II ряду (окрім фторхінолонів та аміноглікозидів) була однаково високою (перевищувала 40%) як серед нових, так і повторних випадків захворювання ( $p > 0,05$ ), за виключенням резистентності до ПАСК, котра визначена

у 2,6% проти 23,0% хворих відповідно ( $p < 0,05$ ).

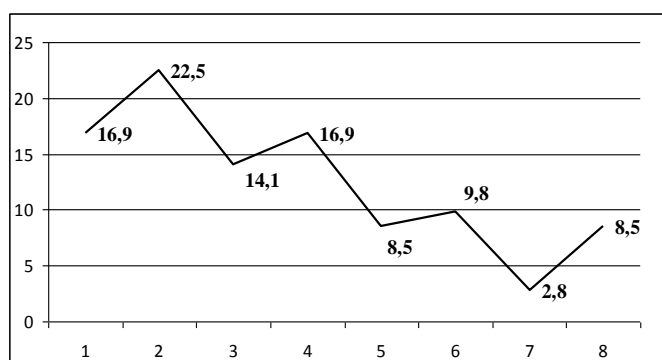
На кінець ОК АМБТ ефективність лікування у хворих на МРТБ була знижена за рахунок результату «перерване лікування» у 14,3% хворих з новими випадками та у 18,8% – з повторними. При цьому переважна більшість, як серед нових випадків у 91,2% хворих, так і серед випадків повторного лікування у 78,5% переривали лікування саме після припинення бактеріовиділення: середній строк перерв лікування був однаковий та становив  $(263,9 \pm 22,3)$  та  $(232,2 \pm 18,8)$  доби відповідно ( $p > 0,05$ ), а строк припинення бактеріовиділення –  $(82,9 \pm 11,3)$  та  $(75,2 \pm 7,1)$  доби ( $p > 0,05$ ). Третина хворих перервала лікування з 4-го до 8-го міс. (у 29,4% та у 30,8% відповідно). На основі отриманих даних, встановлено, що основними несприятливими чинниками перерваного лікування були наступні: МРТБ із випадку «лікування після перерви» (ВШ = 8,12; конфіденційний інтервал (КІ) = 3,36–19,6); великі каверни (ВШ = 2,05; КІ = 1,15–3,68) та множинні каверни (ВШ = 1,80; КІ = 1,14–2,85), двобічний процес у легнях (ВШ = 2,13; КІ = 1,35–3,36), анамнез прийому ПТП як I ряду (ВШ = 1,88; КІ = 1,7–3,0), так і II ряду (ВШ = 8,84; КІ = 5,36–14,55), погана прихильність до лікування (ВШ = 4,51; КІ = 2,54–8,03).

Аналіз результатів лікування на кінець ОК АМБТ у хворих на РРТБ показав, що ефективність лікування у пацієнтів як з новими, так і повторними випадками захворювання, знижувалась за рахунок результатів «невдача лікування» (у 8,8% або 41,0% хворих,  $p < 0,05$ ) та «помер» (у 11,7% або 9,0% хворих,  $p > 0,05$ ). А основними чинниками неефективності АМБТ у хворих на РРТБ були: супутня ВІЛ-інфекція (ВШ = 27,36; КІ = 3,54–211,48); великі каверни (ВШ = 2,83; КІ = 1,37–5,89) та множинні каверни (ВШ = 2,38, КІ = 1,21–4,69); анамнез прийому ПТП II ряду (ВШ = 2,07, КІ = 1,05–4,09), зокрема–фторхінолонів (ВШ = 2,12, КІ = 1,09–4,12). Лікування без фторхінолонів 4 покоління (ВШ = 3,91, КІ = 1,20–12,78) та лінезоліду (ВШ = 3,16, КІ = 1,6–6,24) у режимах АМБТ також є значним чинником ризику неефективного лікування.

Дослідження динаміки припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ та РРТБ у результаті застосування ІФ АМБТ стандартної тривалості представлена на рис. 3.



Хворі на МРТБ, міс.

