

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Гранкіна Наталія Вячеславівна

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

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

14.01.26 — фтизіатрія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Н. В. Гранкіна

Науковий керівник Литвиненко Наталія Анатоліївна, кандидат медичних наук

Київ — 2017

АНОТАЦІЯ

Гранкіна Н.В. Удосконалення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширеною резистентністю. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина). – 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.

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 ($p < 0,05$). 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»: «невдач 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. 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. 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). 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 ($154,1 \pm 23,7$) доби, ($p < 0,05$), що дозволяє скоротити тривалість ІФ АМБТ до 6-ти міс. у 62,1 % проти 20,7 % хворих ($p < 0,05$). 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, $p < 0,05$).

Покроковий алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми міс. інтенсивної фази полягає у врахуванні від початку лікування чинників «перерваного лікування» у хворих на МРТБ та «неефективного лікування» у хворих на РРТБ. Інтенсивна фаза у хворих на МРТБ продовжується 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».

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.

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.

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 (222 – medicine). – State Organization “National

Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2017.

The dissertation is dedicated to solution of an actual task of Phthisiology – increase of treatment efficiency in patients with multidrug and extensively drug resistant tuberculosis that have risk factors of unfavourable treatment by means of application of reduced 6-months intensive phase of antimycobacterial therapy which additionally includes meropenem during first two treatment months in patients with extensively drug resistant tuberculosis. Among ill with multidrug resistant pulmonary tuberculosis the MTB extensive resistance is diagnosed in 22,5% of patients, 20,4% of them are with new and 40,4 % with recurrent cases of tuberculosis. The profile with resistance only to isoniazid and rifampicin is diagnosed in 19,8 % of patients with new cases and 11.0 % of previously treated patients ($p<0.05$). At the end of the basic course of antimycobacterial therapy treatment efficiency in patients with MDRTB is reduced due to result of “discontinued treatment” in 14,3% of patients with new cases and 18,8 % with retreatment. The majority of patients (91,2% and 78,5%) discontinue treatment after sputum conversion, the third of them – from the 4th till 8th month since treatment begging. The adverse factors of result “discontinued treatment” are determined: MDRTB in case of “treatment after pause”, two-sided process in lungs, large and multiple caverns, anamnesis of intake of antituberculosis drugs of I-II range, bad compliance. In patients with XDRTB treatment efficiency is reduced due to indexes “unfavourable treatment”: “treatment failure” (in 8,8% or 41,0% of patients, $p<0,05$) and “died” (in 11,7 % or 9,0% of patients, $p>0,05$) at the end of the basic course of antimycobacterial therapy. The adverse factors of “unfavourable treatment” are determined: HIV-infection, large and multiple caverns; anamnesis of intake of antituberculosis drugs of I-II range, namely fluoroquinolones; treatment without the 4th generation fluoroquinolones and linezolid in antimycobacterial therapy regimen. Among patients with MDRTB and XDRTB term of sputum conversion before 4 months is determined in 82,0% or 70,4% of ill correspondingly. After 4 months term sputum conversion rarely happens and mainly among repeated course of antimycobacterial

therapy (40,4% p-0,05). Sputum lasts for more than 4 months in patients with MDRTB having adverse factors: resistance to fluoroquinolones and protionamide. In patients with XDRTB the basic condition of sputum conversion before 4 months is an administration of linezolid in antimycobacterial therapy regimen. In patients with MDRTB reduction of intensive phase of antimycobacterial therapy by 6 months in comparison with 8 months leads to significant decrease of vestibule-ototoxic adverse reactions (in 16,8 % vs. 28,8% of patients) and pauses for period from 6- to 8-months treatment (in 10,2 % vs. 1,1% of patients) (p<0,05). That allows reaching of “favourable treatment” in the same number of patients (in 69,5% and 66,1 % in patients) at the end of the basic antimycobacterial therapy course. In patients with XDRTB with obvious factors of outcomes “treatment failure” and “died” the treatment efficiency is increased due to prescription of meropenem during the first 2 months of treatment in addition to intensive phase of antimycobacterial therapy: sputum conversion happens in 73,3% vs. 46,7% of patients, term of sputum conversion is (93,2±10,4) vs. (154,1 ±23,7) days, (p-<0,05), which permits to decrease duration of the intensive phase of antimycobacterial therapy to 6 months in 62,1% vs. 20,7 % of patients (p<0,05). Acceptability of antimycobacterial therapy regimen with meropenem inclusion is satisfactory: in majority of patients the adverse reactions of 1-2 stage occur, which are eliminated by symptomatic medications not requiring meropenem withdrawal (in 76,7% vs. 50,0% of patients), (p<0,05). The basic adverse reactions of this antimycobacterial therapy regimen are gastrointestinal (in 60,0% vs. 33,3 patients, p <0,05).

The step-by-step algorithm of differentiated approach to prescription of 6- or 8-month intensive phase lies in consideration of factors of “discontinued treatment” in patients with MDRTB and “unfavourable treatment” in patients with XDRTB from the treatment beginning. The intensive phase in patients with MDRTB continues till 8 months after receipt of resistance to fluoroquinolones and protionamide (in patients with MDRTB) and in case of sputum continuation after 4 months of treatment. The indications for carbapenems in patients with XDRTB are availability of adverse factors

for receipt of “unfavourable treatment” outcomes.

The scientific data on the structure of patients with multidrug and extensively drug resistant pulmonary tuberculosis in Ukraine are supplemented. It is determined that patients with primary resistance constitute the major part (40,4% and 20,4%), resistance to isoniazid and rifampicin occurs only in 19,8% of patients with new cases and only in 11,0% with retreatment.

It is determined that foremost treatment efficiency is decreased due to result “discontinued treatment” in term from 4th till 8th month of antimycobacterial therapy in patients with multidrugresistant pulmonary tuberculosis and in patients with extensively drug resistant pulmonary tuberculosis - due to results “treatment failure” and “died”. The mentioned adverse factors of unfavourable treatment outcomes have become the key link in algorithms of defining of optimal duration of intensive phase of antimycobacterial therapy and prescription of carbapenems.

The new scientific data are determined on frequency and terms of sputum conversion which depended from disease case: in 70,4 -82,0% of patients with new cases sputum conversion happened in term before 4-months treatment and generally later - in patients with failure of repeated course of antimycobacterial therapy and fluoroquinolones and protionamide resistance.

The scientific data are obtained concerning better efficiency of intensive phase of antimycobacterial therapy of 6-months duration in comparison with 8-months without its composition change (in 69,5% vs. 66,1% of patients correspondingly) in patients with multidrugresistant pulmonary tuberculosis due to considerably less cases of discontinued treatment and adverse reactions. It is proved that prescription of meropenem in individualized regimen during first 2 months of intensive phase of antimycobacterial therapy against the background of satisfactory acceptability increases treatment efficiency in patients with extensively drug resistant pulmonary tuberculosis having risk factors of outcomes “treatment failure” and “died” to 73,3% vs. 46,7%. The algorithms of differentiated approach to prescription of 6- or 8-months intensive phase

of antimycobacterial therapy in patients with multidrugresistant and extensively drug resistant pulmonary tuberculosis are developed.

The cohorts of patients with MDRTB whom intensive phase of antimycobacterial therapy of 6-month duration was prescribed (patients with MDRTB with defined risk factors of discontinued treatment with retained sensitivity to fluoroquinolones, aminoglycosides, protionamide and in case of sputum conversion before the 4th month of treatment) are determined which will permit to reduce quantity of cases of discontinued treatment.

The cohorts of patients with XDRTB whom meropenem needs to be applied in antimycobacterial therapy regimen (patients with XDRTB with defined risk factors of such unfavourable treatment outcomes according to cohort analysis as “treatment failure” and “died”) are defined which will permit to speed up sputum conversion and reduce duration of intensive phase of antimycobacterial therapy.

The scheme of meropenem application under individual regimen of antimycobacterial therapy increasing efficiency of treatment of patients with XDRTB is developed.

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

Список публікацій здобувача

1. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю / 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 / 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 / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, 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 / 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 / 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 / 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 / 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. Р. 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 / 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 / Н. В.Гранкіна, Н. Є. Марченко, О. А. Несмашна // Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. 12 - 13 жовтня 2016 р., м. Київ. 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 / Н. В. Гранкина // Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. 12 – 13 жовтня 2016 р., м. Київ – С. 22.

11. Гранкіна Н. В. Чинники ризику неефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. В. Гранкіна // Тези науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» : Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. 12 – 13 жовтня 2016 р., м. Київ. – С. 23-24.

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

З М І С Т

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 Огляд літератури та вибір напрямків дослідження.....	29
1.1. Структура хворих на мультирезистентний туберкульоз, ефективність лікування у світі та Україні.....	29
1.2. Вивчення чинників неефективного лікування у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ..	37
1.3. Дослідження оптимального складу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю.....	43
1.4 Тенденції щодо скорочення лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз.....	47
1.5. Ефективність та переносимість карбапенемів у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ	49
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження, клінічна характеристика обстежених осіб та оцінка результатів лікування.....	53
2.1. Клінічна характеристика дослідження.....	53
2.2. Клінічна характеристика хворих	59
2.3. Обґрунтування кількості пацієнтів в досліджуємих групах.....	61
2.4. Методи обстеження хворих	63
2.5. Методика лікування хворих	68
2.6. Оцінка результатів лікування та переносимості лікування	75
2.7. Статистична обробка результатів дослідження	79
РОЗДІЛ 3 Структура хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ та чинники	

неефективного лікування.....	81
3.1. Структура хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ	82
3.2. Чинники неефективного лікування у хворих на МРТБ та РРТБ.....	88
РОЗДІЛ 4 Частота та динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю	98
4.1. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульозу легень	98
4.2. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ	102
РОЗДІЛ 5. Удосконалення режимів антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ з урахуванням чинників неефективного лікування.....	108
5.1. Ефективність інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз	108
5.2. Переносимість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз	112
5.3. Ефективність меропенему при лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ з наявними чинниками ризику неефективного лікування	114
5.4. Переносимість меропенему при лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ з наявними чинниками ризику неефективного лікування.....	

РОЗДІЛ 6. Алгоритм диференційованого підходу до лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю на основі врахування чинників неефективного лікування.....	121
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	135
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153
ДОДАТОК 1 СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Абс. – абсолютна величина,

АМБТ – антимікобактеріальна терапія,

АлАТ – аланінамінотрансфераза,

АсАТ – аспартатамінотрансфераза,

АБП – антибактеріальні препарати,

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я,

ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень,

ВШ – відношення шансів,

г – грам

Кав – каверни,

КТ – комп'ютерна томографія;

МБТ – мікобактерії туберкульозу,

МРТБ – мультирезистентний туберкульоз,

мг/л – міліграм на літр,

ІФ АМБТ – інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії,

НІФП НАМНУ - Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України”

ОК АМБТ – основний курс антимікобактеріальної терапії,

РРТБ – туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ,

ПР – побічні реакції,

ПРТБ – полірезистентний туберкульоз,

ПТП – протитуберкульозні препарати,

ПТД – протитуберкульозний диспансер;

ПФ АМБТ – підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії,

СПР – серйозні побічні реакції

ст. – ступінь,

ТМЧ – тест медикаментозної чутливості,
УКПМД «Туберкульоз» - Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Туберкульоз»
умов. од. – умовні одиниці,
ХРТБ – хіміорезистентний туберкульоз,
Am – амікацин,
Cm – капреоміцин,
Cs – циклосерин,
CV – каверна,
Cfx – ципрофлоксацин,
Cfz – клофазимін,
CI – конфіденційний інтервал,
E – етамбутол,
Et – етіонамід,
H – ізоніазид,
Gfx – гатіфлоксацин,
Km – канаміцин,
Lzd – лінезолід,
Lfx – левофлоксацин,
Mfx – моксифлоксацин,
Ofx – офлоксацин,
PAS, ПАСК – натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти (ПАСК),
Tzd – теризидон,
Q – фторхінолон,
R – рифампіцин,
S – стрептоміцин,
Z – піразинамід.

ВСТУП

Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) ускладнюється через виключення з арсеналу протитуберкульозних ліків найбільш активних, та характеризується більш низькою ефективністю, значною тривалістю, і потребує застосування більш токсичних препаратів [171]. Експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) розроблені стандартні підходи щодо лікування хворих на МРТБ, хоча вони не мають достатньої доказової бази: тривалість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (ІФ АМБТ) встановлена 8 місяців, протягом якої застосовують ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів – аміноглікозиди [179]. Хворих на мультирезистентний туберкульоз лікують за стандартними або індивідуалізованими режимами антимікобактеріальної терапії (АМБТ) (згідно профілю медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу) із застосуванням 5 препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом 8 місяців із подальшим переходом на 4 препарати ще 12 місяців. Особливістю інтенсивної фази для хворих на МРТБ є обов'язкове включення в схему лікування препаратів з групи аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин, амікацин) або поліпептидів (капреоміцин), не залежно від чутливості мікобактерій туберкульозу до них. Основною метою таких курсів лікування є протиепідемічний ефект, тобто припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз та запобігання виникнення або ампліфікації медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів. Негативним аспектом поліантимікобактеріальної терапії є побічні реакції від протитуберкульозних препаратів (ПТП), які володіють нейро-, ото-, гепато-, а також нефротоксичним ефектами, що також позначається на ефективності лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних і органічних порушень [84].

Тривале застосування аміноглікозидів супроводжується високою частотою побічних реакцій (ПР) від цих препаратів, які супроводжуються втратою слуху та

погіршенням функції нирок. Вказані зміни є незворотніми та призводять до інвалідизації хворих. При цьому ефективність лікування хворих на МРТБ не підвищується (вилікування встановлене близько ніж у 70,0 % випадків), а у хворих на туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) залишається низькою [117].

Ефективність лікування хворих МРТБ залежить від режиму антимікобактеріальної терапії, який можна застосувати у кожного конкретного пацієнта відповідно до тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) мікобактерії туберкульозу (МБТ) [91]. Якщо в схемі лікування застосовують не менше 5 ефективних протитуберкульозних препаратів, до яких визначають чутливість МБТ, то результати лікування хворих на МРТБ є достатньо високими – припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази досягають у 75-85 % хворих [1, 4]. У хворих на РРТБ результати лікування набагато гірші саме через виключення із арсеналу АМБТ найбільш ефективних ліків [49, 51, 69, 70, 71, 72, 76]. За результатами мета-аналізу, проведеного на основі багатьох досліджень, були встановлені наступні результати лікування 560 пацієнтів на РРТБ: вилікування – у 43,7 % хворих, померло – 20,8 % хворих, відповідно [3]. За іншими даними виліковування у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ – у 20-30 % випадках проти 60-70 %. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки [97, 180]. Ці дані співпадають з результатами, отриманими у дослідженні, проведеному у Державній установі “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України” (НІФП НАМНУ), де доведено низьку ефективність лікування хворих на РРТБ, коли не застосовувались резервні або нові ПТП [52, 55].

За попередніми рекомендаціями ВООЗ, тривалість ІФ АМБТ становила 6 місяців, тривалість основного курсу антимікобактеріальної терапії (ОК АМБТ) – 24 місяці [179]. Результати лікування хворих на МРТБ за той період були вкрай недостатніми, тому було вирішено подовжити прийом аміноглікозидів на 2 місяці

та скоротити загальну тривалість лікування до 20-ти місяців. Але в ті роки схеми лікування були менш інтенсивними (не включали лінезолід та карбапенеми, було обмежене застосування фторхінолонів 4 покоління та капреоміцину). Зважаючи на відсутність доказової бази щодо застосування 8-ми місячної тривалості ІФ АМБТ в лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ, метою нашого дослідження було порівняння ефективності та безпечності її 6-ти та 8-ми місячної тривалості.

Для того, щоб попереджати виникнення МРТБ із різним профілем резистентності, у першу чергу РРТБ, необхідно знати причини його виникнення та його поширеність серед хворих, що мають різний досвід попереднього застосування протитуберкульозних препаратів. В Україні були проведені тільки поодинокі дослідження з приводу цього. Так, за даними Литвиненко Н.А. та співавторів, поширеність пре-розширеної резистентності та розширеної резистентності МБТ серед хворих на мультирезистентний туберкульоз легень становить більше 20% та 10%, відповідно [81, 98, 144, 157]. Основними факторами ризику розвинення РРТБ є випадки повторного лікування, застосування у минулому ПТП II ряду, погана прихильність до лікування [57].

Також встановлено, що у хворих, котрі ліковані у минулому ПТП II ряду, ефективність лікування як на момент завершення ІФ АМБТ, так і ОК АМБТ – значно гірша: «ефективне лікування» досягається не більше ніж у 50% хворих, порівняно з 70-80% хворих, відповідно [54]. У хворих на МРТБ, ефективність лікування підвищується як мінімум на 20% у разі ранньої діагностики МРТБ за допомогою молекулярно-генетичних (МГ) методів та якомога раннього та своєчасного початку лікування [15, 54].

У відповідь на поширення проблеми МРТБ і РРТБ всі 53 країни-члени Європейського регіону ВООЗ схвалили консолідований план дій щодо попередження і боротьби з МРТБ і РРТБ, що стало основою нової стратегії ВООЗ на 2017-2035 роки – «Кінець туберкульозу» [180]. Визначено, що на даний час більшість питань в лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ покладається на експертну

думку через відсутність достатньої доказової бази. Ці питання стосуються як тривалості лікування так і вибору оптимальної комбінації протитуберкульозних препаратів за їх переліком та кількістю. Ефективність, переносимість та доцільність використання різних ПТП II ряду та резервних не вивчалась у рамках серйозних наукових досліджень. Ефективність та переносимість ПТП II ряду для лікування хворих на МРТБ та РРТБ детально вивчалась в Україні на базі НІФП НАМНУ. Було встановлено, що для хворих на МРТБ серед ПТП 4-ї групи (тіоаміди, циклосерин та ПАСК) доречними для формування режиму АМБТ можуть бути тільки тіоаміди та циклосерин (при їх включенні до режиму АМБТ значно підвищується ефективність лікування – майже до 80,0 %), у той час як застосування ПАСКу майже не підвищує ефективність лікування. Даний ПТП є необхідним при неможливості застосування інших ПТП 4-ї групи або коли неможливо сформувати режим АМБТ з 4-ма ефективними ПТП без ПАСКу [26]. Найкращі результати застосування ПАСКу отримані тільки при його комбінації з ізоніазидом [30].

Зважаючи на актуальність підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ і РРТБ необхідно вивчати ефективність та переносимість у першу чергу ПТП 5 групи, досвід застосування яких в світі невеликий [180]. У хворих з резистентністю до фторхінолонів і аміноглікозидів необхідно застосовувати ПТП з 5 групи – лінезолід, клофазимін, карбапенеми [128, 140, 180]. Препарати цієї групи називають «препаратами з невстановленою ефективністю» через незначний досвід їх застосування [180].

Єдиний препарат, ефективність якого вивчена дещо більше, є лінезолід. Хоча усі дослідження є досить фрагментарними, та у більшості випадків проведені на невеликій кількості спостережень. Включення лінезоліду до режиму АМБТ у першу чергу для хворих на РРТБ значно підвищує результати лікування, що представлено як за результатами іноземних, так і вітчизняних досліджень [29, 31, 128]. На підставі серії клінічних повідомлень є думка, що лінезолід може бути застосований при лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ у виключних випадках через

високу токсичність [128]. Проте, такі висновки зроблені на невеликому клінічному матеріалі. За результатами вітчизняного дослідження, лінезолід найбільш ефективний у вигляді «ступінчастої терапії» - лікування в максимально терапевтичній концентрації внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення за мазком (протягом як правило 1-го міс ІФ АМБТ), потім із переходом на дозу 600 мг внутрішньо: припинення бактеріовиділення досягають більше ніж у 95,0 % випадків [53].

За результатами інших комплексних досліджень, проведених в НІФП НМАНУ щодо ефективності, переносимості та доцільності застосування інших резервних ПТП (клофазимін, кларитроміцин, ізоніазид у високих дозах) було встановлено, що жоден з них не досягає ефективності лінезоліду, та дані препарати можуть бути включені до режимів АМБТ лише у випадках, коли неможливо без них сформувати режим АМБТ з 4-ма ефективними ПТП [12, 13, 38, 39].

За минулі 50 років за винятком фторхінолонів ніякого нового протитуберкульозного препарату не було запропоновано до широкого застосування [177, 178, 180, 180]. У зв'язку із цим в останні роки більше уваги приділяється ролі карбапенемів для лікування хворих на РРТБ. Дані препарати мають бактерицидну дію на МБТ, але враховуючи їх велику вартість, токсичність, вони раніше для лікування туберкульозу майже не використовувались. У той же час на разі невідомо, яка оптимальна тривалість застосування даних ПТП є оптимальною, та у якій комбінації ці ПТП повинні використовуватись. Тому зараз, коли все більше з'являється хворих, котрим неможливо сформувати адекватну схему (навіть за умови застосування лінезоліду), питання вивчення ефективності та переносимості карбапенемів є дуже актуальним.

З огляду на велику кількість хворих на МРТБ та РРТБ, а також незадовільні результати їх лікування на даний час у світі та Україні (враховуючі велику кількість «перерваного лікування», «невдач лікування» та «помер»), обмежений досвід застосування резервних ПТП в терапії хворих на МРТБ і РРТБ, метою

нашого дослідження було вивчення ефективності скороченої 6-ти місячної ІФ АМБТ для хворих на МРТБ (за умови зменшення кількості «перерваного лікування» та покращання переносимості без втрати загальної кількості «ефективного лікування»), та РРТБ (за умови застосування меропенему в дозі 1,0 г 2 рази на добу внутрішньовенно протягом перших 2-х місяців ІФ АМБТ для хворих із чинниками ризику «невдач лікування» та «помер»).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт НІФП НАМНУ “Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими антимікобактеріальної терапії для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень“, № держреєстрації 0113U000261 та «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз», № держреєстрації 0116U000185 які виконувались в 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 місячної інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, котра у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю також додатково включала меропенем протягом перших 2-х місяців лікування.