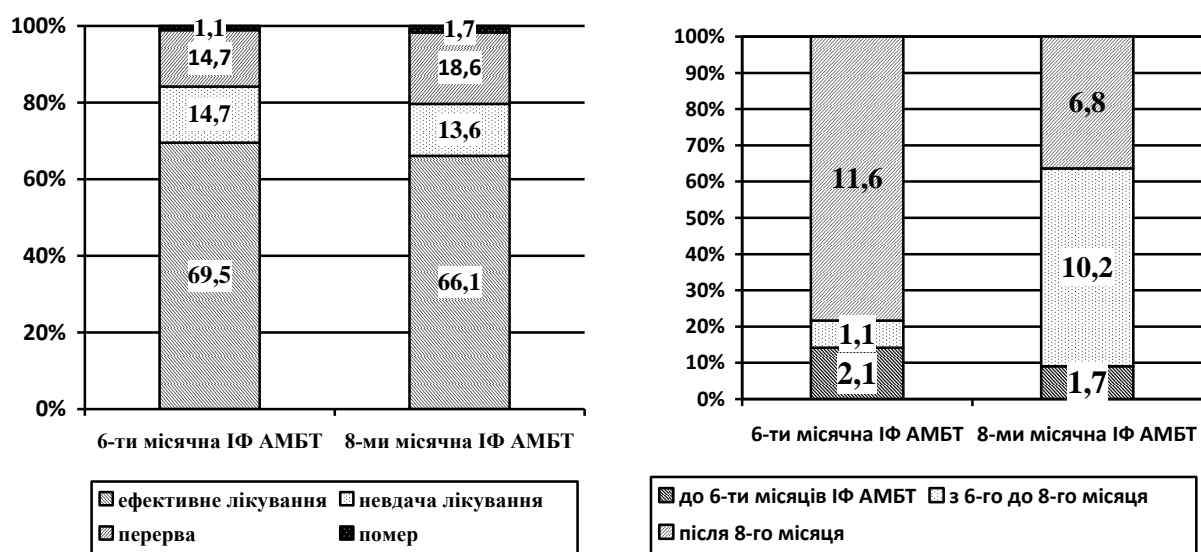


Хворі на РРТБ, міс.

**Рис. 3 Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ та РРТБ**

Встановлено, що у переважній кількості пацієнтів (у 82% з МРТБ та у 70,4% з РРТБ), у котрих бактеріовиділення припинилось, строки його припинення були впродовж перших 4-х міс. ІФ АМБТ. У хворих на МРТБ (без РРТБ) термін припинення бактеріовиділення залежав від випадку захворювання: нові випадки переважали серед хворих, у котрих термін припинення бактеріовиділення був до 4-х міс., ніж серед тих, у кого бактеріовиділення не припинилось взагалі (у 26,9% проти 10,9% ,  $p < 0,05$ ). Суттєвими чинниками ризику продовження бактеріовиділення були визначені: резистентність до фторхінолонів (ВШ = 5,1, КІ = 3,04 – 8,53), та протіонаміду (ВШ = 1,72, КІ = 1,1 – 2,7). При цьому у хворих на РРТБ термін припинення бактеріовиділення не залежав від випадку захворювання та резистентності до основних препаратів, а умовою припинення бактеріовиділення до 4-х міс. стало застосування лінезоліду у режимі АМБТ (ВШ = 14,21, КІ = 5,2 – 38,8).

Проведено порівняння ефективності 6-ти і 8-ми міс. тривалості ІФ АМБТ у хворих з новими випадками МРТБ (рис. 4).