Задачі 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 туберкульоз та із розширеною резистентністю та встановити чинники неефективності антимікобактеріальної терапії («перерваного лікування», «невдач лікування» та «помер»).

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

4. Порівняти ефективність та переносимість 6-ти і 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

5. Визначити ефективність удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням меропенему для хворих із розширеною резистентністю з наявними чинниками ризику неефективного лікування.

6. Вивчити частоту та характер побічних реакцій удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням меропенему у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю з наявними чинниками ризику неефективного лікування.

7. Розробити алгоритми диференційованого підходу до призначення – оптимальної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю та оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії для хворих із розширеною резистентністю.

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, режимами 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 Стюдента-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.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженнях з різним дизайном: як ретроспективних когортних, так і проспективних обсерваційних та контрольованих проспективних випадок-контроль, які включали 825 пацієнтів на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю легень, які лікувались і обстежувались в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» та КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради».

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Застосовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих в групах. Параметричні методи використовували при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (більше 30), які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стюдента застосовували при рівномірному розподіленні варіаційного ряду, Фішера — при нерівномірному. Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілення. Порівнювальні два режими антимікобактеріальної терапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчої ймовірності знаходилась у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення показників, що порівнювались.

Практичне значення отриманих 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.

дієвим, зручним та корисним інструментом для використання на практиці.

Впровадження результатів дослідження в практику

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».

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

Апробація матеріалів дисертації

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).

Структура дисертації

Дисертація обсягом 176 сторінок, ілюстрована 34 таблицями та 8-ми малюнками. Складається із вступу, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 180 найменування.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Структура хворих на мультирезистентний туберкульоз, ефективність лікування у світі та Україні

Найбільш несприятливими формами ХРТБ є мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – резистентність МБТ як мінімум до Н та R і туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) – додатково до МРТБ резистентність МБТ до будь-яких фторхінолонів і як мінімум до одного із трьох ПТП II ряду для ін'єкційного застосування (канаміцин, амікацин, капреоміцин) [72]. На сьогодні проблема антимікобактеріальної антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБ є дуже актуальною, тому що в усьому світі визначається тенденція до збільшення кількості хворих із множинною резистентністю МБТ до ПТП та з розширеною медикаментозною резистентністю, яка є однією з самих несприятливих форм захворювання та представляє серйозну епідеміологічну небезпеку [64, 134, 135, 180].

Останні декілька років повільні темпи зниження захворюваності та смертності пов'язані не у останню чергу з тим, що на сьогодні в усьому світі та Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих із МРТБ легень, який є однією з самих несприятливих форм захворювання та представляє серйозну епідеміологічну небезпеку [2, 93, 97, 180]. Три країни світу - Індія, Китай і Росія склали 45,0 % МРТБ випадків серед загальної (580 000 випадків) кількості. Лікування пацієнтів з МРТБ є складним (прийом не менше 5-ти ПТП щоденно) та тривалим (18-20 місяців); по-друге – токсичним (викликає велику кількість побічних реакцій), по-третє – дорогим (від 30 до 150 тис. за курс лікування для одного хворого), але не призводить до достатньої ефективності лікування [135].

Враховуючи цей факт, у 2015 році розрахункова кількість МРТБ становила близько 480 000 нових випадків захворювання, та додатково до них – 100 000

випадків резистентності до рифампіцину [135, 152], а в 2012 році – 450 000 випадків МРТБ, відповідно, що говорить про зростання кількості таких штамів [152]. У той же час серед хворих, котрих виявили, лікування розпочало лише 125 000 хворих у 2015 році. А загальна ефективність лікування серед МРТБ у світі становить лише 52% [7, 135, 180]. Тобто, від загальної кількості хворих, що мають МРТБ, виліковується лише 10%. Таким чином, у популяції триває постійне збереження резервуару МРТБ

В цілому 51,0 % хворих з МРТБ мають резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних ПТП II-го ряду, або до обох. Причому встановлено, що вірулентність та заразність мультирезистентних форм туберкульозу така ж сама, як і туберкульозу із збереженою чутливістю МБТ [83, 117, 134, 135, 178]. За даними ВООЗ 2015 року, загалом у світі 3,3 % нових та 20,0 % раніше лікованих випадків туберкульозу мають стійкість до ПТП. Загалом у світі серед нових випадків туберкульозу МРТБ у 2015 році встановили у 3,9 % хворих, серед випадків повторного лікування – у 21,0 % хворих, відповідно; 9,5 % серед МРТБ мають РРТБ, аналогічно за оцінками минулих років (9,7 % у 2014 році та 9,0 % у 2013 році) [72, 119, 138].

Ефективність лікування хворих з МРТБ в Росії складає 49,6 %, що відповідає ефективності антимікобактеріальної терапії МРТБ в світі в цілому, так і в європейському регіоні ВООЗ. Основна причина зниження ефективності курсів антимікобактеріальної терапії у пацієнтів з МРТБ – перерваний курс АМБТ, який реєструється у 21,8 – 22,6 % хворих, 14,4 % - невдач лікування та 14,1 % - померлих від ТБ [86, 91, 92].

В Україні, так само як і в світі, попри тенденцію щодо зниження показників захворюваності на ТБ загалом та смертності від цієї хвороби, епідемічна ситуація з ТБ залишається складною. За даними ВООЗ, Європейський регіон має низькі показники ефективності лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП – 72,0 % (в Україні – 67,0 %) і високі – резистентності МБТ (в Україні кількість хворих із МРТБ серед нових випадків становить близько 25%, серед

повторно лікованих – більше 60%, відповідно). Із 27 країн з високим рівнем МРТБ Україна посідає 4-те місце за абсолютною кількістю виявлених випадків МРТБ (після Індії, Китаю, Росії, Філіпін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії). Надмірна швидкість зростання захворюваності на туберкульоз у цих регіонах зумовлена соціально-економічними та медичними чинниками, зокрема високим рівнем бідності та як наслідок – неповноцінним харчуванням, недостатньою кількістю медичних установ і кваліфікованих медичних кадрів, епідемією ВІЛ/СНІДу й поширення стійких форм МБТ до протитуберкульозних препаратів [2, 74].

Зареєстровано зростання кількості випадків МРТБ з 3482 осіб у 2009 р., до 8440 – у 2015 р. Причинами стрімкого зростання кількості хворих на МРТБ є як позитивні зрушення - впровадження стандартизованих методик діагностики ТБ з використанням сучасних методів досліджень, так і низька ефективність лікування даної категорії осіб. Одним із загрозливих факторів є зростання кількості хворих на нові випадки МРТБ на фоні зменшення кількості хворих на нові випадки туберкульозу загалом: в Україні у 2015 році кількість хворих на нові випадки МРТБ становила 8440 порівняно з 7855 хворими у 2014 році, хворих на нові випадки туберкульозу загалом – 23,9 тис. проти 25,5 тис. хворих, відповідно.

За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) в Україні рівень МРТБ серед хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) складає 24,3 %, серед хворих з повторними випадками ТБ більш ніж у двічі вище – 58,2 %. Питома вага випадків РРТБ становить 13,9 % від загальної кількості хворих на МРТБ. Рівень МРТБ серед нових випадків значно вищий у південно-східних регіонах в порівнянні з центральною та західною Україною [2, 33, 66].

Згідно звіту ВООЗ, в Україні частота первинної медикаментозної монорезистентності становить у середньому 30,4 %, мультирезистентності – 10,2 %. Частота вторинної медикаментозної монорезистентності значно вища – 76,0 %, мультирезистентності – 13,0 %. Вторинна резистентність виникає у пацієнтів при

нерегулярному прийомі протитуберкульозних препаратів через низьку мотивацію до лікування із боку хворих, та у пацієнтів при повторному курсі лікування [160].

За результатами дослідження щодо розповсюдження МРТБ, дана форма захворювання серед нових випадків та випадків повторного лікування складає відповідно 23,4 % і 58,6 %, що вказує на дуже високий тягар МРТБ. За даними ВООЗ відсоток ефективного лікування випадків МРТБ, які розпочали лікування у 2011 р. та 2012 р., складає 34,9 %, у 2013 р. – 39 % хворих, відповідно [2, 97]. Висока частота резистентності спостерігається, як у хворих із повторними, так і з новими випадками туберкульозу [60]. Серед усіх профілів резистентності, найвищий рівень резистентності - до стрептоміцину – 75%, на другому місці ізоніазид – 58,0 %, далі – до рифампіцину – 16,0 %, до етамбутол – 16,0 %, до піразинамід – 11,1 %, з ПТП II-го ряду: до аміноглікозидів – 11,1 % та 1,0 % до офлоксацину [18].

В Україні ситуація щодо поширеності резистентних штамів МБТ та контролю за їх розповсюдженням залишається складною. За даними Барбової та співавторів, резистентність до ізоніазиду в комбінації зі стрептоміцином, який не застосовують у сучасних схемах лікування, зустрічалась у 43,2 % випадків; у 22,2 % випадків спостерігалась полірезистентність з резистентністю МБТ до ізоніазиду в комбінації з етамбутолом або піразинамідом [14]. За даними Потейко П.І. та співавторів, серед пацієнтів з ХРТБ в 100% випадків визначена стійкість до трьох основних препаратів 1-го ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин). У пацієнтів з туберкульозом з розширеною резистентністю в 90% випадків МБТ стійкі не менше ніж до 7 препаратів [82].

Ефективність лікування хворих на МРТБ, порівняно з пацієнтами на туберкульоз зі збереженою чутливістю МБТ, майже в 2 рази нижча, а вартість лікування у десятки разів вища [180]. Стрімке збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз і особливо на туберкульоз із розширеною

резистентністю [135] в умовах відсутності нових дієвих протитуберкульозних препаратів ставить світ під загрозу смертельної небезпеки [180].

Також встановлено, що у хворих, котрі ліковані у минулому ПТП II ряду, ефективність лікування як на момент завершення ІФ АМБТ, так і ОК АМБТ – значно гірша: «ефективне лікування» досягається не більше ніж у 50% хворих, порівняно з 70-80% хворих, відповідно [54]. У хворих на МРТБ, ефективність лікування підвищується як мінімум на 20% у разі ранньої діагностики МРТБ за МГ методами та якомога раннього та своєчасного початку лікування [15, 54].

Лікування туберкульозу в сучасних умовах ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється. У хворих з цими формами важко застосувати адекватні режими антимікобактеріальної терапії, які б включали не менше 4-х дієвих препаратів, що обумовлює високі показники летальності та низькі – ефективного лікування [135, 180]. За даними літератури виліковування у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ – відповідно і 20-30 % випадках проти 60-70 % [124, 146, 170, 171, 173]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки [173]. Ці дані співпадають з результатами НІФП НАМНУ, де доведено низьку ефективність лікування хворих на РРТБ, коли не застосовувались резервні або нові ПТП [52, 55].

Ситуація значно погіршується якщо виникає резистентність до найбільш ефективних ПТП – піразинаміду, фторхінолонів, аміноглікозидів, етіонаміду/протіонаміду. У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю результати лікування набагато гірші саме через виключення із арсеналу антимікобактеріальної терапії найбільш ефективних ліків. За результатами мета-аналізу, проведеного на основі багатьох досліджень, були встановлені наступні результати лікування 560 пацієнтів на РРТБ: виліковування – у 43,7 % хворих, померло – 20,8 % хворих, відповідно [3].

Проаналізовані результати лікування 787 хворих з МРТБ та Риф ТБ: у 83% відбулась конверсія культури в середньому через 91,3 днів. Термін конверсії на 3,

4 і 6-му місяцях лікування відбувся у 57%, 73% і 79% хворих, відповідно. Встановлено, що у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) 16 кг/м² (OR 0,403, $p = 0,001$) і 16 - 18 кг/ м² (OR 0,519, $p = 0,039$) спостерігалися низькі темпи конверсії культури [132].

У ході вивчення динаміки щодо припинення бактеріовиділення у хворих із новими випадками РРТБ встановлено, що у більшості пацієнтів негати́вація мокроти відбувається протягом перших 4-х місяців лікування, у разі застосування адекватної схеми та доброї прихильності до лікування. У разі продовження бактеріовиділення після 8-го місяця лікування, без корекції схеми антимікобактеріальної терапії або приєднання хірургічного лікування, бактеріовиділення у хворих майже не припиняється [5, 86].

В Україні проведено та опубліковано дуже мало результатів досліджень щодо лікування хворих на МРТБ. За результатами дослідження Лепшиної С. М., проаналізовано результати лікування 192 хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легких серед осіб з первинною або вторинною резистентністю. Встановлено, що при адекватних схемах лікування конверсія мокротиння у більшості хворих обох груп досягається в перші 2 місяці лікування. Ефективність лікування хворих МРТБ на етапі інтенсивної фази в цілому склала 61%, серед хворих з первинною резистентністю - 74%, серед пацієнтів з набутою резистентністю - 51%. На амбулаторному етапі лікування цієї когорти хворих дані показники склали 63,3%, 66,7% і 60%, відповідно. Основною причиною, яка знижує ефективність лікування хворих МРТБ, були відриви від лікування [35].

Найкращі результати були досягнуті при встановленні мультирезистентності без резистентності до ПТП II-го ряду: припинення бактеріовиділення культуральним методом відзначали у 91,5 % хворих, загоєння порожнин розпаду - у 70,2 %. У разі поєднання стійкості МБТ до ПТП I-го ряду і аміноглікозидів дані показники склали 65,3 і 53,1%, відповідно. У випадках РРТБ – у 35,3 і 23,5% хворих, відповідно, що говорить про неефективність досліджуваного режиму. Заміна офлоксацину моксифлоксацином і введення в

режим двох антибіотиків широкого спектру дії суттєво підвищили частоту і темпи абацилювання мокроти хворих на РРТБ: припинення бактеріовиділення було досягнуто у 65,9% хворих, а загоєння порожнин розпаду - у 47,7% хворих, відповідно [34].

Переносимість лікування та виникнення ПР вивчена дуже недостатньо. Єдиної міжнародної системи реєстрації ПР не існує, що ускладнює оцінку ситуації переносимості АМБТ [109, 116, 176, 180]. За даними різних авторів, частота визначення ПР у хворих на МРТБ коливається від 10% до 97% [3, 16, 87].

Інтенсивна фаза АМБТ відрізняється від підтримуючої наявністю ін'єкційних ПТП – аманоглікозидів чи поліпептидів. Для того, щоб розуміти, наскільки один ПТП може вплинути на загальну переносимість режиму АМБТ, потрібно розуміти, які ПР від викликає, та чи збільшується кількість ПР при застосуванні аміноглікозидів протягом 8-ми місяців, порівняно з 6-ма. Таким чином, окрім загрози більшої кількості перерв при тривалому застосуванні аміноглікозидів, дуже велике значення має також вивчення кількості та частоти ПР, при тривалості ІФ АМБТ протягом 6-ти місяців, порівняно з 8-ю [16, 87].

Аміноглікозиди об'єднують антибіотики: спорідненістю за хімічною будовою; антимікробним спектром; фармакокінетичними властивостями; характером побічних дій. Загальна назва «аміноглікозиди» обумовлена наявністю в їх молекулі аміноцукру, сполученого глікозидним зв'язком з аміноціклическим кільцем: стрептоміцин, канаміцин, амікацин [6, 8, 158].

Канаміцин/амікацин - пригнічують синтез білків мікобактеріальної клітини. Мають бактерицидну дію. Активний відносно мікобактерій, які швидко розмножуються і які знаходяться позаклітинно. Період напіввиведення становить 2-4 год. Екскретується шляхом клубочкової фільтрації, що не піддається реабсорбції в ниркових каналцях. Виводиться нирками за 24-48 год. (80% протягом доби), при їхній збережені функції не кумулює. При в/м введенні канаміцину сульфат швидко і повністю всмоктується і визначається в

терапевтичній концентрації в крові протягом 8 годин після введення. Потрібна адаптація дози при ХНН. 12-15 мг / добу 3 рази на тиждень.

Капреоміцин - фармакологічна група: поліпептиди. Має бактерицидну дію. Активний відносно мікобактерій, які швидко розмножуються і які знаходяться позаклітинно. При в/м введенні дози 1 г Стах досягається через 1-2 год. Не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, проникає через плацентарний бар'єр. Не метаболізується, екскретується у незміненому вигляді, переважно нирками (протягом 12 год - 50-60% дози) шляхом клубочкової фільтрації і в невеликих кількостях - з жовчю. Період напіввиведення становить 3-6 год. У пацієнтів з нормальною функцією нирок не кумулює при щоденному введенні дози 1 г протягом 30 днів. Потрібна адаптація дози при ХНН –12-15 мг / добу 3 рази на тиждень.

Таким чином, ці ПТП мають дуже високий ступінь розвитку нефротоксичності та вестибуло-ототоксичних ПР. Особливістю цих реакцій є те, що при їх прогресивному розвиненні вони можуть бути незворотніми та призвести до інвалідізації хворих. Тому, коли ми вирішуємо питання тривалості антимікобактеріальної терапії, ми повинні зважувати користь та шкоду від застосування лікарського засобу. Шкода при такій оцінці ніколи не повинна переважувати над користю [6, 8, 158].

Враховуючи, що ПР в результаті застосування аміноглікозидів зустрічаються часто, та питома вага виражених ПР серед них – висока, наукове дослідження щодо визначення їх оптимального терміну використання – є вкрай актуальною.

На тлі патогенетичного лікування для запобігання ототоксичних реакцій від аміноглікозидів у хворих на МРТБ їх частота становила 10,6 %, у тому числі з тяжкими проявами (у 5,1 % хворого), які вимагали відміни препарату. Амікацин і канаміцин вірогідно частіше викликали ототоксичні реакції порівняно із капреоміцином – відповідно у 13,3 % і 11,4 % осіб проти 4,3 % осіб. У 100,0 % хворих з нетяжкими проявами гострої сенсоневральної приглухуватості (зниження слуху реєстрували при проведенні моніторингової аудіометрії) на тлі

профілактичного лікування вдалося досягти покращення слуху або запобігти прогресуванню ускладнення і завершити інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії без відміни препарату [6, 8, 80, 158]. За даними іншого дослідження також визначено, що одним із частих ПР є порушення слуху (у 44,4 % хворих) [25].

Такі дані підтверджуються результатами іншого дослідження, у котрому доведено, що подовження інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії з 6-ти до 8-ми місячної тривалості не впливає результати лікування, проте достовірно збільшує кількість побічних реакцій [103].

1.2. Вивчення чинників неефективного лікування у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ

Для того, щоб попереджати виникнення МРТБ із різним профілем резистентності, у першу чергу РРТБ, необхідно знати причини його виникнення та його поширеність серед хворих, що мають різний досвід попереднього застосування протитуберкульозних препаратів. В Україні були проведені тільки поодинокі дослідження з приводу цього. Так, за даними Литвиненко Н.А. та співавторів, поширеність пре-розширеної резистентності та розширеної резистентності МБТ серед хворих на мультирезистентний туберкульоз легень становить більше 20% та 10%, відповідно [81, 98, 144, 157]. Основними факторами ризику розвинення РРТБ є випадки повторного лікування, застосування у минулому ПТП II ряду, погана прихильність до лікування [57].

У той же час, чинниками неефективного лікування МРТБ за даними літератури вважали наступні.

Виявлено наступні несприятливі чинники неефективного лікування: наявність у хворого мультирезистентності МБТ, фіброзно-кавернозного туберкульозу легень, дихальної недостатності середнього ступеню важкості, кровохаркання, хронічного необструктивного бронхіту, захворювань сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту і алкоголізму. Рентгенологічні прогностичні ознаки неефективності лікування у хворих з МРТБ включають:

площу туберкульозного ураження легеневої тканини більше однієї долі, наявність множинних сформованих каверн розміром більше 4 см в діаметрі з множинними вогнищами засіву. Клінічними прогностичними факторами ризику виявлені наступні: масивне бактеріовиділення, фебрильна температура тіла (38,1–40,0°C) тривалістю менше 2 тижнів, значний дефіцит маси тіла, кашель з гнійним харкотинням та наявність сухих чи вологих хрипів. Максимально асоційованим з негативним наслідком лікування хворих з МРТБ є масивне бактеріовиділення, термін початку лікування після виявлення захворювання та прихильність пацієнтів до лікування [95].

У інших дослідженнях вивчався вплив факту попереднього лікування ТБ на ефективність лікування. У багатьох дослідженнях доведено, що попереднє лікування є суттєвим несприятливим фактором, що знижує ефективність лікування [43, 44, 139, 155, 172]. У той же час за результатами іншого дослідження доведено, що попереднє лікування не впливає на конверсію мокротиння в порівнянні з хворими, які лікування ніколи не отримували [86].

У інших багатьох дослідженнях доведено наступні фактори ризику невдалого лікування: чоловіча стать, економічно несприятлива ситуація в державі, високий рівень міграції, звільнення з-під варті. До середніх чинників ризику розвитку невдач відносять неповну освіту і крайню бідність. Соціальна, освітня та технічна підтримка повинні бути реалізовані для всіх осіб, які належать до даних груп [124, 151, 153]. Такі дані підтверджуються іншими дослідженнями, що доводять вплив соціальних груп ризику: безробітні, які зловживають алкоголем, мають наркотичну залежність, звільнені з місць позбавлення волі [10, 36, 47, 88, 89] та додатково до них - фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, розвиток дихальної недостатності (середнього ступеня тяжкості), кровохаркання і наявність хронічного необструктивного бронхіту, патології сечовивідної системи або шлунково-кишкового тракту, масивним бактеріовиділенням, фебрильною температурою тіла (38,1 С - 40,0 С) тривалістю менше 2 тижнів, значним дефіцитом маси тіла (ІМТ менше 15,99), кашлем з гнійною мокротою і наявністю

сухих або вологих хрипів, площа туберкульозного ураження в легенях більше однієї частки легені, наявність множинних сформованих каверн розміром понад 4,1 см в діаметрі з численними вогнищами засіву [40, 41, 42, 45, 46, 65, 95]. Несприятливий результат лікування МРТБ пов'язаний з низькою прихильністю пацієнта до лікування, анамнезом попереднього застосування ПТП і наявністю нейротоксичних або алергічних побічних реакцій на ПТП [96, 105, 133].