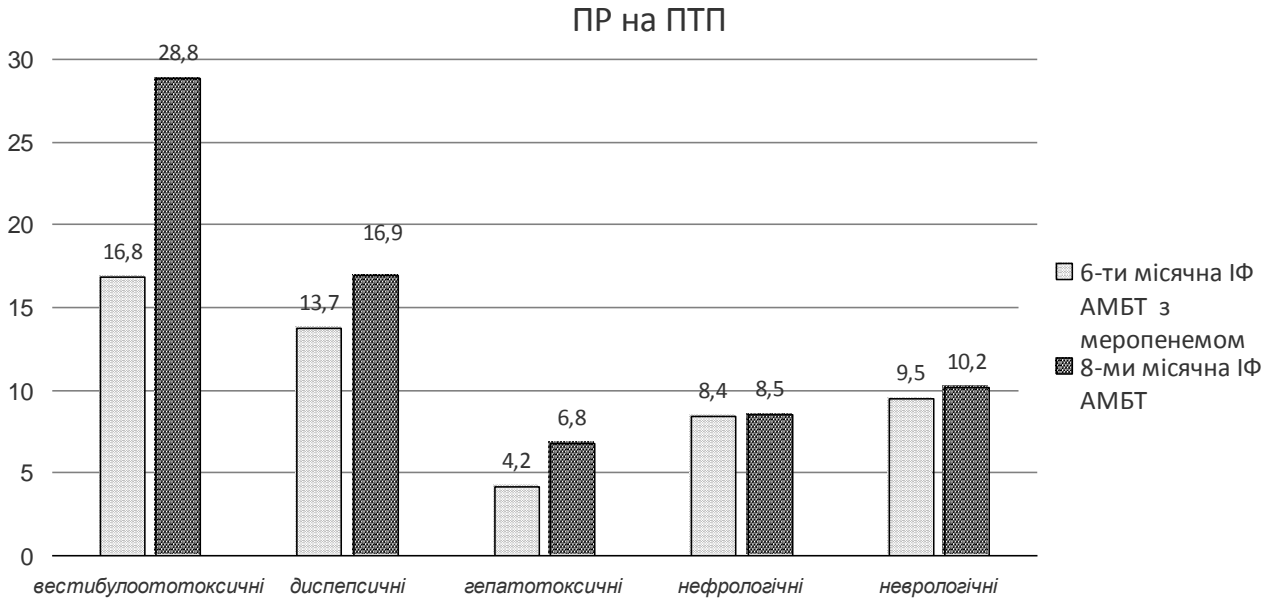
Результати лікування

Структура перерваного лікування

**Рис. 4 Ефективність 6-ти або 8-ми міс. інтенсивної фази АМБТ у хворих на МРТБ, %**

У хворих на МРТБ 6-ти та 8-ми місячна тривалість ІФ АМБТ були однаково ефективними. Однак, у структурі перерв серед хворих з 8-ми місячною ІФ АМБТ, значно більше перерв у термін з 6-го до 8-го міс. лікування, порівняно з 6-ти міс. ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні переносимості 6-ти і 8-ми міс. тривалості ІФ АМБТ у хворих з новими випадками МРТБ (рис. 5) встановлено, що ПР виникали значно рідше при 6-ти міс. тривалості ІФ, ніж при 8-ми міс. ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 5** Переносимість 6-ти або 8-ми міс. інтенсивної фази у хворих на МРТБ, %

У структурі ПР вестибуло-ототоксичні реакції значно рідше реєструвались у хворих з 6-ти міс. тривалістю ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).

Показники ефективності удосконаленого режиму АМБТ (табл. 1) із включенням меропенему та з наявними чинниками ризику неефективного лікування у хворих на РРТБ оцінювали по завершенню ІФ АМБТ.

Таблиця 1

**Ефективність лікування хворих на РРТБ на момент завершення інтенсивної фази АМБТ**

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	удосконалений режим АМБТ (з меропенемом), (n=30)		індивідуалізований режим АМБТ (без меропенему), (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
МБТ(-) загалом	22	73,3	14	46,7*
перерва МБТ(+)	1	3,3	0	0
невдача МБТ (+)	7	23,3	15	50,0*
МБТ(+) загалом	8	26,7	15	50,0
Помер	0	0	1	3,3
Припинення бактерiovиділення до 4-х міс.	18	62,1	6	20,7*
Середній строк припинення бактерiovиділення	93,2 ± 10,4		154,1 ± 23,7*	

Примітка. \* – різниця показника статистично значима між групами порівняння ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у хворих на РРТБ з наявними негативними чинниками результату «неефективного лікування» («невдача лікування» та «помер»), додаткове призначення до режиму ІФ АМБТ меропенему протягом перших 2-х міс. лікування додатково до режиму ІФ АМБТ, що включав лінезолід, моксифлоксацин та капреоміцин, дозволило значно покращити частоту та строк припинення бактеріовиділення ( $p < 0,05$ ) та скоротити тривалість ІФ АМБТ до 6-ти міс. у 62,1% проти 20,7% хворих ( $p < 0,05$ ).

При вивченні переносимості удосконаленого режиму АМБТ у хворих на РРТБ (табл. 2) встановлено, що удосконалення режиму АМБТ порівняно з режимом АМБТ без меропенему, призвело до виникнення ПР у більшій кількості хворих ( $p < 0,05$ ), у першу чергу за рахунок гастроінтестинальних ПР ( $p < 0,05$ ). Але більшість побічних реакцій (у 60,0% та у 40,0% хворих) були 1-2-го ступенів тяжкості та усунені шляхом застосування симптоматичних препаратів.

Таблиця 2

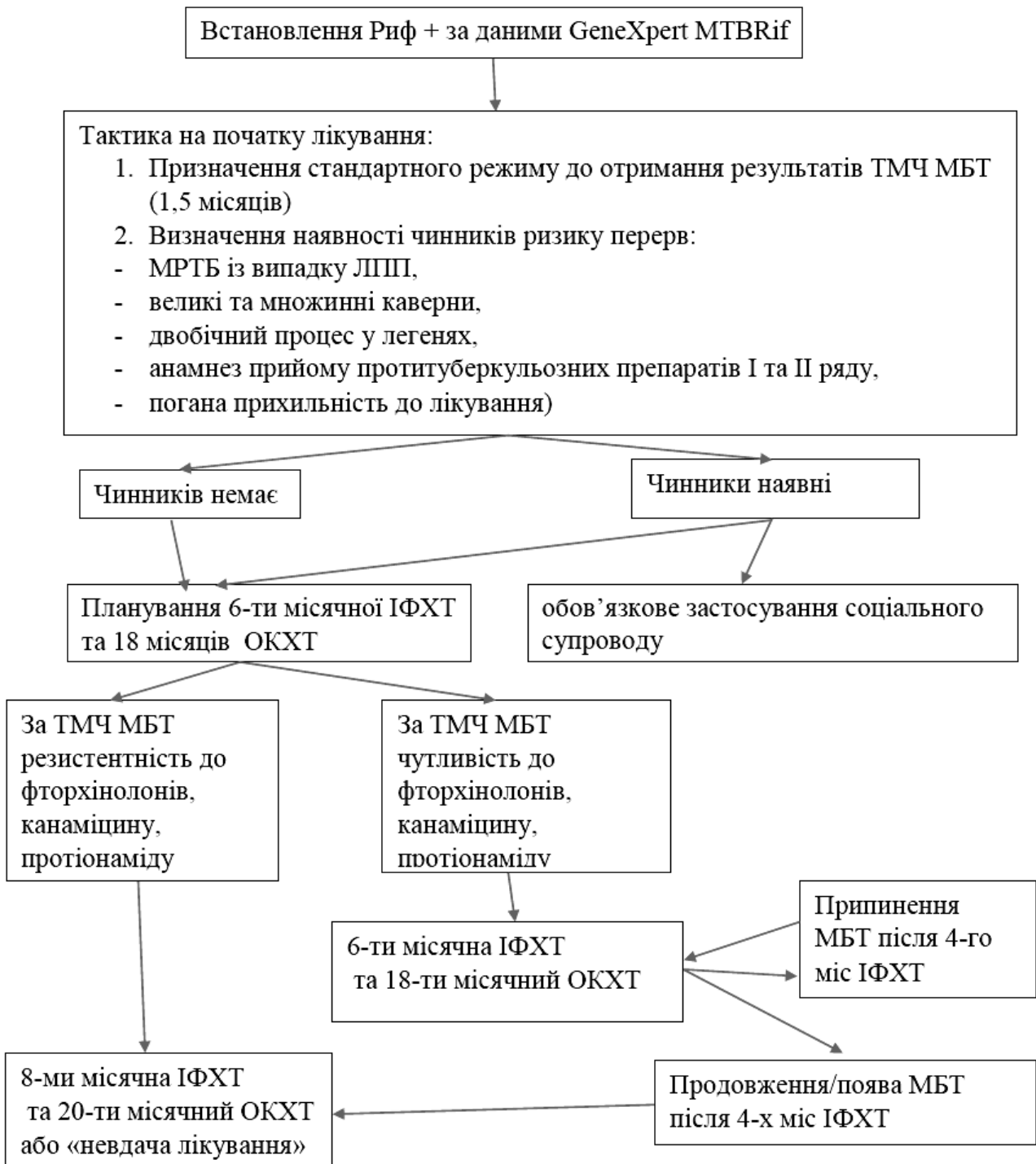
**Переносимість лікування серед хворих на РР ТБ на момент завершення інтенсивної фази АМБТ**