У іншому дослідженні НІФП НАМНУ були встановлені несприятливі фактори ризику, що впливають на припинення бактеріовиділення у хворих із мультирезистентним туберкульозом легень: випадки повторного лікування ТБ, погана прихильність до лікування, застосування у минулому ПТП II ряду, розширена резистентність МБТ [56].

Визначення несприятливих факторів ризику невдач лікування є дуже важливою. Пацієнти з ідентифікованих провісників невдачі лікування, мають бути під особливим наглядом. Чітке усвідомлення таких факторів ризику потрібно, знову ж таки, для визначення прогнозу щодо вилікування, а також для впровадження у першу чергу саме для таких «ризикових» контингентів програмних заходів пацієнт-орієнтованого мультидисциплінарного підходу до лікування та надання кожному хворому повноцінного соціального супроводу [146].

Велике значення для підвищення ефективності лікування є зменшення кількості відривів від лікування. Для цього спочатку потрібно вивчити причини їх виникнення. За результатами дослідження, проведеного у Філіппінах [136], факторами ризику щодо переривів лікування хворими на МРТБ є: більше ніж 2 попередніх курсів лікування, застосування підчас лікування більше ніж 5 ПТП, факт тимчасового переривання лікування протягом ІФ АМБТ або ПФ АМБТ (більше ніж 4 пропущених доз ПТП). Середній строк лікування до перериву у середньому становив 289 діб. На зменшення кількості переривів лікування хворими не вплинули наступні заходи: видача коштів на транспортні витрати, видача продуктових наборів, безкоштовних сніданків, симптоматичних ліків,

забезпечення стаціонарного лікування. Єдиною мірою, що дозволила зменшити кількість переривів лікування, стала децентралізація лікування (забезпечення лікування в медичних центрах біля місця проживання хворого). Такий висновок підтверджений іншими результатами: стратегія децентралізації лікування скоротила відривки від лікування в 10 разів [37, 48].

Дослідження проведене в Грузії показало, що більше 40% відривів від лікування відбулося протягом перших 8 місяців лікування з приводу МРТБ. При чому у 40% пацієнтів не досягли конверсії мокротиння по культурі в момент відриву. У мультиваріантному аналізі, фактори, пов'язані з перерваним лікуванням включали: чоловічу стать, вживання наркотиків, тютюнопаління, історію попереднього застосування ПТП, випадок ТБ [160].

Дослідження, проведене на Філіпінах у 2012-2014 рр. показало, що загальне знання про ТБ було значно нижче серед хворих, які перервали лікування, ніж у прихильних пацієнтів. Відсутність знання серед пацієнтів про стан їх здоров'я і лікування пов'язане з низькими результатами лікування [131]. З цієї причини, освіта хворих є цінним компонентом боротьби з туберкульозом. Систематичний огляд і мета-аналіз, проведений у 2012 році, показав, що навчання пацієнтів було стратегією, що сприяла більш низьким показникам відривів [165], що підтверджено результатами іншого дослідження [145]. Знання інфекційної етіології туберкульозу, способу передачі, діагностичного тестування, обґрунтування тривалого лікування, і наслідки переривання лікування повинні бути чітко роз'яснені пацієнтам та їхнім близьким. Також важливо пояснювати пацієнтам про очікувані побічні реакції до початку лікування [175]. Окрім того, рівень довіри і підтримки, взаєморозуміння з боку лікарів, середнього медичного персоналу, а також інших осіб, що забезпечують догляд в лікувальних установах, були значно нижче серед пацієнтів, котрі перервали лікування. Більш високий ступінь довіри, взаєморозуміння і підтримки з боку провайдерів був пов'язаний з прихильністю пацієнтів до медичних рекомендацій та їх виконання [141, 167]. Особливо актуально підвищення знань про туберкульоз серед пацієнтів молодого

віку, шляхом залучення у роботу з молоддю волонтерів-студентів вищих медичних закладів. Також необхідна робота по зміцненню взаємодії педіатричної, терапевтичної та фтизіатричної лікувальної мережі [50, 69].

У іншому дослідженні також підтверджено, що особи з асоціальною поведінкою є основним контингентом перерв у лікуванні. Серед пацієнтів, які достроково припиняють лікування, значну частину становлять вразливі і соціально дезадаптовані групи населення: 68,2% - непрацюючі, 56,2% - зловживають алкогольними напоями, 35,1% - в минулому перебували в місцях позбавлення волі, 5,1% - не мали постійного місця проживання. На прихильність до лікування впливають особливості психологічного та соціального статусу. Такий контингент серед хворих на МРТБ становить 43,3% від загального числа пацієнтів [9].

За результатами інших досліджень доведено, що найбільш частою причиною переривів лікування (58%) були ПР [59, 61, 62, 63]. Проте, частота побічних реакцій загалом (у пацієнтів, які перервали та не переривали лікування) значимо не відрізнялися. Тоді як пацієнти, котрі перервали лікування, повідомляли про значимо більш виражену тяжкість проявів ПР (блювання, запаморочення і втому). Ці симптоми вплинули на якість життя і призвели до порушення працездатності і здатності брати участь у повсякденній діяльності. Вивчення результатів лікування 583 пацієнтів з МРТБ на Філіппінах, які пройшли лікування протягом 1999-2006 рр. показало, що прийом > ніж 5 ПТП протягом ОК АМБТ було в значній мірі пов'язано з відривами від лікування, в порівнянні з прийомом 2-3 ПТП [136]. У іншому дослідженні доведено, що строгий контроль за прийомом ПТП і відповідне лікування ПР можуть допомогти поліпшити дотримання режиму терапії. Симптоматичні лікарські засоби повинні бути включені в плани закупівель НТП. Навчання для медичних працівників щодо про управління ПР та навчання пацієнтів про очікувані ПР до початку лікування можуть також сприяти поліпшенню дотримання режиму лікування. Пацієнти повинні розуміти необхідність суворого контролю за ПР, а також наявність

ефективного та безкоштовного їх лікування, особливо тяжких ПР (наприклад, нудота, блювота, запаморочення, і втома) [67, 68, 131]. За результатами іншого дослідження доведено, що ПР не вплинули на ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ як у хворих на МРТБ, так і РРТБ [28].

К. S. Shringarpure та співавтори встановили, що більшість пацієнтів (87%) відірвалися протягом перших 6 місяців лікування. Конверсія культури після більш ніж 4-х місяців лікування в значній мірі пов'язані з самовільним переривом хворих в лікуванні. Визначені клінічні, але не менш важливі програмні фактори, були пов'язані з переривами в лікуванні МРТБ (становлять п'яту частину всіх результатів лікування). Правильне навчання для постачальників медичних послуг, агресивне консультування і зміцнення систем охорони здоров'я може допомогти зменшити кількість відривів [143].

Переважаючий результат «перерване лікування» говорить про погану прихильність хворих до лікування, недостатні знання хворих про туберкульоз та нерозуміння необхідності безперервного лікування повним курсом. В додаток до цього, тривале лікування та застосування щоденно ін'єкційних препаратів (аміноглікозидів та поліпептидів) знижує якість життя, додає хворому страждань та є додатковим фактором, котрий може бути причиною перерви. Окрім того, одним із факторів, що може знизити ефективність лікування, а зокрема бути причиною перерв у лікуванні хворими, є ПР на аміноглікозиди або поліпептиди, які хворі не бажають терпіти та також припиняють лікування, особливо після поліпшення стану та припинення бактеріовиділення. Тому, для зменшення кількості відривів від лікування, бажано проводити вивчення режимів АМБТ, у котрих зменшена тривалість застосування ін'єкційних ПТП (аміноглікозидів, поліпептидів) – без втрати загальної ефективності лікування [141, 167].

Важливе значення також має вивчення причин смертності від ТБ. За даними дослідження, проведеного у Колумбії, смертність від МРТБ становить 34,4 % випадків. Серед хворих, що померли від ТБ, встановили: супутні захворювання, у першу чергу ВІЛ – у 61,7 % хворих; соціальні фактори ризику (безпритульні,

наркоманія – у 58,1 %; недоліки у системі надання медичної допомоги (затримка встановлення діагнозу ТБ) – у 47,2 % хворих; недотримання призначеного лікування – у 64 % хворих, відповідно. Таким чином, основними причинами були системні недоліки надання медичної допомоги та низька прихильність хворих до лікування [99, 106, 112]. Такі дані підтверджуються російським дослідженням: основна причина смертності від ТБ є ін'єкційне вживання наркотиків [161].

За даними досліджень різних країн, факторами невдалого лікування та смертей від ТБ були різні, що стосуються як програмних прогалин, так і порушень у лікуванні з боку хворих [152]. Основними з них були: дисемінований туберкульоз, цироз печінки, ниркова недостатність, малігнізація [174] – дані Тайваню; позалегеневий туберкульоз, негативний мазок мокроти, сільські жителі, ВІЛ-інфекція, хворі які не отримують антиретровірусну терапію та ко-тримоксазол профілактику [162] – дані Нігерії; похилий вік, ко-інфекція ВІЛ/ТБ, попередня історія лікування, поширений туберкульозний процес [137] – дані Південної Африки; чоловіча стать, іноземне громадянство, нижча освіта, відсутність рубця Кальметта-Герена (БЦЖ), проживання в сільській місцевості, лікування на третинному рівні, ВІЛ-інфекція, без прямого спостереження за лікуванням (ДОТ), рентгенологічно поширені процеси, МРТБ, позалегеневий туберкульоз [173].

1.3. Дослідження оптимального складу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю

Ефективність лікування хворих МРТБ залежить від складу АМБТ, який можна застосувати у кожного конкретного пацієнта відповідно до тесту медикаментозної чутливості МБТ [72, 180]. Якщо в схемі лікування застосовують не менше 5 ефективних ПТП, до яких визначають чутливість МБТ, та 2 з них обов'язково повинні бути із бактерицидною дією (фторхинолон та аміноглікозид/поліпептид), то результати лікування хворих на МРТБ є достатньо

високими – припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази досягають у 75-85 % хворих [1, 4].

Ефективним препаратом вважають той, до якого збережена чутливість за ТМЧ МБТ та не було попереднього досвіду його неефективного використання протягом попередніх курсів АМБТ[180]. За іншими даними, умови визначення ефективного ПТП більш розширені та полягають у наступному: згідно ТМЧ МБТ, до них збережена чутливість МБТ; не було епізодів невдалого лікування туберкульозу у разі застосування цих препаратів; відсутній контакт із хворими, що мали резистентність МБТ до цих препаратів; невисока частота резистентності МБТ до цих препаратів у відповідному регіоні; немає досвіду застосування цих ПТП у регіоні [115, 117, 149, 170]. Протягом підтримуючої фази антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ) використовуються призначені ПТП протягом 12-ти місяців, окрім ін'єкційних та нових ПТП. Під час лікування всі препарати слід призначати щоденно [180].

Режим антимікобактеріальної терапії потрібно формувати за вище призначеними принципами з обов'язковим урахуванням не тільки його ефективності, а і безпечності [180]: лікування проводити на фоні жорсткого моніторингу ПР на початку та у процесі лікування, який направлений на профілактику виникнення побічної реакції (ПР) або серйозних побічних реакцій (СПР). У разі виникнення ПР, визначити її ступінь вираженості та після цього визначатись із тактикою щодо антимікобактеріальної терапії та симптоматичного лікування. ПТП відміняється (частково або тимчасово), якщо діагностовано 3–4 ступінь вираженості ПР (клініко-лабораторні прояви ПР, що потребують симптоматичного лікування та становлять загрозу декомпенсації різних органів та систем, включаючи загрозу життю) [73, 75, 76, 78, 79, 120]. Вилучати з режиму АМБТ препарат, який викликає СПР: тяжка алергія або інші побічні реакції, які не усуваються; високий ризик тяжких побічних реакцій, включаючи недостатність нирок, гепатит, глухоту, депресію/психоз. За останніми рекомендаціями ВООЗ, безпечність лікування має таку саму значимість, як і

безпосередньо ефективність лікування. Навіть при оцінці результатів лікування рекомендовано оцінювати такий показник, як «кількість пролікованих ПР» [180].

На даний час більшість питань в лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ покладається на експертну думку через відсутність достатньої доказової бази. Ці питання стосуються як тривалості лікування так і вибору оптимальної комбінації протитуберкульозних препаратів за їх переліком та кількістю. Ефективність, переносимість та доцільність використання різних ПТП II ряду та резервних не вивчалась у рамках серйозних наукових досліджень [11, 113, 147].

З огляду на відсутність надійного ТМЧ для ПТП з бактеріостатичною дією, вибір визначається балансом бажаних та небажаних ПР. За даними мета-аналізу серед 9153 пацієнтів з МРТБ з 32 досліджень, проведених в 23 країнах показано, що успіх лікування був пов'язаний з використанням фторхінолонів четвертого покоління, додавання етіонаміду або протіонаміду, а також використання, щонайменше, чотирьох ймовірно ефективних препаратів в інтенсивній фазі і щонайменше трьох ймовірно ефективних препаратів у фазі продовження [148]. Автори показали збільшення ймовірності ефективного лікування МРТБ, якщо в схеми лікування включали циклосерин (незначно статистично значимо) і етіонамід/протіонамід (статистично значимо) [32, 110, 115, 163, 168].

Ефективність та переносимість ПТП II ряду для лікування хворих на МРТБ та РРТБ детально вивчалась в Україні на базі НІФП НАМНУ. Було встановлено, що для хворих на МРТБ серед ПТП 4-ї групи (тіоаміди, циклосерин та ПАСК) доречними для формування режиму антимікобактеріальної терапії можуть бути тільки тіоаміди та циклосерин (при їх включенні до режиму АМБТ значно підвищується ефективність лікування – майже до 80,0 %), у той час як застосування ПАСКу майже не підвищує ефективність лікування.[26]. Найкращі результати застосування ПАСКу отримані тільки при його комбінації з ізоніазидом [30].

Зважаючи на актуальність підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ і РРТБ необхідно вивчати ефективність та переносимість у першу чергу

протитуберкульозних препаратів 5 групи, досвід застосування яких в світі невеликий [180]. Раніше даний ПТП був віднесений до 5-ї групи (так звані резервні ПТП), не дивлячись на виражений бактерицидний ефект на МБТ. Тільки після отримання більшої кількості опублікованих даних про його високу ефективність, навіть враховуючи високу вартість та токсичність, за останніми рекомендаціями ВООЗ препарат був віднесений до ПТП II-го ряду (клас С ПТП) [180], що збільшує його значимість при лікуванні хворих на МРТБ та РРТБ [180].

Хоча усі дослідження щодо ефективності лінезоліду у хворих на МРТБ є досить фрагментарними, та у більшості випадків проведені на невеликій кількості спостережень. Включення лінезоліду до режиму АМБТ у першу чергу для хворих на РРТБ значно підвищує результати лікування, що представлено як за результатами іноземних, так і вітчизняних досліджень [29, 31].

За результатами іншого вітчизняного дослідження, лінезолід найбільш ефективний у вигляді «ступінчастої терапії» - лікування в максимально терапевтичній концентрації внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення за мазком (протягом як правило 1-го міс ІФ АМБТ), потім із переходом на дозу 600 мг внутрішньо: припинення бактеріовиділення досягають більше ніж у 95,0 % випадків [53].

За результатами інших комплексних досліджень, проведених в НІФП НМАНУ щодо ефективності, переносимості та доцільності застосування інших резервних ПТП (клофазимін, кларитроміцин, ізоніазид у високих дозах) було встановлено, що жоден з них не досягає ефективності лінезоліду, та дані препарати можуть бути включені до режимів АМБТ лише у випадках, коли неможливо без них сформувати режим АМБТ з 4-ма ефективними ПТП [12, 13, 27, 38, 39].

ВООЗ рекомендує обов'язкове включення аміноглікозидів в режими лікування ХРТБ, якщо немає важливих протипоказань до них. Вибір того, який із трьох стандартних агентів буде використовуватись у режимі - амікацин,

капреоміцин або канаміцин - буде визначатися ймовірністю ефективності [142, 159, 169].

Аміноглікозиди є однією з найстаріших груп антибіотиків. Перший препарат цієї групи – стрептоміцин – був запропонований З. Ваксманом у 1943, а з 1946 р. його почали використовувати у клінічній практиці. Протягом наступних десятиліть і донині він залишається одним із ефективних засобів для лікування туберкульозу. Це група природних та напівсинтетичних антибіотиків, до складу молекули яких входять аміносахариди, що з'єднані глікозидним зв'язком із агліконовим фрагментом – гексозою. Гексоза в молекулі стрептоміцину представлена стрептидином, у інших аміноглікозидів – 2-дезоксид-стрептаміном.

Аміноглікозиди діють бактерицидно, порушуючи синтез білка в бактеріальних клітинах. Проникаючи в клітини мікроорганізмів, аміноглікозиди порушують синтез білка двома шляхами – порушують ініціацію синтезу, зв'язуючись із 30S-субодиницею рибосоми та порушують процес зчитування інформації з РНК, що приводить до передчасного закінчення трансляції та передчасного від'єднання рибосомного комплексу від ще не до кінця синтезованого білка [80].

1.4. Тенденції щодо скорочення лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз

За попередніми рекомендаціями ВООЗ, тривалість ІФ АМБТ становила 6 місяців, тривалість ОК АМБТ – 24 місяці [179]. Результати лікування хворих на МРТБ за той період були вкрай недостатніми, тому було вирішено продовжити прийом аміноглікозидів на 2 місяці та скоротити загальну тривалість лікування до 20-ти місяців. Але в ті роки схеми лікування були менш інтенсивними (не включали лінезолід та карбапенеми, було обмежене застосування фторхінолонів 4 покоління та капреоміцину).

У якості альтернативи стандартному лікуванню туберкульозу пропонується застосування скорочених режимів (9–12 м-в) у хворих, які раніше не проходили лікування від МРТБ, і в яких виключена або вважається за малоймовірну резистентність до фторхінолонів та ін'єкційних ліків. Цей режим включає: гатіфлоксацин, канаміцин, протіонамід, високі дози ізоніазиду, піразинамід, етамбутол протягом п'яти місяців, потім гатіфлоксацин, клофазимін, піразинамід і етамбутол протягом чотирьох місяців. Цей режим, раніше відомий як Бангладеський, довів свою ефективність у процесі масштабного дослідження STREAM [148, 168]. Крім очевидної переваги скорочення терміну лікування до 9–12 місяців замість 24 місяців, вражає ще два моменти: висока ефективність (за новим режимом виліковуються або завершують лікування 90,3 % хворих замість 78,3 % за стандартними режимами) і той факт, що схему скомпоновано із урахуванням найменшої токсичності ліків, тобто загальної ефективності, а не лише дієвості антибактеріальних агентів. [114]. Але дані дослідження ґрунтуються на невеликій кількості спостережень та проведені у рамках операційних досліджень, а не клінічних випробувань, що знижує їх цінність та говорить про недостатній рівень доказовості, і носить знову ж таки рекомендаційний характер. Також збільшення ролі оперативного втручання підсилює важливість скорочення лікування [166].

В Україні, як і інших країнах пострадянського простору, скорочені режими антимікобактеріальної терапії у запропонованому варіанті не застосовувались. Обмеженням даного режиму лікування для України є те, що в популяції МБТ, що циркулює в Україні, дуже багато штамів МБТ, резистентних до тих ПТП, що запропоновані ВООЗ для стандартного скороченого режиму. Окрім того, в Україні на даний час немає клофазиміну. А якщо ПТП, які включені у стандартний режим лікування, немає можливості включити (резистентність до них, непереносимість або відсутність), скорочений режим не призначається. Тому рекомендований ВООЗ скорочений стандартний режим антимікобактеріальної терапії для хворих на МРТБ для України не прийнятний.

Зважаючи на відсутність доказової бази щодо застосування 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії в лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ, метою нашого дослідження було порівняння ефективності та безпечності її 6-ти та 8-ми місячної тривалості.

1.5. Ефективність та переносимість карбапенемів у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ

Останнім часом отримані нові дані щодо застосування карбапенемів в комбінаціях з інгібітором бета - лактамази. Іміпенем / циластатин і меропенем, в поєднанні з клавулановою кислотою мають багатообіцяючу активність, а також добру переносимість [126]. Меропенем у порівнянні іміпенемом працює краще [121]. Початковий клінічний досвід з ертапенемом дозволяє припустити, що він може застосовуватись амбулаторно для лікування МРТБ, так як його можна вводити внутрішньом'язово один раз в день [129].

Важливо відзначити, що останні дані свідчать, що ця категорія лікарських засобів, з огляду на їх бактерицидну активність, може бути включена до основних ПТП [107, 118].

Протягом багатьох десятиліть, перешкодою в клінічній практиці вважалась генетично закодована бета-лактамза мікобактерії туберкульозу . Таке уявлення було підтримано двома невдалими клінічними випробуваннями з амоксицилін-клавуланової кислоти, одине проведене в Сполучених Штатах і Туреччині [108] і одине в Південній Африці [125]. Всесвітня організація охорони здоров'я в даний час перераховані амоксицилін-клавуланова кислота в якості третьої лінії препаратів з неясною ефективністю. Меропенем в поєднанні з амоксицилін-клавулановою кислотою не тільки чинить опір гідролізу, але і показав синергічну протитуберкульозну активність. β -лактами безпечні в широкій популяції пацієнтів, в тому числі дітей та пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини. Знаходження антимікобактеріальної активності на початку лікування не

гарантує безрецидивність лікування, і необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, як бета-лактами можуть сприяти лікуванню туберкульозу [107].

Немає дослідження і ніколи не оцінювали ефективність, безпеку і переносимість меропенему / клавуланату для лікування МРТБ та РРТБ. Метою даного дослідження було оцінити терапевтичний внесок, ефективність, безпеку і переносимість меропенему / клавуланату додатково до основного режим при лікуванні МРТБ і РРТБ. Пацієнти, котрі отримували меропенем / клавуланат- (n = 96) проти 168, у котрих він не застосовувався: в першій групі РРТБ був частіше (49% проти 6,0%, $p < 0,0001$) і кількість ПТП, до яких визначалась резистентність була більша (8 (6-9) проти 5 (4-6)). Коефіцієнт конверсії культури були подібними у хворих РРТБ, яким призначали меропенем / клавуланату (88,0% проти 100,0%, $p = 1,00$ і 88,0% проти 100,0%, $p = 1,00$, відповідно). Тільки шість випадків побічних реакцій було зареєстровано, які стосувались меропенему / клавуланату [127]. Метою даного обсерваційного дослідження було порівняння терапевтичний внесок іміпенема / клавуланату в порівнянні з меропенем/клавуланатом додатково до основного режиму лікування для лікування МРТБ і РРТБ . 84 хворих, які отримували іміпенем / клавуланат, мали аналогічне середнє число резистентних ПТП (8 проти 8), але більшу кількість випадків резистентних до фторхінолонів в порівнянні з 96 хворих, котрі отримували меропенем / клавуланат. Пацієнти отримували іміпенем / клавуланат і меропенему/клавуланат. Статистично істотної відмінності по коефіцієнту конверсії мокротиння не було (79,7% проти 94,8%, $p = 0,02$ і 71,9% проти 94,8%, $p < 0,0001$ відповідно) і показники ефективного лікування (59,7% проти 77,5%, $p = 0,03$). Побічні ефекти до іміпенем / клавуланат і меропенему / клавуланату були зареєстровані в 5,4% і 6,5% випадків. Дане дослідження показує, що меропенем / клавуланат є ефективнішим, ніж іміпенем / клавуланату при лікуванні пацієнтів з МРТБ і РРТБ [121].

У Франції з 2009 по 2014 рр. лікування хворих з МРТБ та РРТБ було індивідуалізоване і включало бедаквілін, інноваційне використання старих агентів (наприклад, лінезолід) і комбінації іміпенем плюс амоксицилін/клавуланат.

Ефективність мультидисциплінарного і індивідуалізованого лікування при додаванні бедаквіліну в схему лікування відображається досягненням високого рівня мікробіологічної конверсії у хворих з МРТБ та РРТБ - 97 % та 95% відповідно [122, 156].

Опубліковані клінічні докази на підтримку використання меропенему-клавуланової кислоти [164], імепенему [130]. Роль цих препаратів зазвичай обмежується ситуаціями, коли у хворого має місце РРТБ та неможливість сформувати адекватний режим антимікобактеріальної терапії (широкий профіль стійкості, токсичність або погане постачання інших ПТП [77, 140, 164]. Існують дослідження, у котрих рекомендовано карбапенемами призначати разом з амоксицилін-клавуланатом. Такі ствердження ґрунтуються на їх синергічній активності та здатності пригнічувати бета-лактамазу мікобактерії туберкульозу [107, 108, 118, 121, 125, 126, 127, 128, 139]. Але такі ствердження майже не підтверджені результатами клінічних досліджень, що потребує додаткового вивчення щодо впливу бета-лактамів та туберкульоз.

Але жодне з цих досліджень не дає чітких рекомендацій щодо тривалості прийому карбапенемів, дози, та чітких показань щодо їх використання у хворих на РРТБ. Таким чином, виходячи з даних літератури, обґрунтуванням щодо актуальності та доцільності скорочення режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ та РРТБ є наступне.

Кількість хворих на МРТБ та РРТБ з року врік зростає. Ефективність лікування за стандартними режимами антимікобактеріальної терапії, коли застосовується 8-ми місячна тривалість ІФ АМБТ (застосування аміноглікозидів) – вкрай незадовільна. Таке лікування викликає велику кількість ПР, особливо незворотніх. До таких реакцій віднесені встибуло-ототоксичні та нефротоксичні, котрі викликають аміноглікозиди та поліпептиди. Окрім низької ефективності такої схеми, загальна ефективність знижується великою кількістю перерваного лікування. Причин перерв – багато, але вони вивчені на даний час недостатньо. В основному детально вивчалися причини неефективності режимів

антимікобактеріальної терапії. Для покращання ефективності лікування було проведено низку наукових досліджень, але майже усі вони стосуються удосконалення складу режиму антимікобактеріальної терапії, а не її тривалості. Багато таких досліджень зі значним результатами проведено в НІФП НАМНУ. Але також доведено, що високі результати лікування, отримані на момент завершення ІФ АМБТ, втрачаються на момент ОК АМБТ, що говорить про нагальну потребу скорочення загальної тривалості ОК АМБТ, а зокрема – ІФ АМБТ, коли в режимі антимікобактеріальної терапії застосовується велика кількість ПТП, та один із них – внутрівньом'язово.

Скорочення тривалості лікування вивчено тільки за результатами декількох обсерваційних досліджень, у котрих рекомендовано скоротити загальну тривалість ОК АМБТ до 9-ти місяців для нових випадків МРТБ без обтяженого профілю резистентності. Скорочені режими антимікобактеріальної терапії з новими препаратами на даний час проходять клінічні випробування та їх результати будуть оприлюднені не раніше 2021 року. Для хворих на РРТБ вкрай актуальним є підвищення ефективності лікування за рахунок вивчення впливу резервних ПТП, зокрема – карбапенемів, що на даний час майже не вивчено. Враховуючи зазначене вище, для покращання ефективності та переносимості лікування, вкрай актуальним саме у даний час є вивчення ефективності скорочених режимів антимікобактеріальної терапії, у першу чергу – скорочення ІФ АМБТ, без втрати загальної ефективності лікування, зменшення перерв та поліпшення переносимості режиму антимікобактеріальної терапії та зменшення страждань хворого протягом лікування.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

2.1. Клінічна характеристика дослідження

Дослідження проводились у клініці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» – Акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 011939, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 01 квітня 2014 р., реєстраційний номер 8334. Термін дії сертифікату – з 23 березня 2014 року по 26 березня 2017 року та Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» - акредитаційний сертифікат, перша категорія, серія ГУОЗ ОДА, № 006101, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 19 листопада 2014 р., реєстраційний номер 101. Термін дії сертифікату - з 14.10.2014 р. по 13.10.2017 р.

Загальна кількість хворих, включених у дисертаційну роботу - 825 пацієнтів на МРТБ та РРТБ. Хворі на МРТБ та РРТБ, що увійшли у дослідження, 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» (НІФП НАМНУ) та Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» та продовжували лікування у стаціонарах даних установ як мінімум до припинення бактеріовиділення за мазком, після чого хворих виписували для продовження лікування в ПТД за місцем проживання до завершення ОК АМБТ. Дані про хворих отримували з медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБ, Електронного Реєстру хворих на туберкульоз.

Загалом дизайн дисертаційного дослідження включав декілька видів досліджень за 3-ма фрагментами. 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 мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ (див. розділ 3).

Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, інформацію з анамнезу та на момент початку ІФ АМБТ щодо наявності груп ризику виникнення туберкульозу з розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, мультирезистентного туберкульозу.

Аналіз проводився окремо у хворих на МРТБ (639 хворих) та РРТБ (186 хворих). Хворих на МРТБ або РРТБ окремо поділили на 2 групи залежно від випадку захворювання: з новими випадками та раніше лікованими. Особливості туберкульозного процесу у хворих на МРТБ залежно від випадку захворювання наведені у розділі 3.

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

Дані про хворих отримували з медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБ, Електронного Реєстру хворих на туберкульоз, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у

процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів лікування на момент завершення ІФ АМБТ та ОК АМБТ.

2-й фрагмент.

Включав ретроспективне когортне дослідження, що проведене у 414 хворих на мультирезистентний туберкульоз, котрі розпочали лікування протягом 2011 – 2014 років, та у котрих вивчали динаміку припинення бактеріовиділення. Дані про хворих отримували з медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБ, Електронного Реєстру хворих на туберкульоз, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів мокроти щодо припинення МБТ.

Включав ретроспективне когортне дослідження, що проведене у 144 хворих на РРТБ, котрі розпочали лікування протягом 2011 – 2014 років: вивчали динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-ми місячної тривалості. Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб, амбулаторних карт та карт ТБ-01-МРТБ, Реєстру хворих на туберкульоз, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів мокроти щодо припинення МБТ.

3-й фрагмент.

У проспективному обсерваційному дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази 6-ти і 8-ми місячної 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 антимікобактеріальної терапії був однаковий у хворих основної та контрольної груп та відповідав принципам призначення антимікобактеріальної терапії, що описаний у розділі 2.5.

У дослідження були включені тільки ті пацієнти, в яких відомий результат лікування на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

Критерії включення об'єктів вивчення у 3-й фрагмент дослідження:

- підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- МРТБ легень (у тому числі РРТБ), підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;
- наявність бактеріовиділення на початку лікування, підтверджене за мазком та/або методом посіву;
- хворі на ТБ/ВІЛ, не залежно від стану імунітету

Критерії виключення об'єктів вивчення із 3-го фрагменту дослідження:

- відмова від підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- відсутність за результатами культурального дослідження бактеріовиділення та ТМЧ МБТ на початку основного курсу антимікобактеріальної терапії;
- туберкульоз легень, чутливий до усіх ПТП, підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;
- моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;
- неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ОК АМБТ (на момент виписки із стаціонару або за даними, отриманими з ПТД, у разі, якщо хворий був виписаний до строку завершення ОК АМБТ).

4 фрагмент.

Клінічне проспективне дослідження випадок-контроль, у котрому вивчали ефективність та переносимість удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням меропенему для 60 хворих з випадками РРТБ, які мали наявні чинники ризику неефективного лікування, та котрі розпочали лікування протягом 2015 – 2016 років.

Удосконалений режим АМБТ, у котрий входили обов'язково моксифлоксацин, капреоміцин, лінезолід та додатково до них – меропенем протягом 2-х перших місяців лікування був застосований у 30 хворих (основна група), режим АМБТ без меропенему – 30 хворих (група порівняння). Хворі розпочали лікування на базі стаціонарів НІФП НАМНУ та КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» протягом 2015 – 2016 років. Індивідуалізований удосконалений режим антимікобактеріальної терапії хворі отримували тільки на базі НІФП НАМНУ; хворі групи порівняння, лікувались як на базі НІФП НАМНУ (12 хворих), так і на базі ДПТД (18 хворих).

Хворі основної групи (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 (Cm), моксифлоксацин (Mfx), лінезолід (Lzd) (0,6 – 1,2 г), та додатково до них - меропенем (Mgpn) (1,0 x 2 р. день в/в) протягом перших 2-х місяців АМБТ. Ці ПТП складали основу удосконаленого режиму АМБТ. Додатково до них застосовували: піразинамід (Z), циклосерин (Cs), протіонамід (Pt), високі дози ізоніазиду (0,6-0,9 г) щоденно у середньотерапевтичних дозах.

Вибір додаткових ПТП проводили з урахуванням ТМЧ МБТ до них та вибирали ті ПТП, що мали досвід попереднього застосування не більше ніж 1-2 місяці. Загальна кількість ПТП у режимі АМБТ становила 7. Після завершення ІФ АМБТ (у разі припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та засіву) тривалістю 6 місяців, розпочинали ПФ АМБТ – без капреоміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 18 місяців. Хворі групи порівняння (N=30) отримували режим антимікобактеріальної терапії за попередніми принципами, але без меропенему, та тривалість ІФ АМБТ становила 8 місяців, ОК АМБТ – 20 місяців, відповідно.

Критерії включення об'єктів вивчення у 3-й та 4-й фрагменти дослідження:
– підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;

- МРТБ легень (у тому числі РРТБ), підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;

- наявність бактеріовиділення на початку лікування, підтверджене за мазком та/або методом посіву;

- хворі на ТБ/ВІЛ, не залежно від стану імунітету

Критерії виключення об'єктів вивчення із 3-го та 4-го фрагментів дослідження:

- відмова від підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;

- відсутність за результатами культурального дослідження бактеріовиділення та ТМЧ МБТ на початку основного курсу антимікобактеріальної терапії;

- туберкульоз легень, чутливий до усіх ПТП, підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;

- моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;

- неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ІФ АМБТ

Розрахунок щодо об'єму вибірки, достатньої для отримання достовірних результатів проспективного контрольованого дослідження випадок-контроль, представлений у розділі 2.3.

Групи порівняння 4-го фрагменту дослідження формувались методом підбору пар залежно від поставлених задач та об'єму лікувальних заходів. Співставність хворих, що включені у основну та порівняльну групи, оцінювалась за наявністю наступних ознак на початок лікування: вік, стать, кількість (одна або множинні) та розміри каверн у легенях (до 4 см або 4 та більше см), поширеність інфільтративно-вогнищевих змін у легенях (обмежені - у одній долі, поширені - однобічні - більш ніж у одній долі, двобічні), вираженість клінічних проявів хвороби (тільки бронхо-легеневий, бронхо-легеневий та/або інтоксикаційний), масивність бактеріовиділення (визначення МБТ за - мазком та посівом або тільки

методом посіву), анамнез попереднього застосування ПТП хворими (не було застосовано або застосовували ПТП I ряду або ПТП I-II ряду).

2.2. Клінічна характеристика хворих між групами порівняння.

Клінічна характеристика груп порівняння 3-го фрагменту наступна. Середній вік хворих основної групи становив ($34,5 \pm 1,6$) років, контрольної – ($31,8 \pm 1,3$) років, $p > 0,05$. В групах порівняння чоловіків було відповідно – 61 (64,2 %) і 34 (57,6 %), решта – жінок ($p > 0,05$). У всіх хворих був новий випадок МРТБ, який встановлений з вперше діагностованого туберкульозу у 27 (28,4 %) пацієнтів основної групи і у 19 (32,0 %) хворих – контрольної ($p > 0,005$), у решти пацієнтів – з повторного лікування (невдача I курсу, перерване лікування та рецидив туберкульозу).

Отже, серед даного контингенту хворих достовірно переважали особи з повторним лікуванням. У 82 (86,4 %) хворих основної та у 51 (86,4 %) хворих контрольної групи був деструктивний туберкульоз: 1 каверну визначали відповідно у 44 (46,3 %) і 22 (37,3 %) хворих ($p > 0,05$), у решти хворих — 2 та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 75 (78,9 %) хворих основної групи і 47 (79,7 %) — контрольної ($p > 0,05$). Таким чином, групи порівняння не відрізнялись за характером туберкульозного процесу.

У кожній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до 3 і більше ПТП I та II ряду: відповідно до стрептоміцину — у 91 (95,8 %) і 55 (93,2 %) хворих ($p > 0,05$), до етамбутолу — у 61 (64,2 %) і у 38 (64,4 %) хворих ($p > 0,05$), до піразинаміду — у 45 (47,4 %) і 29 (49,2 %) хворих ($p > 0,05$), до фторхінолонів — у 18 (18,9 %) і 10 (16,9 %) хворих ($p > 0,05$), до канаміцину — у 15 (15,8 %) і 8 (13,6 %) хворих ($p > 0,05$), до капреоміцину — у 7 (7,4 %) і 3 (5,1 %) хворих ($p > 0,05$), до етіонаміду — у 45 (47,4 %) і 28 (47,5 %) хворих ($p > 0,05$), до ПАСК — у 4 (4,2 %) і 1 (1,7 %) хворих ($p > 0,05$). Отже за профілем резистентності МБТ хворі груп порівняння не відрізнялись.

Клінічна характеристика груп порівняння 4-го фрагменту наступна.

Середній вік хворих основної групи становив $(32,8 \pm 1,2)$ років, контрольної — $(35,2 \pm 1,5)$ років, $p > 0,05$. В групах порівняння чоловіків було відповідно — 22 (73,3 %) і 20 (66,7 %), решта — жінки ($p > 0,05$). У хворих груп порівняння РРТБ був виявлений серед випадків повторного лікування (невдача лікування МРТБ, повторна невдача, перерване лікування та рецидив МРТБ) у 26 (86,6%) та у 22 (73,4%) хворих основної та контрольної групи відповідно ($p > 0,05$), решта - серед вперше діагностованого туберкульозу.

Отже, серед даного контингенту хворих достовірно переважали особи з повторним лікуванням. У 28 (93,3 %) хворих основної та у 26 (86,6 %) хворих контрольної групи був деструктивний туберкульоз: 1 каверну визначали відповідно у 11 (37,9 %) і 9 (34,6 %) хворих ($p > 0,05$), у решти хворих — 2 та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 26 (86,7 %) хворих основної групи і 25 (83,4 %) — контрольної ($p > 0,05$). Таким чином, групи порівняння не відрізнялись за характером туберкульозного процесу.

У кожній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до 4 і більше ПТП I та II ряду: відповідно до стрептоміцину — у 29 (96,6 %) і 30 (100 %) хворих ($p > 0,05$), до етамбутолу — у 24 (80,0%) і у 22 (73,3 %) хворих ($p > 0,05$), до піразинаміду — у 13 (43,3 %) і 16 (53,3 %) хворих ($p > 0,05$), до капреоміцину — у 17 (56,6 %) та у 14 (46,6 %) хворих ($p > 0,05$), до етіонаміду — у 21 (70 %) і 26 (86,6 %) хворих ($p > 0,05$), до ПАСК — у 3 (5,4 %) і 7 (7,7 %) хворих ($p > 0,05$). Отже за профілем резистентності МБТ хворі груп порівняння не відрізнялись.

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна заключити, що хворі, які отримували різні режими антимікобактеріальної терапії не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком туберкульозу, що дозволить отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів антимікобактеріальної терапії, що досліджувались, між групами порівняння. Треба зауважити, що більшість хворих мали поширені деструктивні зміни в легенях.

2.3. Обґрунтування кількості пацієнтів в групах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії.

Розмір вибірки залежить від мети дослідження та його методичного оформлення. У даному дисертаційному дослідженні оптимальний розмір вибірки вираховувався для проспективних досліджень випадок-контроль (5 фрагмент). Дані дослідження були паралельними з розподіленням пацієнтів в групи порівняння у співвідношенні 1:1.

Зважаючи на мету та методичне оформлення даного дослідження, оцінка розміру вибірки повинна виконуватись по головній змінній [17]. Головною змінною в даному дослідженні є припинення бактеріовиділення за мазком мокротиння після інтенсивної фази АМБТ, що являється дихотомічною змінною [123].

Обґрунтування розміру вибірки для кількості пацієнтів в групах, які визначені до вивчення ефективності внутрішньовенних форм окремих протитуберкульозних препаратів у вигляді ступінчастої терапії та їх поєднання (удосконалений режим АМБТ), виконано за узагальненим критерієм відмінності з урахуванням того, що метою даного дослідження було встановлення відмінності за значеними показниками ефективності лікування між хворими основної групи (удосконалений режим АМБТ) та групи порівняння (стандартний режим АМБТ).

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – удосконалений або стандартний режим антимікобактеріальної терапії протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії. Враховуючи мету дослідження (доведення різниці між групами порівняння) та обраний розподіл в групах у співвідношенні 1:1, розмір вибірки можна оцінити на підставі наступного виразу [123]:

$$n_{\text{групи}} = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\varepsilon - \delta)^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)],$$

де: α — вірогідність здійснення помилки першого роду (рівень значимості); β — вірогідність здійснення помилки другого роду, що визначає потужність дослідження;

z_α и z_β — відповідні верхні відсоткові точки стандартного нормального розподілу (СНР);

p_1 — доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі;

p_2 — доля відхилення показника від нормальних значень в групі порівняння;

δ — границя зони міжгрупової різниці показників;

$\varepsilon = p_1 - p_2$ — припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень.

За думкою експертів границя зони міжгрупової різниці показників (δ) може дорівнювати 7 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати рівною 0,05 (5 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти рівною 0,2 (20 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80 %. Припускається, що доля відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95%, а в контрольній (p_2) — 65%. Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.1 [123].

Таблиця 2.1

Вихідні дані та результати розрахунку кількості пацієнтів в кожній групі порівняння

Статистичний показник	Значення
1	2
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі (p_1), %	95
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна приємна доля клінічно важливих відмінностей (δ), %	7

Продовження таблиці 2.1

1	2
Припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	30
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	27
Коректування виборки на вибування, осіб	3
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	30

Отже, за даними наведених розрахунків в групах дослідження має бути по 30 осіб. Таким чином, обрана кількість хворих в основних та групах порівняння є статистично обґрунтованою, що дозволить отримати вірогідні результати.

2.4. Методи обстеження хворих.

Для вирішення запланованих завдань були використані такі методи обстеження хворих: клінічні, лабораторні, функціональні, статистичні.

Засоби вимірювальної техніки, що використовувалися при виконанні НДР, пройшли державну перевірку та експертизу.

Відомості про перевірку засобів вимірювальної техніки, які були застосовані при виконанні НДР, наведені у додатку Б даного звіту. Реактиви та медикаменти, що використовувались для виконання НДР, сертифіковані і мають відповідні паспорти.