Показники переносимості та безпечності АМБТ	Кількість хворих			
	удосконалений режим АМБТ (з меропенемом), (n=30)		індивідуалізований режим АМБТ (без меропенему), (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Реєстрація побічних реакцій загалом	23	76,7*	15	50,0
ПР 1-го ступеня вираженості	5	16,7	3	10,0
ПР 2-го ступеня вираженості	13	43,3	9	30,0
ПР 3-го ступеня вираженості	3	10,0	2	6,7
ПР 4-го ступеня вираженості	2	6,7	1	3,3
Серйозні ПР	3	10,0	2	6,7
Гастроінтестинальні	18	60,0	10	33,3*
Гепатотоксичні	3	10,0	1	3,3
Вестибулярні	3	10,0	1	3,3
Артралгії	0	0	1	3,3
Нефрологічні	0	0	1	3,3
Психоемоційні	0	0	1	3,3
Неврологічні	1	3,3	0	0
Анемія	1	3,3	0	0
Алергічні	0	0	0	0

Примітка. \* – різниця показника статистично значима між групами порівняння ( $p < 0,05$ ).

Алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми міс. інтенсивної фази у хворих на МРТБ (рис. 6) та РРТБ (рис. 7) легень полягає у

скороченні ІФ АМБТ до 6-ти міс. хворим, у котрих бактеріовиділення припинилось до 4-х міс. від початку лікування.



**Рис. 6 Алгоритм диференційованого підходу для призначення тривалості ІФХТ у хворих на МРТБ**

Додатковою умовою для продовження 6-ти міс. ІФ АМБТ для хворих на МРТБ легень є не відношення до випадків з невдачею повторних курсів АМБТ та резистентність до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду.





**Рис 7. Алгоритм диференційованого підходу для призначення тривалості ІФХТ у хворих на РРТБ**

Додатковою умовою для хворих на РРТБ є відсутність несприятливих чинників результатів «неефективне лікування» або «помер» або призначення таким хворим меропенему протягом перших 2-х міс. від початку лікування. Усім іншим хворим доцільно проводити ІФ АМБТ стандартної тривалості – 8 міс.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі сучасної фтизіатрії – підвищення ефективності лікування у хворих на МРТБ та РРТБ, що мають чинники ризику неефективного лікування, шляхом застосування скороченої 6-ти міс. ІФ АМБТ, котра у хворих на РРТБ також додатково включає меропенем протягом перших 2-х міс. лікування.

1. Серед хворих на МРТБ легень розширена резистентність МБТ діагностується у 22,5% хворих, з них у 20,4% з новими та у 40,4% з повторними випадками туберкульозу. Профіль з резистентністю тільки до ізоніазиду та рифампіцину діагностується у 19,8% хворих з новими випадками та у 11,0% раніше лікованих хворих ( $p < 0,05$ ).

2. На кінець основного курсу АМБТ ефективність лікування у хворих на МРТБ знижується за рахунок результату «перерване лікування» у 14,3% хворих з новими випадками та у 18,8% – з повторним лікуванням. Більшість хворих (91,2% та 78,5% ) переривають лікування саме після припинення бактеріовиділення, та третина з них – з 4-го до 8-го міс. від початку лікування. Встановлені несприятливі чинники результату «перерване лікування»: МРТБ із випадку «лікування після перерви», великі та множинні каверни, двобічний процес у легенях, анамнез прийому ПТП I-II ряду, погана прихильність до лікування. У хворих на РРТБ на кінець основного курсу АМБТ ефективність лікування знижується за рахунок показників «неефективного лікування»: «невдача лікування» (у 8,8% або 41,0% хворих,  $p < 0,05$ ) та «помер» (у 11,7% або 9,0% хворих,  $p > 0,05$ ). Визначені несприятливі чинники «неефективного лікування»: ВІЛ-інфекція; великі та множинні каверни; анамнез прийому ПТП II ряду, зокрема – фторхінолонів; лікування без фторхінолонів 4 покоління та лінезоліду у режимах АМБТ.

3. Серед хворих на МРТБ або РРТБ строк припинення бактеріовиділення до 4-х міс. визначається у 82,0% або у 70,4% хворих відповідно. В терміни після 4-х міс. бактеріовиділення припиняється в поодиноких випадках і в основному серед повторних курсів АМБТ (40,4% ,  $p < 0,05$ ). Бактеріовиділення продовжується більше 4-х міс. у хворих на МРТБ, які мають несприятливі чинники: резистентність до фторхінолонів та протіонаміду. У хворих із РРТБ основною умовою припинення бактеріовиділення до 4-х міс. є застосування лінезоліду у режимі АМБТ.