Для обстеження хворих при вступі та моніторингових обстеженнях у процесі лікування використовувались стандартні методи дослідження:

а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування (за даними історії хвороби та ТБ-01-МРТБ);

б) огляд і фізикальне обстеження хворих, вимірювання ваги, вимірювання АТ та ЧСС. Для дослідження маси тіла пацієнта застосовували ваги ваги SECA

711 № 135-02/1338610, повірено 13.06.2013 р. При аналізі АТ оцінювали середній систолічний та діастолічний АТ за добу (САТ, ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Референтні показники САТ, ДАТ і ЧСС представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Референтні показники САТ, ДАТ і ЧСС, які застосовувались при
добовому моніторингу артеріального тиску**

Назва показника та одиниці вимірювання	Показники норми	Похибка
САТ, мм рт. ст.	110 – 140	$\Delta = \pm 4$
ДАТ, мм рт. ст.	65 – 90	$\Delta = \pm 4$
ЧСС, уд/хв	60 – 90	$\Delta = \pm 1 \%$

в) рентгенологічне обстеження – оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки [71], томографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) легень. МСКТ легень проводилась усім хворим на початку лікування та протягом ІФ АМБТ, та частині хворих протягом ПФ АМБТ [51] – у відділенні рентгенологічної діагностики ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” на апараті Aquilion 16с.TSX-101A, № GCD07*3087, 2007р.– ліцензія № ОВ 010224, видане ДП «Північна державна інспекція з ядерної та радіаційної безпеки Державної інспекції з ядерного регулювання України» 16.12.2009 р., чинна до 16. 12. 2017 р.

г) загальні аналізи крові і сечі. Дослідження проводились в клініко-біохімічній лабораторії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України”;

д) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубіну, глютаміно–аланінової трансферази, цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатинину, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і

переносимістю антимікобактеріальної терапії (референтні значення надані у табл. 2.3). Дослідження проводились в клініко-біохімічній лабораторії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” – свідоцтво про атестацію № ПТ – 473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р. Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об’єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід’ємною його складовою частиною. Вимірювання проводились на біохімічному автоматизованому аналізаторі “Vitalab Selectra E”, № 8-7008, 2007 р. Отримані результати порівнювали з референтними значеннями вмісту біохімічних речовин крові;

е) дослідження харкотиння на МБТ методом мікроскопії мазка і посіву із визначенням чутливості МБТ до ПТП I-II ряду за стандартною панеллю. Посів харкотиння хворих на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводився на рідке живильне середовище (бульйон Middlebrook 7H9) за автоматизованою системою ВАСТЕК MGIT 960, із пересівом на щільне яєчне середовище Левенштейна-Йенсена за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р [70]. Дослідження проводились в Лабораторії мікробіології ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” – Свідоцтво про атестацію № ПТ – 474/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29. 12. 2018 р. Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об’єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід’ємною його складовою частиною. Лабораторія мікробіології атестована Супранаціональною референс-лабораторією (Латвія, Рига) за результатами проходження раунду зовнішньої оцінки якості для тестів медикаментозної чутливості туберкульозу з загальною ефективністю 99,0 %. сертифікат № 1 від 23 вересня 2013 р.;

Таблиця 2.3

**Референтні значення вмісту біохімічних речовин крові, які
застосовувались у дослідженні**

Показники	Референтні значення
Білірубін загальний, мкмоль/л	9,5 – 20,5
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,9 – 5,12
Білірубін непрямий, мкмоль/л	6,4 – 15,4
АсАТ, од/л	0 – 40
АлАТ, од/л	0 – 40
Глюкоза, ммоль/л	3,6 – 6,4
Сечовина, ммоль/л	2,5 – 8,3
Креатинін, мкмоль/л	53 0 – 115
Загальний білок, г/л	65 – 85

ж) всім хворим проводилась електрокардіографія, досліджувалася функція зовнішнього дихання, у значної частини хворих за показаннями – фібробронхоскопія.

Усі клініко-лабораторні дослідження виконували в ході і в кінці лікування відповідно до графіку моніторингу лікування 4 кат за УКПМД «Туберкульоз» [72], наведені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Моніторинг лікування хворих 4 категорії

Показники моніторингу	Частота виконання
1	2
Клінічний огляд лікаря	На початку лікування та 1 раз на тиждень до припинення бактеріовиділення, далі 1 раз на місяць до завершення лікування.
Опитування особою, яка проводить ДОТ, відносно переносимості АМБТ	При кожному прийомі ПТП
Мікроскопічне дослідження мокротиння	Щомісячно

Продовження таблиці 2.4

1	2
Культуральне дослідження мокротиння	Щомісячно (на щільне середовище протягом ІФ), а потім – 1 раз на 2 місяці на щільне середовище. При позитивних мазках мокротиння протягом ІФ доцільно проводити дослідження на рідкому середовищі
Маса тіла	На початку лікування, а потім – щомісячно
ТМЧ	На початку лікування та кожні 4 місяці, якщо в пацієнта продовжують визначати бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву
Рентгенологічне обстеження	На початку, кожні 4 місяці в ІФ – проводилась КТ легень. Кожні 6 місяців в ПФ – оглядова рентгенографія ОГК абоМСКТ легень.

З метою адекватного моніторингу переносимості антимікобактеріальної терапії та своєчасного прийняття рішень щодо тактики лікування на фоні виникнення ПР різного ступеня вираженості, кожному хворому протягом лікування застосовувались дослідження, наведені у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Моніторинг ПР у хворих 4 категорії

1	2
Креатинин крові	На початку і щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів
Калій крові	Щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів і за показаннями
Тіреотропний гормон	Кожні 6 міс. прийому етіонаміду/протіонаміду та/або PAS, щомісячно при наявності симптомів гіпотиреодизму
Ферменти, що характеризують функцію печінки	Періодичний моніторинг кожні 2 місяці у пацієнтів, які отримують піразинамід тривалий час або у пацієнтів з ризиком гепатиту.
Тестування на ВІЛ	На початку лікування, повторне дослідження при клінічних показаннях
Тестування на вагітність	На початку лікування в жінок репродуктивного віку, повторне дослідження при клінічних показаннях

Продовження таблиці 2.5

1	2
Гемоглобін і показники білої крові	Якщо застосовують лінезолід, моніторинг проводиться щотижня на початку лікування, далі щомісячно на підставі симптомів, оскільки немає досвіду тривалого застосування цього препарату. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймають зидовудин, проводиться щомісячний моніторинг на початку лікування, а далі – залежно від симптомів.
Ліпаза	Виконують при абдомінальних болях для виключення панкреатиту у пацієнтів, які отримують лінезолід, ставудин, дидадозин
Молочна кислота	Виконують при лактоацитозі у пацієнтів, які отримують лінезолід або АРТ
Глюкоза крові	Щотижневий моніторинг для пацієнтів, які отримують гатифлоксацин
Огляд окуліста	На початку лікування та кожні 4 міс. при прийомі етамбутолу. Для дітей – 1 раз на місяць
Аудіограма	На початку лікування та кожні 4 міс. при прийомі ін'єкційних препаратів
Клубочкова фільтрація	На початку лікування та щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю, ВІЛ або захворюваннями печінки.

2.5. Методика лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю МБТ

Загальні принципи антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ, відповідали сучасним міжнародним та вітчизняним принципам та полягали у наступному:

- у кожного хворого вивчали анамнез попереднього лікування (тривалість прийому кожного антимікобактеріального препарату I та II ряду);
- лікування хворих на МРТБ складалось із 2 фаз: інтенсивної, протягом якої використовують ін'єкційні препарати (6 міс для основних груп та 8 міс – для контрольних), та підтримуючої (мінімум 12 міс для хворих усіх гру), коли прийом ін'єкційних препаратів припиняли; мінімальна тривалість курсу лікування

складала 18 місяців (основні групи);

– препарати призначали щоденно у середніх або високих терапевтичних дозах (таблиця 2.6);

– застосовували в ІФ АМБТ не менше 4 ПТП II ряду, включаючи ін'єкційні, які з найвищою вірогідністю можуть бути ефективними. Ефективність лікарських засобів підтверджується декількома факторами: результати ТМЧ показують чутливість; немає інформації невдалого лікування із залученням даного препарату при відсутності ТМЧ; не підтверджено близького контакту з хворим з резистентністю до цього препарату при відсутності ТМЧ.

Таким чином, режими АМБТ для лікування хворих з новими випадками МРТБ включали як мінімум піразинамід, фторхінолон, ін'єкційний препарат, етіонамід/протіонамід, циклосерин або 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.

Таблиця 2.6

**Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла
для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз**

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла, кг			
	<33	33–50	51–70	>70 (відповідає максимальній дозі препарату)
1	2	3	4	5
Ізоніазид (H)	4-6 мг/кг щоденно	200–300 мг	300 мг	300 мг
Етамбутол (E)	25 мг/кг щоденно	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
Піразинамід (Z)	30–40 мг/кг щоденно	1000–1750 мг	1750–2000 мг	2000–2500 мг

Продовження таблиці 2.6

1	2	3	4	5
Канаміцин (Km) (1 г)	15–20 мг/кг Щоденно	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Амікацин (Am) (1 г)	15–20 мг/кг Щоденно	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15–20 мг/кг Щоденно	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5–10 мг/кг Щоденно	750 мг	750 мг	750–1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5–10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	7,5–10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Етіонамід (Et) (250 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Протіонамід (Pt) (250 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	600 мг	600мг	900 мг
Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)	150 мг/кг Щоденно	8 г	8 г	8г
Клофазимін (Cfz)	100–300 мг для дорослих.			
Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv)	875–125 мг двічі на день.			
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день			
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, потім із переходом на дозу 600 мг один раз на день (основна група), 600 мг на день увесь курс ОК АМБТ – контрольна			
Ізоніазид високих дозах	у	16–20 мг/кг щоденно.		

В режимах АМБТ при лікуванні хворих на МРТБ призначали фторхінолони пізнього покоління у максимальних терапевтичних концентраціях (левофлоксацин 1000 мг/добу, моксифлоксацин, гатифлоксацин – 400 мг на добу).

В режимах АМБТ у всіх хворих з новими випадками МРТБ застосовували протіонамід/ етіонамід. Етіонамід/протіонамід не призначали тільки у разі його тривалого неефективного застосування в анамнезі або виникненні виражених ПР.

Піразинамід використовували протягом усього курсу АМБТ, але завжди в ІФ АМБТ (незалежно від результатів ТМЧ до нього). При визначенні резистентності до піразинаміду на рідкому поживному середовищі останній включали додатково до 4-х ефективних препаратів.

Не використовували одночасно ПТП, до яких є перехресна резистентність: усі рифампіцини (рифампіцин, рифабутин, рифапентин, рифалазил); фторхінолони одного покоління; аміноглікозиди;

Проводили комплексне ведення ПР у хворих.

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

Реєстрували ПР за наступним принципами:

Спочатку визначали серйозність проявів ПР. Щодо серйозності, по ПР можуть бути серйозними та несерйозними.

Серйозною ПР вважалась та, що, незалежно від дозування, способу введення ЛЗ та впливу факторів ризику, стала причиною:

- смерті;
- загрози життю;
- госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації;
- довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності пацієнта;
- розвитку новоутворень;

- вродженої аномалії чи вади розвитку плода.

У разі, якщо ПР не стала причиною зазначених вище ситуацій, її розцінювали як несерйозну.

Розподіл ПР за ступенями вираженості в залежності від обмежень у соціальній та функціональній активності представлений у табл. 2.7. [120].

Таблиця 2.7

Розподіл ПР за ступенями вираженості в залежності від обмежень у соціальній та функціональній активності

Ступінь вираженості	Дефініції	Активність	Лікування ПР	Антимікобактеріальна терапія
1	2	3	4	5
Слабкий (ступінь 1)	безсимптомний перебіг або слабкі симптоми; транзиторний або незначний дискомфорт (< 48 годин);	немає обмеження активності; не потребує сторонньої допомоги	тільки клінічне або діагностичне спостереження; без медичних втручань/лікування ПР	продовжується у повному обсязі без змін
Середній (ступінь 2)	симптоми наявні	слабке або середнє обмеження активності; може потребувати деякої сторонньої допомоги	потребує локальних, мінімальних та неінвазивних втручань	продовжується у повному обсязі, допускається прийом ПТП 4-ї групи 2-3 рази на день; у виключних випадках – інтермітуючий прийом ПТП

Продовження табл. 2.7

1	2	3	4	5
Важкий (ступінь 3)	симптоми виражені та клінічно значимі, але не гострі та не становлять загрозу життю	виражене обмеження активності; обмеження самообслуговування; може потребувати деякої сторонньої допомоги; може бути встановлена інвалідизація	медичне втручання/лікування необхідне; потребує планової госпіталізації або продовження госпіталізації	ставиться питання (залежно від клінічної ситуації та відповіді на симптоматичне лікування) щодо тимчасової відміни ПТП, що викликав ПР. У разі поновлення ПР та або неможливості корекції ПР протягом 21 дня – ставиться питання про повну відміну ПТП та корекцію схеми АМБТ
Потенційно загрозливий життю (ступінь 4)	загрозливий життю стан	критичне обмеження активності; стороння допомога необхідна	потребує невідкладної допомоги та госпіталізації (продовження госпіталізації) або інтенсивної терапії	залежно від клінічної ситуації: відміна ПТП, що викликав ПР або відміна усіх ПТП (спочатку тимчасова, із поступовим поновленням прийому ПТП)
Смерть (ступінь 5)				

Проводили комплексні заходи щодо лікування ПР (дезінтоксикаційна та симптоматична терапії), 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; вітамінний коктейль (глюкоза 200 мл + Віт В6 4,0 мл + Віт 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 антимікобактеріальної терапії. Пропущені дози не компенсували. Якщо повернення до лікування було пізніше, ніж через 2 місяці перерви, як правило хворому розпочинали новий курс лікування або взагалі лікування з ПТП не призначали.

Принципи складання режиму АМБТ для хворих, що увійшли у 3-й фрагмент дослідження, наступні.

В індивідуалізовані режими АМБТ включали ПТП із 5 груп у відповідності до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ. Хворим призначали щоденно 6 ПТП: піразинамід (не залежно від чутливості МБТ) + левофлоксацин або моксифлоксацин (при резистентності до офлоксацину) + капреоміцин або канаміцин (при чутливості до нього) + протіонамід (не залежно від чутливості МБТ) + циклосерин + ПАСК (не залежно від чутливості МБТ). Всі препарати призначались із розрахунку на кг маси тіла у відповідності до міжнародних рекомендацій. Після завершення інтенсивної фази хворих переводили на підтримуючу фазу із застосуванням 4 препаратів (відміняли канаміцин/капреоміцин та ПАСК).

Принципи складання режиму АМБТ для хворих, що увійшли у 4-й фрагмент дослідження, наступні.

Хворі основної групи (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 (Cm), моксифлоксацин (Mfx), лінезолід (Lzd) (0,6 – 1,2 г), та додатково до них - меропенем (Mrpn) (1,0 x 2 р. день в/в) протягом перших 2-х місяців АМБТ. Ці ПТП складали основу удосконаленого режиму АМБТ. Додатково до них застосовували: піразинамід (Z), циклосерин (Cs), протіонамід (Pt), високі дози ізоніазиду (0,6-0,9 г) щоденно у середньотерапевтичних дозах. Вибір додаткових ПТП проводили з урахуванням ТМЧ МБТ до них та вибирали ті ПТП, що мали досвід попереднього застосування не більше ніж 1-2 місяці. У разі припинення бактеріовиділення протягом перших 4-х місяців, ІФ АМБТ завершували через 6 місяців ІФ АМБТ, загальна привалість ОК

АМБТ – 18 місяців. Хворі групи порівняння (N=30) отримували режим антимікобактеріальної терапії за попередніми принципами, але без меропенему. У разі, якщо у хворих визначалась резистентність та/або непереносимість протіонаміду або циклосерину, дані ПТП могли бути замінені на ПАСК або етамбутол, якщо до них була збережена чутливість МБТ. Також при призначенні лікування враховувався досвід застосування ПТП у минулому. У разі, якщо препарат застосовувався у неефективній схемі, навіть при збереженій чутливості до нього, препарат не призначався.

2.6. Оцінка результатів лікування та переносимості антимікобактеріальної терапії.

Ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ на момент завершення ІФ АМБТ у розділах 6 та 7 визначались за наступними показниками.

Частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначене лише культуральним методом) та загоєння каверн у легенях (МБТ-Кав-); частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначене лише культуральним методом) та збереження каверн у легенях (МБТ-Кав+); перерва лікування на момент завершення ІФ АМБТ на фоні припинення бактеріовиділення методом мікроскопії і засіву (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначене лише культуральним методом) – (Перерва МБТ-); припинення бактеріовиділення загалом (МБТ- загалом); 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», цей результат було перенесено як

результат ОК АМБТ загалом. Якщо надалі лікування із застосуванням ПТП II ряду продовжувалось, воно розцінювалось як новий курс ОК АМБТ, із наступною новою оцінкою результатів лікування, відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз» [72].

Результати на момент завершення ОК АМБТ оцінювались за стандартними показниками відповідно до УКПМД «Туберкульоз», та наведені у табл. 2.8.

Переносимість лікування оцінювалась за наступними показниками: наявність та відсоток ПР на АМБТ різного ступеня вираженості; вид ПР (гепатотоксичні, дисперсичні, вестибуло-ототоксичні, алергічні, кардіо-васкулярні, артралгії, анемії, інші), кількість та відсоток ПР, що потребували відміни підозрюваного ПТП або усього режиму АМБТ (виражені 3-4 ступеня).

Таблиця 2.8

Оцінка результатів лікування хворих 4 категорії

Результат лікування	Визначення	Подальші дії
1	2	3
Вилікуваний	Пацієнт категорії 4, який завершив лікування відповідно до протоколу програми і має принаймні 5 послідовних негативних результатів посіву, зразки для яких відбиралися принаймні через 30днів одне від одного протягом останніх 12 місяців лікування. Якщо протягом цього часу	Переводиться до клінічної кат. 5.1.
	zareєстровано лише один позитивний результат, а супутніх клінічних доказів погіршення стану немає, пацієнт може продовжувати вважатися вилікуваним, за умови, що після даного позитивного результату посіву йдуть як мінімум 3 послідовно негативні результати з періодом часу між ними принаймні 30 днів.	
Лікування завершено	Хворий, який повністю завершив курс лікування за 4 кат., проте не відповідає критерію «Вилікуваний» через відсутність результатів бактеріологічного дослідження (наприклад, проведено менше 5 культуральних досліджень протягом останніх 12 місяців лікування).	Переводиться до клінічної кат. 5.1.

Продовження табл. 2.8

1	2	3
Невдача лікування	Лікування було припинено, або режим лікування потребує зміни хоча б двох протитуберкульозних препаратів через: • відсутність конверсії при завершенні інтенсивної фази або • ознаки бактеріологічної реверсії* до позитивних результатів в фазі продовження лікування після конверсії** до негативних результатів, або • ознаки додатково набутої резистентності до фторхінолонам чи вторинних ін'єкційних препаратів, або • наявність небажаних лікарських реакцій (НЛР).	Хворого необхідно представити на ЦЛКК для вирішення питання щодо початку нового курсу лікування чи переведення пацієнта на паліативне лікування. Якщо хворому призначається нова схема АМБТ, його треба перереєструвати в 4 клінічну кат. як «лікування після невдачі» з присвоєнням нового реєстраційного номера.
	*реверсія (до позитивних результатів): якщо результати 2 послідовних культуральних досліджень з інтервалом принаймні 30 днів виявляються позитивними після попередньої конверсії, вважається що відбулась реверсія культурального дослідження до позитивних результатів. Результат лікування не дало результатів визначається лише якщо реверсія відбулась у фазі продовження.	Якщо хворий переводиться на паліативне лікування, перереєстрація не проводиться, хворий залишається в 4 кат. У звітній

Продовження табл. 2.8

1	2	3
	** конверсія (до негативних результатів): якщо результати 2 послідовних культуральних досліджень з інтервалом принаймні 30 днів виявляються негативними, вважається що відбулась конверсія культурального дослідження до негативних результатів. В такому випадку, дата забору першого біологічного зразка, який виявився негативним, вважатиметься датою конверсії;	формі 33-здоров такі хворі відображаються як «контингент».
Помер	Хворий 4 кат., який помер від будь-якої причини протягом курсу лікування випадку МРТБ. Окремо відзначають: від ТБ, хворі у яких основна причина смерті туберкульоз; від інших причин.	
Лікування перерване	Хворий, який перервав лікування на 2 місяці підряд або більше за будь-яких причин.	
Вибув	Хворий, який переведений у другий регіон та результати його лікування невідомі.	

Побічні реакції реєстрували за клінічними симптомами та лабораторними даними (біохімічні показники – аланін амінотрансфераза (АЛТ), аспартат амінотрансфераза (АСТ), білірубін). ПР з тяжкими проявами вважали такі, що призводили до тимчасової відміни АМБТ або окремого препарату без відновлення його подальшого застосування [84]. Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АЛТ збільшувався як мінімум удвічі [111]. Тяжкими ПР вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ понад 5 разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубину, що вимагало відміни режиму АМБТ [111].

Антимікобактеріальну терапію призупиняли (до зникнення симптомів) у разі виникнення гепатотоксичних тяжких побічних реакцій, що супроводжувались симптомами та значним підвищенням АЛТ/АСТ і білірубину. АМБТ у всіх хворих

вдалося відновили після нормалізації функціональних показників печінки у повному обсязі.

Повну відміну аміноглікозидів та/або поліпептидів, без спроб їх повторного застосування, проводили лише при виникненні ототоксичних ПР, що наростали в динаміці (шаткість ходи, дзвін у вухах, що прогресує, прогресивне зниження слуху) та протіонаміду або ПАСКу при виникненні тяжких диспепсичних реакцій (блювання та діарея більше 4-5 разів на день, болі в животі, рідкий ступ більше ніж 4 разів на день), які не усувались під дією симптоматичних засобів.

Результати лікування за конверсією мокротиння за посівом оцінювали кожний місяць протягом інтенсивної фази, на момент завершення ІФ АМБТ (через 6 або 8 міс) та через 24 місяці після завершення ОК АМБТ за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення (за даними методу мікроскопії та засіву), зникнення симптомів, розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях.

2.7. Статистична обробка результатів дослідження

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики.

Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця. Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2

розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. У разі, якщо розрахункове значення було більше критичного, гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про наявність суттєвого зв'язку між частотами наявності ознак ($p < 0,05$). Два порівнювані режими антимікобактеріальної терапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % ($p < 0,05$) різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент завершення ІФ АМБТ та ОК АМБТ [49].

Оцінку наявності зв'язку між невдалим лікуванням та подовженими термінами припинення бактеріовиділення і різними чинниками (випадками захворювання згідно анамнезу попереднього лікування та резистентністю до окремих протитуберкульозних препаратів I і II ряду), наявності зв'язку між невдалим лікуванням і різними чинниками (випадками захворювання згідно анамнезу попереднього лікування та резистентністю до окремих протитуберкульозних препаратів I і II ряду та наявністю протитуберкульозних препаратів 5 групи в схемі лікування), проводили за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається (ті чи інші побічні реакції). Якщо значення відношення шансів дорівнює 1, це свідчило про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків менше 1, це свідчить про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. При низькій частоті події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення відношення шансів більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається [49].

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРА ХВОРИХ З РІЗНИМИ ВИПАДКАМИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЗА ФОРМОЮ ЗАХВОРЮВАННЯ, ХАРАКТЕРОМ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ ТА ПРОФІЛЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ ТА ЧИННИКИ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Структуру хворих за різними ознаками та чинники неефективного лікування вивчали в ретроспективному когортному дослідженні, котре було проведено у 825 хворих на підтверджений МРТБ та РРТБ. У дослідження увійшли хворі, що розпочали лікування з 2011 по 2016 роки включно на базі НІФП НАМНУ та КЗ “Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради». Серед загальної кількості хворих, в КЗ “Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» було проліковано 357 хворих. На кінець ОК АМБТ результати лікування отримано у 740 (89,7 %) хворих, що становить достатній відсоток для проведення статистичного аналізу. Інші 85 хворих, у котрих не отримано результату лікування на момент аналізу, або ще продовжують лікування, або на них не вдалося отримати результат. Дані щодо результату на кінець ОК АМБТ отримували з медичної документації (амбулаторних та стаціонарних карт хворих), форми ТБ-01-МРТБ та Реєстру хворих на туберкульоз.

Перш ніж вивчати заходи щодо удосконалення антимікобактеріальної терапії, потрібно вивчити структуру хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ та чинники неефективного лікування. Серед загальної кількості хворих, МРТБ було діагностовано у 639 (77,5 %) хворих, РРТБ – у 186 (22,5 %) хворих, відповідно. Оскільки ефективність лікування відрізняється у хворих на МРТБ та РРТБ, та враховуючи різні за складом режими антимікобактеріальної терапії, що

застосовуються для лікування МРТБ та РРТБ, подальший аналіз потрібно проводити окремо між хворими на МРТБ та РРТБ.

3.1. Структура хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ

Хворі на МРТБ розрізняються за профілем резистентності МБТ, за поширеністю туберкульозних змін у легенях, а також за наявністю супутніх захворювань, у першу чергу – ВІЛ-інфекції. В табл. 3.1 наведена характеристика туберкульозного процесу у 639 пацієнтів на МРТБ, без РРТБ.

Таблиця 3.1

Особливості туберкульозного процесу у хворих на МРТБ залежно від випадку захворювання

Показник		ВДТБ n= 258		Раніше ліковані n=381	
		абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6
Вік	до 40 років	160	62,0	246	64,5
	40 і більше років	98	38,0	135	35,4
Стать	чоловіки	163	63,2	248	65,1
	жінки	95	36,8	133	34,9
Деструкції в легенях	деструкції наявні	205	79,5	327	85,8*
	1 каверна	133	51,6	150	39,4*
	множинні	72	27,9	177	46,5*

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
	до 4 см	173	67,1	252	66,1
	4 та більше см	32	12,4	75	19,7*
Поширеність інфільтративно- вогнищевих змін у легенях	обмежений однобічний	87	33,7	83	21,8*
	поширений однобічний	73	28,3	73	19,2*
	поширений двобічний	98	38,0	225	59,1*
Бактеріовиділення	масивне (М+К+)	184	71,3	255	66,9
	не масивне (М-К+)	94	36,4	126	33,1
Наявність ВІЛ	так	46	17,8	74	19,4
Резистентність до ПТП	Тільки комбінація H+R	51	19,8	42	11,0*
	S	238	92,2	353	92,7
	E	152	58,9	244	64,0
	Z	89	34,5	128	33,6
	фторхінолони	28	10,9	96	25,2*
	Km/Am	31	12,0	67	17,6
	Sm	15	5,8	28	7,3
	Pas	9	3,5	19	5,0
	Et	64	24,8	129	33,9*

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Хворі на РРТБ також відрізняються за профілем резистентності МБТ, за поширеністю туберкульозних змін у легенях, а також за наявністю супутніх захворювань, у першу чергу – ВІЛ-інфекції. В табл. 3.2 наведена характеристика туберкульозного процесу у 186 пацієнтів на РРТБ. Від загальної кількості хворих,

РРТБ у нових випадків виявляється у 38 (20,4 %), що є дуже несприятливим та загрозливим фактором: кожен п'ятий хворий на РРТБ, має первинну розширену резистентність МБТ. Такий факт підтверджує високу контагіозність МБТ з найгіршим у прогностичному плані профілем резистентності.

Таблиця 3.2

Особливості туберкульозного процесу у хворих на РРТБ залежно від випадку захворювання

Показник		ВДТБ n = 38		Раніше ліковані n = 148	
		абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6
Вік	до 40 років	30	78,9	104	70,3
	40 і більше років	8	21,1	44	29,7
Стать	чоловіки	21	55,3	86	58,1
	жінки	17	44,8	62	41,9
Деструкції в легенях	деструкції наявні	30	78,9	135	91,2
	1 каверна	17	44,7	42	28,4
	множинні	13	34,2	93	62,8*
	до 4 см	24	63,2	85	57,4
	4 та більше см	6	15,8	50	33,8*
Поширеність інфільтративно-вогнищевих змін у легенях	обмежений однобічний	11	28,9	20	13,5
	поширений однобічний	14	36,8	36	24,3
	поширений двобічний	13	34,2	92	62,2*

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
Бактеріовиділення	масивне (М+К+)	26	68,4	119	80,4
	не масивне (М-К+)	12	31,6	29	19,6
Наявність ВІЛ	так	6	15,8	18	12,2
Резистентність до ПТП	тільки комбінація Н+R+фторхінолони +амноглікозиди	1	2,6	0	0
	S	37	97,3	145	98,0
	E	31	81,6	119	80,4
	Z	16	42,1	44	29,7
	фторхінолони	38	100,0	148	100,0
	Km/Am	34	89,5	138	93,2
	Cm	19	50,0	69	46,6
	Pas	1	2,6	34	23,0*
	Et	20	52,6	85	57,4

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

У структурі хворих на РРТБ також переважали чоловіки молодого віку. Більш ніж у 80,0 % були наявні деструктивні зміни в легенях та більше ніж у 70,0 % - поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. У 70,0 % хворих було масивне бактеріовиділення при вступі. Особливістю РРТБ між групами порівняння – в усіх хворих резистентність зустрічалась не тільки д 4-х основних груп ПТП, але і до інших ПТП II ряду. Даний факт є також прогностично дуже несприятливим, так як значно обмежує спектр ефективних ПТП, котрі можна призначити у режимі АМБТ. Особливо несприятливим є те, що навіть у випадках первинної резистентності МБТ уже від початку лікування у половини хворих реєструється резистентність до капреоміцину, піразинаміду та протіонаміду. А резистентність до етамбутолу при РРТБ взагалі сягає близько 80,0 %. Таким

чином, для призначення ефективного режиму антимікобактеріальної терапії для хворих на РРТБ потрібно використовувати декілька резервних ПТП.

У той же час, серед хворих з новими випадками РРТБ, порівняно з раніше лікованими, було визначено значно менше хворих з множинними та великими кавернами та двобічної локалізації туберкульозу. Це говорить про необхідність більш широкого використання хірургічних методів лікування, додатково до антимікобактеріальної терапії, у хворих з первинною розширеною резистентністю. За профілем резистентності суттєвих відмінностей між новими або повторними випадками РРТБ не було виявлено, що говорить про негативну особливість хворих на РРТБ в Україні: при РРТБ переважають хворі із резистентністю майже до усіх ПТП як I-го, так і II-го ряду, що ускладнює призначення адекватного лікування.

Серед загальної кількості хворих на МРТБ/РРТБ ВІЛ-інфекція була виявлена у 133 (16,1 %) хворих, що становить значний відсоток та може вплинути на загальну ефективність лікування. Вирішено спочатку проаналізувати структуру туберкульозу серед ВІЛ-позитивних осіб залежно від кількості CD4 клітин за формою. Від загальної кількості ВІЛ-інфікованих, дані щодо вираженості імунодефіциту були наявні у 80 (60,2 %) хворих, відповідно. Оскільки серед хворих з вираженим імунодефіцитом (кількість $CD4^+$ лімфоцитів < 200 клітин/мкл) як перебіг, поширеність так і клінічні прояви туберкульозу – відрізняються, а також враховуючи те, що саме даний контингент хворих негативно впливає на ефективність лікування, було проаналізовано окремо хворих на МРТБ/ВІЛ. Оскільки серед хворих на МРТБ або РРТБ, ко-інфекція МРТБ/ВІЛ зустрічалась з однаковою частотою, аналіз проводився сумісно у хворих МРТБ та РРТБ (див. табл. 3.3). ВІЛ-інфекція, залежно від рівня CD4 клітин, має різні клінічні прояви туберкульозу, тому бажано вивчати клінічну характеристику хворих, залежно від стану імунітету.

Структура туберкульозу серед хворих на МРТБ/ВІЛ залежно від вираженості імунodefіциту

Форма туберкульозу	Кількість хворих з вмістом CD4 ⁺ –лімфоцитів:			
	> 200 клітин/мкл (n = 41)		CD4 ⁺ < 200 клітин/мкл (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%
Ізольовано туберкульоз легень у т. ч.:	38	92,6*	30	76,9
– вогнищева форма	4	9,7*	0	0
– інфільтративна форма	20	48,8	18	46,2
– дисемінована форма	14	34,1	12	30,8
Генералізований туберкульоз у т. ч.:	3	7,3*	9	23,1
– міліарний туберкульоз	1	2,4*	6	15,4
– туберкульозний плеврит	2	4,9	0	0
– туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	0	0	2	5,1
– інші форми (туберкульоз кишечника, нирок)	0	0	1	2,6

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.3, серед хворих із вираженим імунodefіцитом значно більше було генералізованих форм туберкульозу, у першу чергу – міліарного ТБ, та взагалі не зустрічались вогнищеві форми туберкульозу легень. Таким чином, у загальній структурі хворих на МРТБ/ВІЛ, у половини з них має місце виражений імунodefіцит, та у чверті з них – генералізовані форми захворювання. Хоча дані хворі від загальної кількості пацієнтів, включених у дослідження, становлять 0,01 %.

3.2. Чинники неефективного лікування у хворих на МРТБ та РРТБ

Дослідження щодо ефективності лікування хворих та визначення чинників неефективного лікування проведене як ретроспективне когортне серед 740 хворих у котрих відомий результат на кінець ОК АМБТ (у 584 хворих на МРТБ та 156 хворих на РРТБ). Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ у 584 хворих на МРТБ (без РРТБ) представлена у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ у хворих на МРТБ (без РРТБ)

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	ВДТБ (n = 238)		Раніше ліковані (n = 346)	
	абс.	%	абс.	%
Вилікування	156	65,5	164	47,4*
Лікування завершене	10	4,2	15	4,3
Ефективне лікування загалом	166	69,7	179	51,7*
Невдача лікування	12	5,0	73	21,1*
Помер	26	10,9	29	8,3
Перерване лікування	34	14,3	65	18,8
Кількість ПР	82	34,5	150	43,4*

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Таким чином, для розуміння причин виникнення неефективного лікування, а зокрема, його перерви, було проведено вивчення характеристики пацієнтів, що втрачені для подальшого спостереження (таблиця 3.5).

За даними таблиці видно, що половина хворих перериває лікування протягом ІФ АМБТ. Причому, більшість із цих перерв (до 30,0 %) відбувається саме за період другої половини ІФ АМБТ – після 4-х місяців, тобто вже після припинення бактеріовиділення (середній термін припинення бактеріовиділення

між хворими з новими та повторними випадками становить близько 2,5 місяців, відповідно).

Таблиця 3.5

Характеристика пацієнтів, що втрачені для подальшого спостереження

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	ВДТБ (n = 34)		Раніше ліковані (n = 65)	
	абс.	%	абс.	%
Перерване лікування на фоні МБТ-	31	91,2	51	78,5
Перерване лікування на фоні МБТ+	3	8,8	14	21,5
Кількість перерв до 4-х місяців лікування	5	14,7	17	26,2
Кількість перерв з 4-го до 8-го місяців лікування	10	29,4	20	30,8
Кількість перерв після 8-го місяця лікування	19	55,9	28	43,1
Строк перерв лікування загалом, діб	263,9 ± 22,3		232,2 ± 18,8	
Строк МБТ(-), діб	82,9 ± 11,3		75,2 ± 7,1	

Для встановлення прогностичних критеріїв виникнення перерв у лікуванні, ми оцінили вплив різних чинників на його результати (табл. 3.6).

12 чинників, у яких відношення шансів було більше 1, виявили достовірний зв'язок з перерваним лікуванням. Найбільшу силу зв'язку з перервою лікування мають наступні: МРТБ із випадку ЛПП, великі та множинні каверни, двобічний процес у легенях, анамнез прийому протитуберкульозних препаратів I та II ряду, погана прихильність до лікування. Чинники, які мали найбільш сильний зв'язок з перервами лікування пов'язані між собою: низька прихильність до лікування стала наслідком перерв лікування при застосуванні ПТП I та II ряду у минулому,

що призвело до розвинення двобічних деструктивних змін в легенях. Побічні реакції до ПТП не були чинником, що значимо вплинув на перерване лікування. Таким чином, вивчення чинників неефективного лікування, зокрема – перерв у лікуванні, важливі для виділення ризикових контингентів. Хворим, що лікувались у минулому та перевали протитуберкульозну АМБТ, та/або ті, що мають поширені деструктивні зміни у легенях, першочергово потребують забезпечення усіх заходів соціального супроводу для залучення до лікування – як на амбулаторному, так і стаціонарному етапі лікування.

Таблиця 3.6

Зв'язок різних чинників з результатом «лікування перерване» у хворих на МРТБ

Чинники	Результат лікування			
	ефективне лікування (n=345)	перерване лікування (n=99)	відношення шансів	конфіденційний інтервал
1	2	3	4	5
Новий випадок	166	34	0,56	0,35-0,90
ЛПП	8	16	8,12	3,36-19,6
НЛ	77	14	0,57	0,31-1,07
РТБ	94	25	0,90	0,54-1,50
Множинні каверни	106	44	1,80	1,14-2,85
Великі каверни	40	21	2,05	1,15-3,68
Двобічний поширений процес	141	59	2,13	1,35-3,36
Однобічний поширений процес	95	14	0,43	0,23-0,8
Масивне бактеріовиділення	216	70	1,44	0,89-2,34
Анамнез прийому ПТП I ряду	182	67	1,88	1,7-3,00

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
Анамнез прийому протитуберкульозних препаратів II ряду	55	62	8,84	5,36-14,55
ВІЛ-інфекція	48	18	1,38	0,76-2,49
Низька прихильність до лікування	29	29	4,51	2,54-8,03
Резистентність МБТ до офлоксацину	59	13	0,73	0,38-1,4
Резистентність МБТ до канаміцину/амікацину	55	18	1,17	0,65-2,11
Побічні реакції від ПТП	177	31	0,43	0,27-0,7
Наявність у режимі 4-х ПТП загалом	6	4	2,38	0,66-8,6
Наявність у режимі 5-6 ПТП, до яких виявляють чутливість МБТ	284	82	1,04	0,57-2,59
Наявність у режимі 6-7 ПТП, до яких виявляють чутливість МБТ	53	12	0,76	0,39-1,49

Таким чином, великі та множинні каверни, поширений двобічний процес тісно пов'язані між собою, оскільки найбільша популяція МБТ, які активно розмножуються і мутують під час розмноження, знаходяться у стінках каверн та набувають стійкості до протитуберкульозних препаратів. У хворих з великими кавернами протитуберкульозні препарати погано проникають і накопичуються в казеозних стінках, особливо при резистентності до піразинаміду. Звісно, що у пацієнтів, які переривали лікування, захворювання прогресує, поширюється на неушкоджені ділянки легень. З перерваним лікуванням не виявили вірогідного зв'язку наступні чинники: випадок МРТБ, встановлений із вперше діагностованого туберкульозу, невдачі та рецидиву захворювання, наявність

однієї каверни невеликих розмірів, однобічний поширений процес, наявність побічних реакцій.

Дослідження щодо ефективності лікування проведено у 34 хворих на нові випадки РРТБ та у 122 хворих із повторними випадками РРТБ – у яких відомі результати на момент завершення ОК АМБТ. Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ у хворих на РРТБ представлена у таблиці 3.7. Ефективність лікування хворих на РРТБ достатньо висока серед нових випадків та не відрізняється від кількості ефективно вилікованих нових випадків МРТБ – у 73,5 % хворих, порівняно з дуже низькою ефективністю (42,6 %) раніше лікованих хворих, відповідно ($p < 0,05$). Порівняно з хворими на МРТБ, втрата ефективності відбувається за рахунок «невдач лікування» та «померлих від туберкульозу», тоді як «перерване лікування» констатовано лише у 5,9 % хворих з новими випадками та у 7,4 % хворих із повторним лікуванням. Таким чином, дані результати свідчать про недостатньо ефективні існуючі схеми антимікобактеріальної терапії для РРТБ, та необхідності удосконалення індивідуалізованих режимів у хворих на РРТБ.

Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ у хворих на РРТБ

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	ВДТБ (n = 34)		раніше ліковані (n = 122)	
	абс.	%	абс.	%
Вилікування	24	70,6	50	41,0*
Лікування завершене	1	2,9	2	1,6
Ефективне лікування загалом	25	73,5	52	42,6*
Невдача лікування	3	8,8	50	41,0*
Помер	4	11,7	11	9,0
Втрачений результат для подальшого спостереження (перерване лікування)	2	5,9	9	7,4
Кількість ПР	22	64,7	63	51,6

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Таким чином, для більш точного розуміння причин виникнення неефективного лікування, а зокрема, його перерви, було проведено вивчення характеристики пацієнтів, що мали невдачу лікування або померли від туберкульозу (таблиця 3.8). Вивчення саме цих чинників є вкрай актуальним, так як говорять про неефективність режиму антимікобактеріальної терапії та необхідність удосконалення лікування. І ми повинні знати, кому у першу чергу таке удосконалення потрібне.

Зв'язок різних чинників з результатом «невдача лікування» або «помер» у хворих на РРТБ

Чинники	Результат лікування			
	ефективне лікування (n=77)	невдача лікування + помер (n=68)	відношення шансів	конфіденційний інтервал
1	2	3	4	5
Новий випадок	25	7	0,24	0,10-0,60
ЛПП	6	6	1,15	0,35-3,73
НЛ	24	27	1,45	0,73-2,88
РТБ	22	25	1,45	0,72-2,92
Множинні каверни	36	46	2,38	1,21-4,69
Великі каверни	16	29	2,83	1,37-5,89
Двобічний поширений процес	34	46	2,64	1,34-5,21
Однобічний поширений процес	26	17	0,65	0,32-1,35
Масивне бактеріовиділення	58	59	2,15	0,90-5,14
Анамнез прийому ПТП I ряду	17	15	1,00	0,45-2,19
Анамнез прийому протитуберкульозних препаратів I та II ряду	40	47	2,07	1,05-4,09
ВІЛ-інфекція	1	18	27,36	3,54-211,48
Низька прихильність до лікування	13	18	1,77	0,79-3,96
Застосування у минулому фторхінолонів	31	40	2,12	1,09-4,12

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
Застосування у минулому аміноглікозидів	33	33	1,26	0,65-2,42
Побічні реакції від ПТП	49	29	0,42	0,22-0,83
Лікування без фторхінолонів 4 покоління	4	12	3,91	1,20-12,78
Лікування без лінезоліду	25	41	3,16	1,60-6,24

14 чинників, у яких відношення шансів було більше 1, виявили достовірний зв'язок з неефективним лікуванням. Якщо ранжувати ці чинники за силою зв'язку з неефективним лікуванням то найсильніший зв'язок існує при наявності: ВІЛ-інфекції, великих та множинних каверн, анамнезу прийому протитуберкульозних препаратів II ряду, зокрема – фторхінолонів, та при відсутності удосконаленого лікування з фторхінолонами 4 покоління та лінезолідом.

За результатами досліджень, описаних у даній главі, можна зробити наступні висновки.

Серед хворих на мультирезистентний туберкульоз, розширену резистентність МБТ діагностовано у значної кількості хворих (22,5 %), що говорить про несприятливу епідеміологічну ситуацію та кризу в Україні щодо контролю за хіміорезистентним туберкульозом. У структурі МРТБ та РРТБ значну частину становлять хворі з первинною резистентністю (40,4 % та 20,4 %), що говорить про високу контагіозність МБТ з найгіршим у прогностичному плані профілем резистентності. За клінічними характеристиками, серед даного контингенту переважають хворі з поширеними деструктивними змінами в легенях та масивним бакріовиділенням до початку лікування, що говорить про збереження загрози поширення даних форм захворювання. Несприятливим фактором також є те, що резистентність тільки до ізоніазиду та рифампіцину зустрічається у 19,8 %

хворих з новими випадками та лише у 11,0 % з повторним випадками лікуванням, відповідно. У той же час серед нових випадків МРТБ, порівняно з раніше лікованими, значно рідше діагностовано множинні каверни в легенях (у 27,9 % проти 46,5 %), поширений двобічний процес (у 38,0 % проти 59,1 %) і рідше встановлено резистентність до фторхінолонів (у 10,9 % проти 25,2 %) та етіонаміду (у 24,8 % проти 33,9 %) [94, 100]. Особливістю туберкульозу з розширеною резистентністю є те, що визначається висока первинна резистентність до усіх ПТП, окрім фторхінолонів та аміноглікозидів: до етамбутолу – у 81,6 %, кареоміцину – у 50,0%, етіонаміду – у 52,6 % хворих, відповідно. Ко-інфекція МРТБ/ВІЛ зустрічається з однаковою частотою у хворих на МРТБ та РРТБ та становить 16,1 % [94].