4. У хворих на МРТБ скорочення інтенсивної фази АМБТ до 6-ти міс., порівняно з 8-ми міс., призводить до значного зменшення вестибуло-ототоксичних побічних реакцій (у 16,8% проти 28,8% хворих) та перерв у термін з 6-го до 8-го міс. лікування (у 10,2% проти 1,1% хворих) ( $p < 0,05$ ). Що дозволяє на кінець основного курсу АМБТ досягати «ефективного лікування» у однакової кількості пацієнтів (у 69,5% та у 66,1% хворих).

5. У хворих на РРТБ із наявними чинниками ризику виникнення результатів «невдача лікування» та «помер» підвищується ефективність лікування за рахунок призначення меропенему протягом перших 2-х міс лікування додатково до режиму інтенсивної фази АМБТ: бактеріовиділення припиняється у 73,3% проти 46,7% хворих, строк припинення бактеріовиділення становить ( $93,2 \pm 10,4$ ) проти

(154,1 ± 23,7) доби, (p < 0,05), що дозволяє скоротити тривалість ІФ АМБТ до 6-ти міс. у 62,1% проти 20,7% хворих (p < 0,05).

6. Переносимість режиму АМБТ з включенням меропенему є задовільною: у більшості хворих виникають побічні реакції 1–2 ступеня вираженості, що ліквідуються симптоматичними засобами та не потребують відміни меропенему (у 76,7% проти 50,0% хворих), (p < 0,05). Основними побічними реакціями даного режиму АМБТ є гастроінтестинальні (у 60,0% проти 33,3% хворих, p < 0,05).

7. Покроковий алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми міс. інтенсивної фази полягає у врахуванні від початку лікування чинників «переваного лікування» у хворих на МРТБ та «неефективного лікування» у хворих на РРТБ. Інтенсивна фаза у хворих на МРТБ подовжується до 8-ми міс. після отримання резистентності до фторхінолонів та протіонаміду (у хворих на МРТБ) та у разі продовження бактеріовиділення після 4-х міс. лікування. Показаннями для призначення карбапенемів у хворих на РРТБ є наявність несприятливих чинників отримання результатів «неефективного лікування».

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на МРТБ у разі наявності несприятливих чинників результату «перерваного лікування», потрібно призначати 6-ти місячну інтенсивну фазу АМБТ без зміни її стандартного складу. При отриманні додаткових даних щодо резистентності МБТ до фторхінолонів і протіонаміду або якщо бактеріовиділення не припиняється після 4-го міс. лікування, тривалість інтенсивної фази АМБТ потрібно змінювати на 8-ми місячну.

2. Хворим на РРТБ у разі наявності від початку інтенсивної фази несприятливих чинників результатів «невдача лікування» та «помер», потрібно призначати індивідуалізований режим АМБТ з включенням лінезоліду та додавати карбапенем на перші 2 місяці, із загальною тривалістю інтенсивної фази 6 місяців. Якщо бактеріовиділення не припиняється після 4-х міс. лікування, то тривалість інтенсивної фази АМБТ змінюється на 8-ми місячну.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю [Текст] / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2. – С. 13–17. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

2. Черенько С. О. Частота офлоксацин- та аміноглікозидрезистентних штамів мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, А. І. Барбова // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2. – С. 22–26. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання окремих фрагментів тексту).

3. Черенько С. О. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу [Текст] / С. О. Черенько, Н. В. Гран-

кіна, Ю. О. Сенько // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (3). – С. 503–509. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.

4. Черенько С. О. Частота та характер побічних реакцій під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24 (2). – С. 507–513. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.

5. Черенько С. О. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, М. В. Погребна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 4 (23). – С. 7–11. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

6. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, Л. М. Процик, Н. В. Гранкіна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2. – С. 22–29. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

7. Эффективность и переносимость карбапенемов при лечении больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью [Текст] / Н. А. Литвиненко, Н. В. Гранкина, А. А. Варицкая, О. П. Чоботар, М. В. Погребна // Modern Science – Moderní věda. – Praha, Česká republika, Nemoros, 2016. – № 6. – P. 115–126. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання окремих фрагментів текст). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

8. Факторы неэффективного лечения у больных с мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью [Текст] / Н. А. Литвиненко, А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, О. П. Чоботар, Ю. А. Сенько // The scientific heritage. – 2017. – № 10(1). – С. 24 – 32. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

9. Гранкіна Н. В. Аналіз впливу соціального супроводу на ефективність амбулаторного лікування хворих на туберкульоз, які відносяться до груп ризику щодо переривання лікування [Текст] / Н. В. Гранкіна, Н. Є. Марченко, О. А. Несмашна // Матеріали наук.-практ. конф. «Читання» пам'яті академіка

Л. В. Громашевського, (Київ, 12–13 жовт. 2016 р.). – К., 2016. – С. 25–27. (*Пошукач: участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту*).

10. Гранкіна Н. В. Частота та характер побічних реакцій під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н. В. Гранкіна // Матеріали наук.-практ. конф. «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, (Київ, 12–13 жовт. 2016 р.). – К., 2016. – С. 22.

11. Гранкіна Н. В. Чинники ризику неефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н. В. Гранкіна // Тези наук.-практ. конф. «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» : Матеріали наук.-практ. конф. «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, (Київ, 12–13 жовт. 2016 р.). – К., 2016. – С. 23–24.

12. Гранкіна Н. В., Литвиненко Н. А. 8-місячна інтенсивна фаза хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз: наскільки це необхідно? : матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», (Київ, 31 берез. 2016 р.) [Текст] / Н. В. Гранкіна, Н. А. Литвиненко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 29–31. (*Пошукач: участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту*).

## АНОТАЦІЯ

**Гранкіна Н. В. Удосконалення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширеною резистентністю.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю, що мають чинники ризику неефективного лікування, шляхом застосування скороченої 6-ти міс. інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, котра у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю додатково включала меропенем протягом перших 2-х міс. лікування.

У хворих на мультирезистентний туберкульоз у разі застосування 6-ти міс. інтенсивної фази, порівняно з 8-ми міс., зареєстровано менше вестибуло-ототоксичних побічних реакцій (у 16,8% проти 28,8% хворих) та перерв лікування у термін з 6-го до 8-го міс. лікування (у 10,2% проти 1,1% хворих,  $p < 0,05$ ) на фоні однакової ефективності лікування.

У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю та наявними чинниками ризику результатів «невдача лікування» та «помер», призначення

меропенему протягом перших 2-х міс. призвело до припинення бактеріовиділення у 73,3% проти 46,7% хворих на тлі задовільної переносимості лікування.

Розроблені алгоритми диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми міс. інтенсивної фази полягали у врахуванні чинників ризику отримання несприятливих результатів лікування, резистентності до фторхінолонів та тіоамідів, строків припинення бактеріовиділення.

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю, тривалість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, несприятливі чинники невдалого лікування, припинення бактеріовиділення, карбапенеми, алгоритм лікування.

## ABSTRACT

**Hrankina N. V. Improvement of the intensive phase of antimycobacterial therapy in patients with multidrug and extensively drug resistant pulmonary tuberculosis.** – The manuscript.

The dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.26 – Phthisiology. – State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The objective of the dissertation is to solve the actual problem of phthisiology – to increase the treatment efficacy in patients with MDRTB and XDRTB, with risk factors for unfavourable treatment outcomes, by applying a reduced 6 months intensive phase of antimycobacterial therapy, which in patients with XDRTB additionally included meropenem during the first 2 months of treatment.

It was found that in case of application of 6 months intensive phase (compared to 8 months) to the patients with MDR TB, there were fewer vestibular-ototoxic adverse reactions (in 16.8% versus 28.8% patients) and treatment interruptions in the 6-th to 8-th month period of treatment (in 10,2% versus 1,1% patients,  $p < 0,05$ ) with the same treatment efficacy.

In patients with XDRTB and risk factors for the treatment results such as «treatment failure» and «died», using meropenem for the first 2 months has led to better results of sputum conversion in 73.3% versus 46.7% patients with a satisfactory tolerability of treatment.

The developed algorithms of the differentiated approach to the appointment of 6 or 8 months intensive phase were used to consider risk factors of unfavourable treatment outcomes, resistance to fluoroquinolones and thioamides, and the terms of termination of sputum conversion.

**Key words:** multidrugresistant pulmonary tuberculosis, extensively drug resistant pulmonary tuberculosis, duration of intensive phase of antimycobacterial therapy, adverse factors of unfavourable treatment outcomes, sputum conversion, carbapenems, treatment algorithm.