Основним неефективним результатом лікування у хворих на МРТБ є «перерване лікування» - у 14,3 % хворих з новими випадками та у 18,8 % - з повторним лікуванням, відповідно. Більшість хворих (91,2 % та 78,5 %) переривають лікування після припинення бактеріовиділення - у середньому через 8 місяців від початку АМБТ [58, 94]. Найбільшу силу зв'язку з перервою лікування мають наступні чинники: МРТБ із випадку «лікування після перерви», великі та множинні каверни, двобічний процес у легенях, анамнез прийому ПТП I та II ряду, погана прихильність до лікування [94]. Хворим, що мають такі чинники ризику, першочергово потрібно забезпечувати усі заходи соціального супроводу для залучення до лікування – як на амбулаторному, так і стаціонарному етапі лікування. Основними дієвими заходами соціального супроводу (соціально-медичні послуги), що надавались соцпрацівниками, були наступні [21]:

- щоденна доставка протитуберкульозних препаратів та контроль їх отримання, про що робилась відповідна відмітка у копії форми ТБ 01- МРТБ;
- запрошення для проходження періодичних планових медичних обстежень;
- проведення співбесід з близьким оточенням хворого щодо догляду за хворим та організації в осередку профілактичних заходів;

- доставка деззасобів для здійснення поточної дезінфекції в осередку за місцем мешкання хворого;
- надання двох разів на місяць харчових та гігієнічних наборів.

Показник «ефективне лікування» серед нових випадків РРТБ достатньо високий (73,5 %) та не відрізняється від МРТБ, порівняно з дуже низькою ефективністю (42,6 %) раніше лікованих хворих, відповідно ($p < 0,05$). Порівняно з хворими на МРТБ, втрата ефективності відбувається за рахунок «невдач лікування» (у 8,8 % хворих проти 41,0 %, $p < 0,05$) та «помер» (у 11,7 % хворих проти 9,0 %), тоді як «перерване лікування» констатовано лише у 5,9 % хворих з новими випадками та у 7,4 % хворих із повторним лікуванням. Таким чином, дані результати свідчать про недостатньо ефективні існуючі схеми АМБТ для РРТБ, та необхідності удосконалення індивідуалізованих режимів у хворих на РРТБ. Основними несприятливими чинниками виникнення невдалого лікування є ВІЛ-інфекція, великі та множинні каверни, анамнез прийому ПТП II ряду, зокрема – фторхінолонів. Відсутність призначення фторхінолонів 4 покоління та лінезоліду також є значним фактором ризику неефективного лікування [23, 94].

РОЗДІЛ 4

ЧАСТОТА ТА ДИНАМІКА ПРИПИНЕННЯ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

4.1 Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

В ретроспективному когортному дослідженні, яке включало 414 хворих на МРТБ, вивчали динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-ми місячної тривалості. МРТБ були представлені наступними випадками туберкульозу: 90 хворих на ВДТБ, 193 хворих з повторним лікуванням, з яких 35 хворих були з перерваним лікуванням (ЛПП), 82 хворих – з рецидивами туберкульозу (РТБ), 76 хворих – з невдачею першого курсу АМБТ (НЛ І) та 131 хворий з невдачею повторних курсів антимікобактеріальної терапії (НЛ ІІ, хронічні випадки). Хворі лікувались за індивідуалізованими режимами антимікобактеріальної терапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів. В режим антимікобактеріальної терапії включали 6 ефективних препаратів протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії. Припиненням бактеріовиділенням вважали отримання 2-х негативних результатів мазка мокротиння з інтервалом не менше 30 днів.

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ представлена на рис. 4.1. На кінець інтенсивної фази бактеріовиділення припинилось в 301 з них, що становило 72,7 %. В нашому дослідженні бактеріовиділення припинялось в терміни від 1 до 10 міс включно (рис. 4.1). В більш пізні терміни випадків припинення бактеріовиділення не було – хворі лишались бактеріовиділювачами, реєстрували невдачу лікування. Бактеріовиділення припиняється переважно впродовж перших чотирьох місяців у 82,0 % хворих з достовірно максимальною кількістю пацієнтів в термін 2 міс – у 36,6 % ($p < 0,05$).

В терміни після 6 місяців бактеріовиділення припиняється в поодиноких випадках.

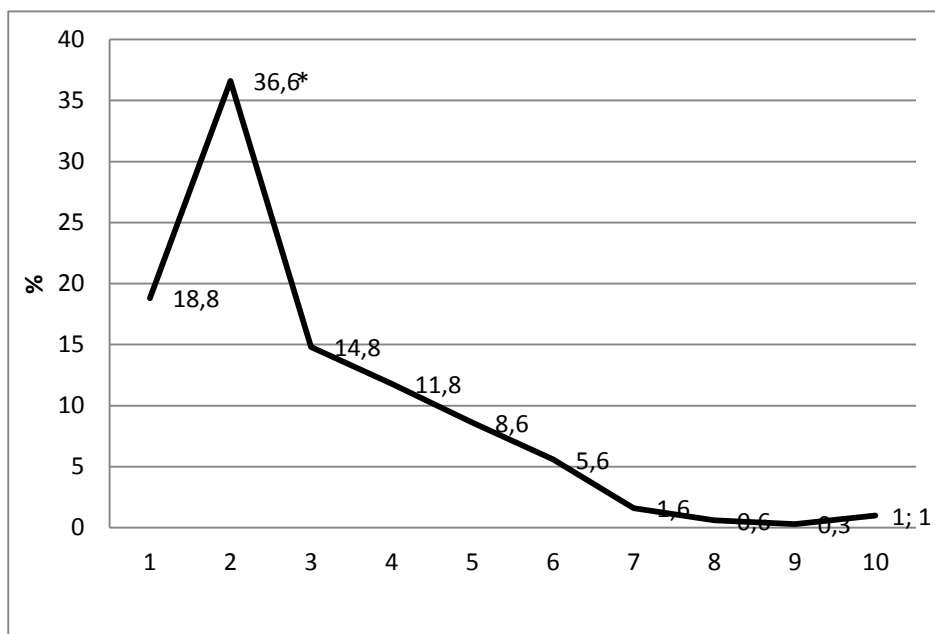


Рис. 4.1. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з МРТБ (міс)

Ми проаналізували випадки захворювання залежно від анамнезу попереднього лікування у хворих, в яких бактеріовиділення не припиняється та припиняється в терміни від 1-го до 4-х міс та після 4-х міс (табл. 4.1).

Бактеріовиділення частіше не припиняється або терміни його припинення подовжуються до 5 і більше місяців майже у половини пацієнтів з невдачею повторних курсів, що достовірно відрізняється від показника у хворих з припиненням бактеріовиділення в терміни до 4-х місяців. Серед хворих, в яких бактеріовиділення припинилось в терміни до 4 міс в 75,1 % випадку були особи з новими та повторними випадками туберкульозу.

Таблиця 4.1

**Частота та терміни припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ
залежно від випадку туберкульозу на кінець інтенсивної фази
антимікобактеріальної терапії**

Випадки ТБ	Бактеріовиділення припинилось n = 301				Бактеріовиділення продовжується n = 113	
	від 1 до 4 (включно) міс n = 249		від 5 до 10 (включно) міс n = 52			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ВДТБ (нові випадки)	67	26,9	10	19,2	12	10,9*
Повторне лікування	120	48,2	21	40,4	48	43,6
Невдача повторного лікування	62	24,9	21	40,4*	50	45,5*

Примітка. * - Показник достовірно відрізняється від такого у хворих, в котрих бактеріовиділення припинилось в терміни до 4 міс, $p < 0,05$.

Ми вивчили вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за частотою (табл. 4.2) та термінами припинення бактеріовиділення (табл. 4.3).

Як свідчать дані табл. 4.2 встановлений сильний зв'язок (ВШ більше 1) з невдалим лікуванням (продовження бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та засівом) та резистентністю до фторхінолонів. Менш сильний зв'язок, але котрий також є значимим, також встановлений між продовженням бактеріовиділення а резистентності до протіонаміду та канаміцину.

Таблиця 4.2

Вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ	Бактеріовиділення не припинилось n = 110	Бактеріовиділення припинилось n = 304	ВШ (відношення шансів)	ДІ (довірчий Інтервал)
E	90	246	1,0	0,57-1,77
Z	36	137	0,58	0,37-0,92
Ofl	45	36	5,1	3,04-8,53
Km	37	79	1,42	0,89-2,28
Et	68	156	1,72	1,1-2,7

Встановлено, що припинення бактеріовиділення в більш пізні терміни (після 4-х міс ІФ АМБТ) достовірно пов'язано з резистентністю до цих самих препаратів – фторхінолонів, канамцину та протіонаміду[102].

Таблиця 4.3

Вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за термінами припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ до	Бактеріовиділення Припинилось після 4-х міс n = 52	Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс (включно) n = 294	ВШ (відношення шансів)	ДІ (довірчий І нтервал)
E	21	225	0,07	0,04-0,14
Z	18	119	0,58	0,31-1,08
Ofl	8	28	1,44	0,61-3,34
Km	16	63	1,31	0,68-2,52
Et	35	121	2,18	1,16-4,09

Отримані дані співпадають з даними розділу 3.2., у котрому доведено, що на момент завершення ОК АМБТ у хворих із новими випадками МРТБ суттєва втрата ефективності відбувається за рахунок отримання результату «перерване лікування», та значна кількість перерв відбувається у термін від 6-ти до 8-ми місяців лікування ІФ АМБТ. Перерване лікування є фактором, за рахунок которого реально підвищити загальну ефективність лікування, так як бажано утримати на лікуванні у першу чергу тих хворих, у котрих бактеріовиділення припинилось та котрі є потенційно сприятливими для отриманнявилікування.

Тому це є ще один фактор, що свідчить про доцільність застосування 6-ти компонентної ІФ АМБТ для хворих на МРТБ, навіть без додаткового використання більш потужних ПТП. Для підтвердження даного ствердження доцільно вивчити ефективність інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) [102].

4.2 Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ

У обсерваційному проспективному дослідженні вивчили динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії для визначення її оптимальної тривалості. В проспективному дослідженні, яке включало 144 хворих з РРТБ, вивчали динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-ми місячної тривалості. РРТБ був встановлений з наступних випадків туберкульозу: 13 (9,0 %) хворих ВДТБ, 66 (45,8 %) хворих з повторним лікуванням, з яких 13 хворих були з ЛПП, 26 хворих – з РТБ, 27 хворих – з НЛ І та 71 (49,3 %) хворий з НЛ ІІ, хронічні випадки. Чоловіків було 86 (59,7 %), жінок – 58 (40,3 %). Середній вік хворих становив $(34,1 \pm 1,0)$ років. Хворі лікувались за індивідуалізованими режимами АМБТ згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ до ПТП.

На кінець ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 71 хворого з РРТБ, що становило 49,3 %. В нашому дослідженні бактеріовиділення припинялось в терміни від 1 до 8 міс включно (рис. 4.2). Як свідчать дані рис. бактеріовиділення припиняється переважно впродовж перших чотирьох місяців у 70,4 % хворих.

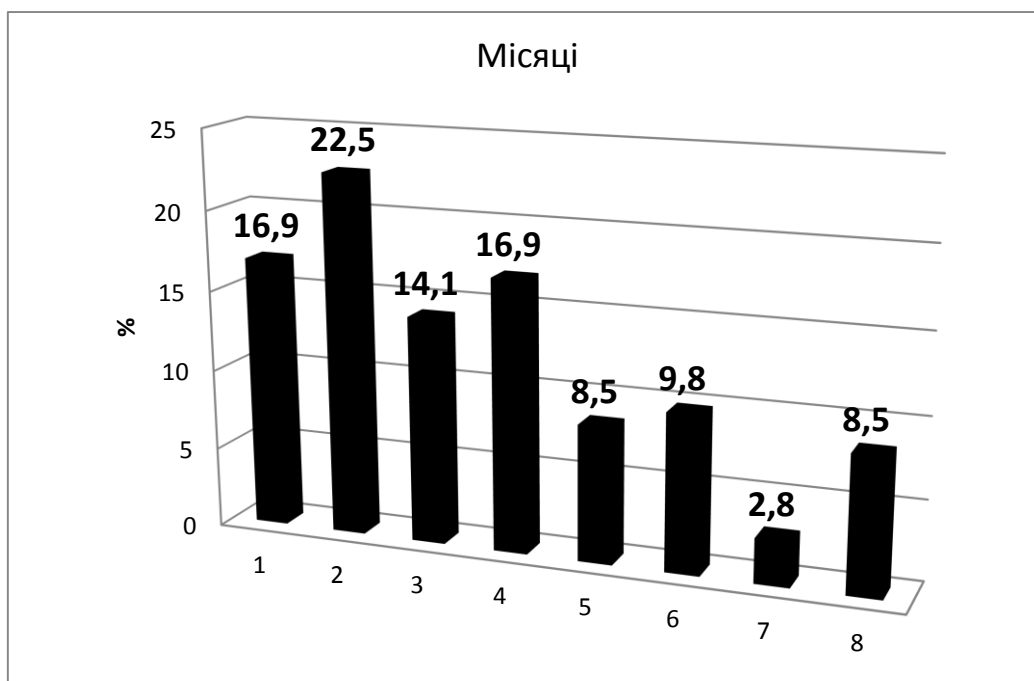


Рис. 4.2. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з РРТБ (місяці)

Ми проаналізували випадки захворювання залежно від анамнезу попереднього лікування у хворих, в яких бактеріовиділення не припиняється та припиняється в терміни від 1 до 4 міс та після 4 (табл.4.6).

Згідно отриманих даних, частота та терміни припинення бактеріовиділення не залежать від випадку РРТБ, половина усіх хворих мали з невдач повторних курсів антимікобактеріальної терапії.

**Частота та терміни припинення бактеріовиділення у хворих на РРТБ
залежно від випадку туберкульозу на кінець інтенсивної фази
антимікобактеріальної терапії**

Випадки ТБ	Бактеріовиділення припинилось n = 71				Бактеріовиділення продовжується n = 73	
	від 1 до 4 (включно) міс n = 50		від 5 до 8 (включно) міс n = 21			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ВДТБ	7	14,0	1	4,8	5	6,8
Повторне лікування	19	38,0	10	47,6	31	42,5
Невдача повторного лікування	24	48,0	10	47,6	37	50,7

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно не відрізняється, $p > 0,05$.

Ми вивчили зв'язок між резистентністю до окремих протитуберкульозних препаратів і припиненням бактеріовиділення (табл. 4.7).

Нами не було встановлено достовірного зв'язку між неефективним лікуванням та резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, що пов'язано з тим, що переважна більшість хворих з РРТБ вже лікувалась цими препаратами і втрачена їх клінічна ефективність.

Вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ	Бактеріовиділення не припинилось n= 73	Бактеріовиділення припинилось n = 71	ВШ (відношення шансів)	ДІ (довірчий інтервал)
Е (етамбутол)	53	52	0,97	0,46-2,02
Z (піразинамід)	28	24	1,22	0,62-2,41
Km (канаміцин)	66	67	0,56	0,16-2,28
Cm(капреоміцин)	29	36	0,64	0,33-1,24
Et (етіонамід)	53	53	0,9	0,43-1,84
PAS (ПАСК)	19	15	1,31	0,61-1,96

Як свідчать дані табл. 4.7 з невдалим лікуванням і резистентністю до ПТП встановлений недостовірний зв'язок (ВШ більше 1) для піразинаміду і ПАСК. Такі результати говорять про складний контингент хворих, у котрих, навіть за умови первинної резистентності, виявляється висока частота резистентності до усіх ПТП I та II ряду, та їх включення до режиму АМБТ не впливає на загальну ефективність лікування.

Враховуючи те, що ми не встановили достовірного зв'язку між ефективним лікуванням та випадком захворювання згідно анамнезу попереднього лікування, резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, було вивчено зв'язок між ефективним лікуванням та включенням в режим антимікобактеріальної терапії протитуберкульозних препаратів 5 групи (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Вплив протитуберкульозних препаратів 5 групи, які були включені до режиму антимікобактеріальної терапії хворих на РРТБ на ефективність лікування за терміном припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ до	Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс n= 50	Бактеріовиділення припинилось після 4 міс n = 21	ВШ (відношення шансів)	КІ (конфіденційний Інтервал)
Lzd	28	6	3,18*	1,06-9,55
Clar	30	43	0,6	0,5-2,18
Cfz	4	3	0,56	0,1-2,57
H	17	14	0,26	0,09-0,71

Примітка. * - достовірний зв'язок між припиненням бактеріовиділення в терміни до 4 міс і прийомом лінезоліду.

Для підвищення ефективності лікування у хворих на РРТБ потрібно призначати тільки лінезолід. Включення інших ПТП, у тому числі – клофазиміну, не призвело до підвищення ефективності лікування.

Вплив ПТП 5 групи, представлені у табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Вплив протитуберкульозних препаратів 5 групи, які були включені до режиму антимікобактеріальної терапії хворих на РРТБ, на ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ до	Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс n= 50	Бактеріовиділення не припинилось n = 73	ВШ (відношення шансів)	ДІ (довірчий Інтервал)
Lzd	28	6	14,21*	5,2-38,8
Clar	30	43	1,05	0,5-2,18
Cfz	4	6	0,97	0,26-3,63
H	17	21	1,28	0,59-2,77

Примітка. * - достовірний зв'язок між припиненням бактеріовиділення в терміни до 4 міс і прийомом лінезоліду.

Встановлено достовірний сильний зв'язок між припиненням бактеріовиділенням в терміни до 4-х місяців і застосуванням лінезоліду та неефективним лікуванням без лінезоліду. Для кларитроміцину, клофазиміну, ізоніазиду у високих дозах не встановлено зв'язку між частотою та термінами припинення бактеріовиділення. Серед них бактеріовиділення припинилось відповідно у 37 (35,6 %) і 34 (85,0 %), що достовірно відрізняється, $p < 0,05$. Отже, проведені дослідження свідчать про те, що ефективність лікування хворих на РРТБ залежить виключно від складу режиму антимікобактеріальної терапії, до якого має входити лінезолід. Інші протитуберкульозні препарати 5 групи не впливають на ефективність лікування у хворих на РРТБ [24, 90].

Зважаючи на отримані результати проведеного дослідження, можна заключити, що частині хворих на РРТБ, що не мають чинників ризику розвитку невдачі лікування, можна застосовувати 6 місячну тривалість інтенсивної фази, та у разі включення лінезоліду до схеми антимікобактеріальної терапії на увесь термін ОК АМБТ та у разі припинення бактеріовиділення в терміни до 4-х місяців. Подовжувати інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії до 8 міс слід у пацієнтів, у яких не відбулося припинення бактеріовиділення протягом 4-х місяців ІФ АМБТ [24].

Бактеріовиділення припиняється у термін до 4-х місяців у більшості хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю (у 82,0 % та у 70,4 % хворих, відповідно). Серед хворих на мультирезистентний туберкульоз хворі, у котрих бактеріовиділення припиняється після 4-х місяців або не припиняється взагалі, в основному представлені випадками з невдачею повторних курсів антимікобактеріальної терапії та резистентністю до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду [102]. Основною умовою припинення бактеріовиділення у хворих з розширеною резистентністю є відсутність ВІЛ-інфекції та застосування лінезоліду у режимі антимікобактеріальної терапії [24].

РОЗДІЛ 5

УДОСКОНАЛЕННЯ РЕЖИМІВ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ МБТ З УРАХУВАННЯМ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

За результатами попередніх досліджень встановлено, що основними результатами неефективного лікування у хворих на МРТБ є «перерване лікування» (втрачені для подальшого спостереження), а у хворих на РРТБ – «невдача лікування» та «помер».

За даними розділу 3.2, у хворих на РРТБ було отримано цікавий факт: як серед нових випадків, так і повторно лікованих, відривів від лікування було небагато – у 5,9 % проти 7,4 % хворих, відповідно. Втрата ефективності відбувалась за рахунок «невдач лікування» та «померлих» - у 8,8 % проти 41,0 % та у 11,7 % проти 9,0 % хворих, відповідно. Така ситуація говорить про пізнє виявлення, занедбані поширені процеси у легенях та головне – недостатньо ефективні режими антимікобактеріальної терапії. Тому, для хворих на РРТБ основним напрямком щодо удосконалення лікування повинно бути вивчення більш інтенсивних режимів АМБТ за рахунок включення додаткових препаратів із бактеріцидною дією, якими є карбапенеми (меропенем, іміпенем).

5.1. Ефективність інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз без чинників «перерваного лікування»

В проспективному обсерваційному дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу. 6-ти місячна тривалість інтенсивної фази була застосована у 95 хворих на МРТБ (основна група), 8-ми місячна тривалість – у 59 хворих (група порівняння). В дослідження включені

тільки ті пацієнти, в яких відомий результат лікування на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії, і виключені пацієнти, які перервали лікування у підтримуючу фазу антимікобактеріальної терапії.

Ефективність лікування за конверсією мокротиння за культурою представлена у табл. 5.1.

Через 2 місяці інтенсивної фази бактеріовиділення припинилось у половини хворих обох груп. В подальшому протягом інтенсивної фази динаміка припинення бактеріовиділення була подібною в групах порівняння.

Таблиця 5.1.