## АННОТАЦИЯ

**Гранкина Н. В. Усовершенствование интенсивной фазы антимикобактериальной терапии у больных мультирезистентным и туберкулезом легких с расширенной резистентностью. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – повышению эффективности лечения у больных мультирезистентным и туберкулезом легких с расширенной резистентностью, имеющих факторы риска неэффективного лечения, путем применения сокращенной 6-ти месячной интенсивной фазы антимикобактериальной терапии, которая у больных туберкулезом с расширенной резистентностью дополнительно включала меропенем в течение первых 2-х месяцев лечения.

Среди больных мультирезистентным туберкулезом, расширенную резистентность МБТ диагностировали у значительного числа больных (22,5%), из них первичная резистентность была у 40,4% больных с повторными случаями и у 20,4% больных с новыми случаями заболевания.

К концу основного курса химиотерапии эффективность лечения у больных мультирезистентным туберкулезом снижена за счет результата «прерванное лечение» – у 14,3% больных с новыми случаями и у 18,8% – с повторным лечением, соответственно. Среди больных, прервавших лечение, определялись факторы риска: случай «лечение после перерыва», большие и множественные каверны, двусторонний процесс в легких, анамнез приема противотуберкулезных препаратов I и особенно II ряда, плохая приверженность к лечению. У больных с туберкулезом с расширенной резистентностью эффективность лечения среди новых или повторных случаев снизилась за счет таких результатов за когортным анализом как «неудача лечения» (у 8,8 – 41,0% больных) и «умер» (у 11,7 – 9,0% больных). Эти результаты чаще возникали у больных с ВИЧ-инфекцией, большими и множественными кавернами, анамнезом приема противотуберкулезных препаратов II ряда, в частности фторхинолонов, лечением без фторхинолонов 4 поколения и линезолида.

Среди больных мультирезистентным туберкулезом или с расширенной резистентностью срок прекращения бактериовыделения до 4-х месяцев достоверно определили у большинства больных (у 82,0% или у 70,4% больных соответственно). Определены существенными факторы риска продолжения бактериовыделения: резистентность к фторхинолонам и протионамиду. У больных с расширенной резистентностью условием прекращения бактериовыделения в сроки до 4-х месяцев было применение линезолида в режиме антимикобактериальной терапии.

У больных с мультирезистентным туберкулезом результат «эффективное лечение» установлен у 69,5% больных с 6-ти месячной продолжительностью интенсивной фазы антимикобактериальной терапии, и у 66,1% больных – с 8-ми месячной соответственно. Это связано со значительно меньшим количеством

вестибуло-ототоксических побочных реакций (у 16,8% против 28,8% больных) и перерывов лечения в период с 6-го по 8-й месяцы лечения (у 10,2% в сравнение с 1,1% больных соответственно,  $p < 0,05$ ).

У больных туберкулезом с расширенной резистентностью и имеющимися факторами риска результатов «неудача лечения» и «умер», назначение меропенема в течение первых 2-х месяцев привело к достоверному повышению эффективности лечения: бактериовыделение прекратилось у 73,3% против 46,7% больных, срок прекращения бактериовыделения составил  $(93,2 \pm 10,4)$  против  $(154,1 \pm 23,7)$  суток на фоне удовлетворительной переносимости лечения. Это позволило достоверно сократить продолжительность интенсивной фазы химиотерапии до 6-ти месяцев у 62,1% против 20,7% больных.

Алгоритм дифференцированного подхода к назначению 6-ти или 8-ми месячной интенсивной фазы заключался в учитывании факторов риска получения неблагоприятных результатов лечения, резистентности к фторхинолонам и тиоамидам, сроков прекращения бактериовыделения.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, туберкулез с расширенной резистентностью, продолжительность интенсивной фазы антимикобактериальной терапии, неблагоприятные факторы неудачного лечения, прекращение бактериовыделения, карбапенемы, алгоритм лечения.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

абс.	– абсолютна величина
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
ВШ	– відношення шансів
г	– грам
г/добу	– грам на добу
ІФ АМБТ	– інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії
КІ	– конфіденційний інтервал
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
мг	– міліграм
міс.	– місяць
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз легень
ОК АМБТ	– основний курс антимікобактеріальної терапії
ПТП	– протитуберкульозні препарати
ПР	– побічні реакції
ПФ АМБТ	– підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії
РРТБ	– туберкульоз із розширеною резистентністю
табл.	– таблиця
ТБ	– туберкульоз
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості



---

Підписано до друку 24.10.2017 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 92.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)