Ефективність лікування за конверсією мокротиння при застосуванні 6-ти і 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії при лікуванні хворих на МРТБ

Період оцінки (місяці)	Кількість хворих			
	Основна група (n = 95)		Контрольна група (n = 59)	
	Абс.	%	Абс.	%
2	48	50,5	30	50,8
3	58	62,2	36	61,0
4	69	72,6	39	66,1
6	80	84,2	48	81,4
8	80	84,2	48	81,4
24 (ефективне лікування на момент завершення ОК АМБТ)	66	69,5	39	66,1

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно не відрізняється, $p > 0,05$.

Конверсія мокротиння відбувалась до 6 місяців включно в обох групах. Після 6 місяців лікування випадків припинення бактеріовиділення не було як в

групі з 6-ти місячною тривалістю, так і 8-ми місячною тривалістю інтенсивної фази.

Після завершення інтенсивної фази 6-ти місячної тривалості бактеріовиділення припинилось у 80 (84,2 %) хворих, 8-ми місячної – у 48 (81,2 %), а на кінець основного курсу «вилікування» та «лікування завершено» встановлено у 66 (69,5 %) проти 39 (66,1 %) хворих, що достовірно не відрізнялось, $p > 0,05$ (таб. 5.2).

Таблиця 5.2

Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ у хворих на МРТБ, що отримували ІФ АМБТ 6-ти та 8-ми місячної тривалості (без РРТБ)

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	основна група (n = 95)		контрольна група (n = 59)	
	абс.	%	абс.	%
Вилікування	62	65,3	30	50,8
Лікування завершено	4	4,2	9	15,2
Ефективне лікування загалом	66	69,5	39	66,1
Невдача лікування	14	14,7	8	13,6
Помер	1	1,1	1	1,7
Втрачений результат для подальшого спостереження (перерване лікування)	14	14,7	11	18,6

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно не відрізняється, $p > 0,05$.

Отже, після завершення основного курсу антимікобактеріальної терапії позитивний результат був втрачений у частини хворих: у частини відбулося відновлення бактеріовиділення (сучасні режими АМБТ не забезпечують стерилізаційної дії в зоні туберкульозного ураження), та ще частина хворих перервала лікування [19, 101].

За даними таблиці 5.2 видно, що ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ між хворими груп порівняння значимо не відрізняється. У той же час простежується тенденція до збільшення кількості перерв у лікуванні в групі хворих, що отримували 8-ми місячну ІФ АМБТ, порівняно з 6-ти місячною.

Для детального вивчення питання щодо доцільності продовжувати ІФ АМБТ до 8-ми місяців замість 6-ти, далі вивчено характеристику пацієнтів, що переважали лікування на момент завершення ОК АМБТ (таб. 5.3).

Таблиця 5.3

**Характеристика пацієнтів, що втрачені для подальшого спостереження
(результат «перерване лікування» на момент завершення ОК АМБТ)**

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	ВДТБ (n = 95)		Раніше ліковані (n = 59)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кількість перерв до 6-ти місяців лікування	2	2,1	1	1,7
Кількість перерв з 6-го до 8-го місяців лікування	1	1,1	6	10,2*
Кількість перерв після 8-го місяця лікування	11	11,6	4	6,8

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

За даними таблиці видно, що кількість перерв лікування хворими за проміжок часу від 6 до 8-ми місяців, значно більше у групі пацієнтів, у котрих ІФ АМБТ тривала протягом 8-ми місяців. Тобто, продовження прийому аміноглікозидів на 2 місяці (після 6-ти) може бути несприятливим фактором виникнення перерв у лікуванні. А оскільки, за результатом попереднього дослідження у розділі 3, ефективність хворих на МРТБ знижується у першу чергу за рахунок перерв у лікуванні, потрібно уникати усіх можливих провокуючих

факторів до цього. Перерви можуть бути за причини зниження якості життя при необхідності робити кожен день внутрішньом'язові ін'єкції.

5.2. Переносимість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз

Частота побічних реакцій, які виникли протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих груп порівняння, представлена у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Частота побічних реакцій при проведенні інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості у хворих на МРТБ

Групи хворих	Кількість хворих	Побічні реакції			
		всього		у тому числі з тяжкими проявами	
		абс.	%	абс.	%
Основна	95	36	37,9	12	12,6
Контрольна	59	34	57,6*	9	15,2

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Антимікобактеріальну терапію відміняли у разі виникнення гепатотоксичних тяжких ПР, що супроводжувались симптомами та значним підвищенням АЛТ/АСТ і білірубіну. Антимікобактеріальну терапію у всіх хворих відновили після нормалізації функціональних показників печінки у повному обсязі. Серед ПТП відміняли лише канаміцин при виникненні ототоксичних побічних реакцій та протіонамід та ПАСК при виникненні тяжких диспепсичних реакцій, що супроводжувались блюванням та діареєю, які не усувались під дією симптоматичних засобів.

В основній групі побічні реакції спостерігали у 36 хворих (37,9 %), у тому числі ототоксичні під час проведення інтенсивної фази з використанням аміноглікозидів/капреоміцину – у 12 хворих (12,6 %). В контрольній групі кількість побічних реакцій була достовірно більшою – у 34 (57,6%) хворих ($p < 0,05$), у тому числі вестибуло-ототоксичних реакцій – у 14 (23,7 %), хоча значення показників за частотою цих побічних реакцій достовірно не розрізнялось ($p > 0,05$) [22, 103].

Види побічних реакцій та термін їх виникнення описані у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Вид побічних реакцій при проведенні ІФ АМБТ 6-ти і 8-ми місячної тривалості у хворих на МРТБ

Вид ПР	Групи хворих			
	основна, n = 95		контрольна, n = 59	
	абс.	%	абс.	%
Вестибуло-ототоксичні	16	16,8	17	28,8*
Диспепсичні	13	13,7	10	16,9
Гепатотоксичні	4	4,2	4	6,8
Алергічні	8	8,4	5	8,5
Неврологічні	9	9,5	6	10,2

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Загалом протягом лікування частота вестибуло-ототоксичних реакцій була значно вищою у групі хворих, що отримували ІФ АМБТ протягом 8-ми місяців, порівняно з 6-ти місячною ІФ АМБТ. А термін виникнення вестибуло-ототоксичних реакцій у хворих груп порівняння коливався як раз у діапазоні від 4-х до 8-ми місяців [22, 103].

5.3. Ефективність меропенему при лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ з наявними чинниками ризику неефективного лікування

Ефективність індивідуалізованого режиму АМБТ у хворих на РРТБ легень, поширеними інфільтративно-вогнищевими змінами в легенях та порожнинами розпаду (великими та/або множинними), вираженими клінічними проявами ТБ на початку лікування (або прогресуванням на фоні попереднього режиму АМБТ, що було розцінене як «невдача лікування»), вивчали у клінічному проспективному дослідженні випадок-контроль. Усі хворі до початку лікування мали гостро прогресуючий перебіг захворювання як правило на фоні попередніх неефективних курсів АМБТ. Тобто, у дослідження включали хворих, що мали чинники отримання несприятливого результату лікування.

У дослідження було включено 60 хворих з випадками РРТБ, які отримували лікування від початку ІФ АМБТ до припинення бакеріовиділення за мазком на базі стаціонарів НІФП НАМН та ДПТД протягом 2015 – 2016 років.

Результати лікування між хворими груп порівняння на кінець ІФ АМБТ представлені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

**Ефективність лікування хворих на РРТБ на момент завершення ІФ
АМБТ**

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	застосування удосконаленого режиму АМБТ (з меропенемом) (n=30)		застосування індивідуалізованого режиму АМБТ (без меропенему) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	3	10,0	0	0
МБТ(-) Кав(+)	18	60,0	9	30,0*
Перерва МБТ(-)	1	3,3	5	16,7
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

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

У хворих на гостро прогресуючі форми РРТБ з наявними факторами ризику виникнення невдач лікування, у разі додавання до режиму АМБТ, що включав лінезолід, моксифлоксацин та капреоміцин – меропенему на перші 2 міс АМБТ, вдалося значно підвищити результати лікування на момент завершення ІФ АМБТ: бактеріовиділення припинилось загалом у 73,3 % хворих проти 46,7 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Припинення бактеріовиділення в основному відбулося за рахунок хворих, у котрих залишились каверни у легенях. Припинення бактеріовиділення та загоєння каверн відбулося лише у 10,0 % хворих, що

отримували меропенем. У той же час хворих, що перевали лікування чи померли, була однакова кількість між групами порівняння [20, 104].

Строк припинення бактеріовиділення між хворими, що отримували удосконалений режим АМБТ з меропенемом та без для хворих з наявними факторами ризику невдалого лікування представлено у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Строк припинення бактеріовиділення у хворих на РРТБ серед пацієнтів, що вижили протягом ІФ АМБТ

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	застосування удосконаленого режиму АМБТ (з меропенемом) (n=30)		застосування індивідуалізованого режиму АМБТ (без меропенему) (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
Середній строк припинення бактеріовиділення	93,2 ± 10,4		154,1 ± 23,7*	
Припинення бактеріовиділення до 4-х місяців	18	62,1	6	20,7*
Припинення бактеріовиділення з 5-го по 8-й місяць	4	13,3	4	13,8
Припинення бактеріовиділення з 9-го місяця	4	13,3	4	13,8
Продовження бактеріовиділення	8	26,7	15	51,7*

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Для хворих на РРТБ, що мали чинники ризику отримання результатів «невдача лікування» та «помер», у разі застосування удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії, у котрий додатково до лінезоліду,

моксифлоксацину та капреоміцину додавали протягом перших 2-х місяців меропенем, було визначено значно швидше (на 2 місяці) припинення бактеріовиділення, порівняно з режимом АМБТ без меропенему: $(93,2 \pm 10,4)$ доби проти $(154,1 \pm 23,7)$ доби, відповідно. При цьому, у хворих, що отримували меропенем, бактеріовиділення припинялось протягом перших 4-х місяців лікування у 62,1 % хворих, що дозволило застосувати їм 6-ти місячну ІФ АМБТ (скоротити прийом капреоміцину на 2 місяці). У хворих, котрі меропенем не отримували, протягом перших 4-х місяців МБТ припинилось лише у 20,6 % хворих, відповідно ($p < 0,05$) [20, 104].

5.4. Переносимість меропенему при лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ з наявними чинниками ризику неефективного лікування

Оскільки до режиму АМБТ додається на тривалий час ще один препарат, котрий має виражену бактерицидну дію на МБТ, доцільно вивчити його переносимість (таблиця 5.8). Таке вивчення дуже необхідне, з метою вирішення, наскільки користь від призначеного лікування переважає над шкодою від нього.

Загалом у разі застосування удосконаленого режиму АМБТ з меропенемом, порівняно зі режимом без нього, частота реєстрації побічних реакцій була значно вищою та становила 76,7 % проти 50,0 %, відповідно.

**Переносимість лікування хворих на РРТБ на момент завершення ІФ
АМБТ стандартної тривалості**

Показник переносимості та безпечності антимікобактеріальної терапії	Кількість хворих			
	застосування удосконаленого режиму АМБТ (з меропенемом) (n=30)		застосування індивідуалізованого режиму 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

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

У той же час кількість серйозних ПР була однаковою між групами порівняння (у 10,0 % та у 6,7 % хворих, відповідно). Більшість ПР, котрі виникали на фоні застосування удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії, мали 1-2 ступінь вираженості, тобто не потребували відміни протитуберкульозної терапії та були ліквідовані симптоматичною або дезінтоксикаційною терапією.

Види ПР у хворих на РРТБ

Показник переносимості та безпечності антимікобактеріальної терапії	Кількість хворих			
	Застосування удосконаленого режиму АМБТ (з меропенемом) (n=30)		Застосування індивідуалізованого режиму АМБТ (без меропенему) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
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
Середній термін виникнення ПР, доби	126,7 ± 15,8		116,8 ± 14,3	

Примітка. * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Гастроінтестинальні та гепатотоксичні побічні реакції реєструвались в основній групі у 60,0% проти 33,3 % та 10,0 % проти 3,3 % хворих, відповідно. Таким чином, збільшення загальної кількості ПР відбувалося за рахунок гастроінтестинальних ПР. У той же час, усі реакції піддавались корекції симптоматичними ліками та не були причиною повної відміни АМБТ. Таким чином, значиме збільшення кількості ПР не є перешкодою для лікування РРТБ із застосуванням меропенему, так як усі ПР, котрі виникли, були ліквідовані застосуванням симптоматичних та дезінтоксикаційних засобів [20, 104].

За результатами розділу 5 можна зробити наступні висновки.

У хворих на мультирезистентний туберкульоз 6-ти та 8-ми місячна тривалість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії були однаково ефективними: бактеріовиділення припинилось у 84,2 % та у 81,2 % хворих, а на

кінець основного курсу «вилікування» та «лікування завершено» встановлено у 69,5 % та у 66,1 % хворих. Дещо кращі (на 3,4 %) показники ефективного лікування у хворих з 6-ти місячною тривалістю інтенсивної фази отримані за рахунок меншої кількості «перерваного лікування» (у 14,7 % проти 18,6 % хворих). У структурі перерв серед хворих з 8-ми місячною інтенсивною фазою значно більше перерв у термін з 6-го до 8-го місяців лікування, порівняно з 6-ти місячною інтенсивною фазою – у 10,2 % проти 1,1 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), що також свідчить про доцільність скорочення прийому ін'єкційних протитуберкульозних препаратів до 6-ти місяців [19, 58, 101].

Побічні реакції на ПТП виникали значно рідше у хворих з 6-ти місячною тривалістю ІФ АМБТ, порівняно з 8-ми місячною: у 37,9 % проти 57,6 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), та у структурі побічних реакцій переважали вестибуло-ототоксичні реакції, що також значно рідше реєструвались у хворих з 6-ти місячною тривалістю інтенсивної фази – у 16,8 % проти 28,8 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Даний факт також є ще одним суттєвим фактором для скорочення прийому аміноглікозидів на 2 місяці – без втрати загальної ефективності лікування [22, 103].

У хворих на РРТБ з факторами ризику виникнення результатів «невдача лікування» та «помер», у разі додавання до режиму АМБТ з лінезолідом [85], моксифлоксацином та капреоміцином – меропенему на перші 2 міс ІФ АМБТ, вдалося значно підвищити результати лікування на момент її завершення: бактеріовиділення припинилось загалом у 73,3 % хворих проти 46,7 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Таке удосконалення режиму АМБТ значно збільшило кількість побічних реакцій, у першу чергу - гастроінтестинальних (у 60,0 % проти 33,3 %), але усі вони не були вираженими та ліквідовані шляхом застосування симптоматичних засобів [20, 104].

РОЗДІЛ 6

АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МРТБ ТА РРТБ НА ОСНОВІ ВРАХУВАННЯ ЧИННИКІВ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

За результатами дисертаційного дослідження встановлено наступне. Переважній більшості хворих з МРТБ та без резистентності до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду можна застосовувати 6-ти місячну тривалість інтенсивної фази, оскільки у більшості з них бактеріовиділення припиняється в терміни до 4-х місяців [24, 102], що співпадає з результатами на момент завершення ОК АМБТ: у хворих із новими випадками МРТБ суттєва втрата ефективності відбувається за рахунок отримання результату «перерване лікування», та значимо більша кількість перерв відбувається після 4-х місяців лікування [58, 94, 101]. Чинниками ризику перерв лікування є: МРТБ із випадку ЛПП, великі та множинні каверни, двобічний процес у легенях, анамнез прийому протитуберкульозних препаратів II ряду, погана прихильність [23, 94].

За результатами проспективного обсерваційного дослідження, хворим на нові випадки МРТБ було підтверджено однаково високу ефективність ІФ АМБТ 6-ти або 8-ми міс тривалості [19, 101]. Але при застосуванні ін'єкційних ПТП 8 місяців, встановлено достовірно більшу кількість перерв за період з 6-го по 8-ий місяці лікування, та значно більшу кількість ПР за рахунок вестибуло-ототоксичних реакцій, притаманних саме аміноглікозидам та поліпептидам [22, 103]. А оскільки, за результатом попереднього дослідження у розділі 3, ефективність хворих на МРТБ знижується у першу чергу за рахунок перерв у лікуванні, потрібно уникати усіх можливих провокуючих факторів до цього. Перерви можуть бути за причини зниження якості життя при необхідності робити кожен день внутрішньом'язові ін'єкції.

На основі даних результатів, алгоритм лікування хворих на МРТБ повинен бути наступним (рис. 5.1).

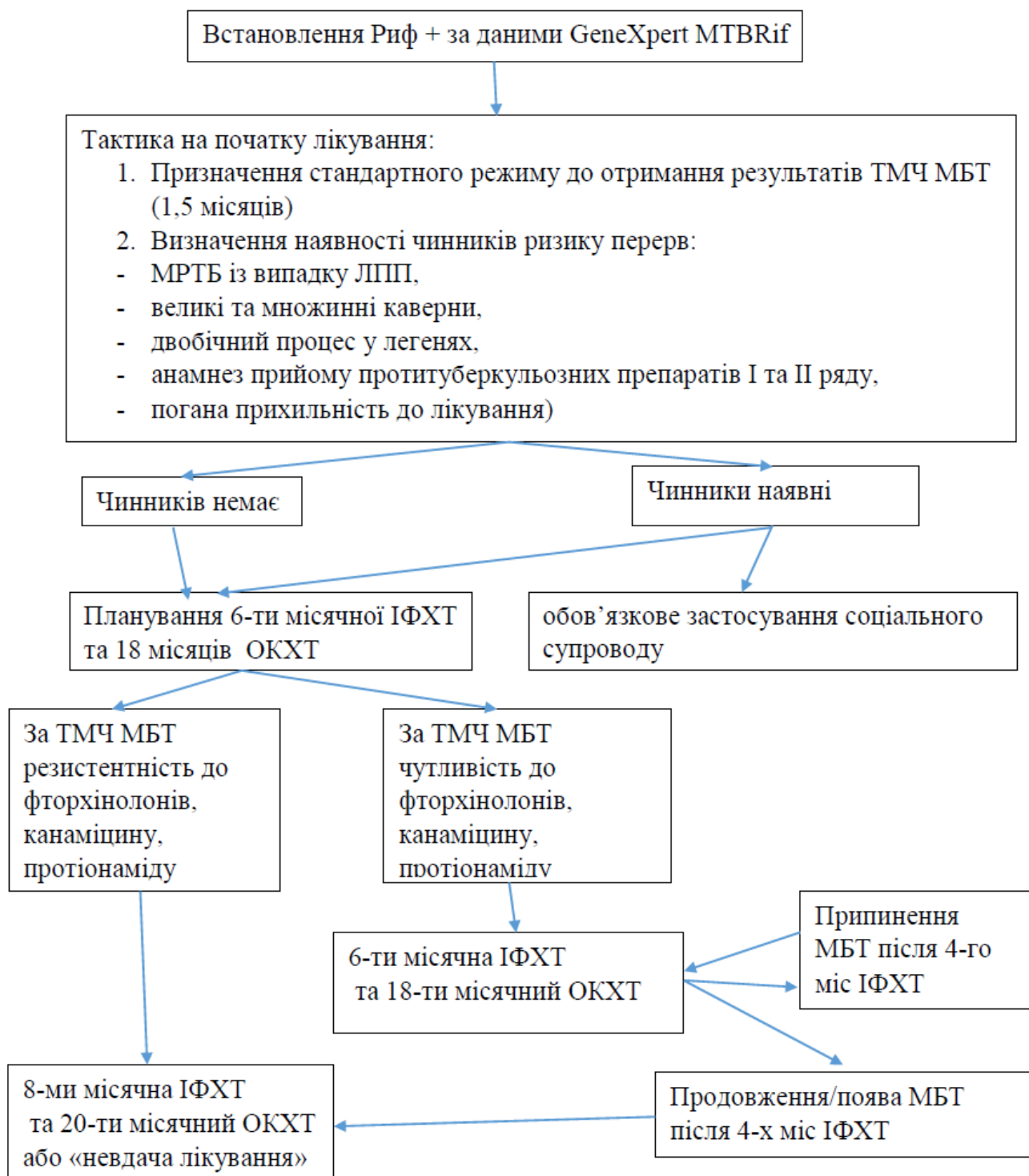


Рис. 5.1. Алгоритм диференційованого підходу для призначення тривалості ІФ АМБТ у хворих на МРТБ

Покроковий алгоритм визначення оптимальної тривалості інтенсивної фази полягав у наступному.

Крок перший. Після отримання резистентності до рифампіцину за МГ методом, оцінювали чинники ризику перерв лікування. Чинники ризику отримання результату «перерване лікування»: випадок «лікування після перерви», визначення від початку лікування великих та множинних каверн, двобічного процесу у легенях, анамнезу прийому протитуберкульозних препаратів I та II ряду, погана прихильність до лікування. Якщо їх немає, планували 6-ти місячну ІФ АМБТ та чекали результатів ТМЧ МБТ. Якщо чинники були наявні, забезпечували соціальний супровід та також планувати 6-ти місячну інтенсивну фазу. Дієвими компонентами соціального супроводу виявили наступні: щоденна доставка протитуберкульозних препаратів та контроль їх отримання, про що робилась відповідна відмітка у копії форми ТБ 01; запрошення для проходження періодичних планових медичних обстежень; проведення співбесід з близьким оточенням хворого щодо догляду за хворим та організації в осередку профілактичних заходів; доставка деззасобів для здійснення поточної дезінфекції в осередку за місцем мешкання хворого; предоставлення два рази на місяць харчових та гігієнічних наборів [21].

Крок другий. Якщо за ТМЧ МБТ не виявлено резистентність до фторхінолонів, тіоамідів, і далі планували 6-ти місячну ІФ АМБТ. Якщо резистентність виявляли, призначали 8-ми місячну тривалість інтенсивної фази.

Крок третій. Якщо бактеріовиділення за мазком та посівом припинялось протягом 4-х місяців ІФ АМБТ, її завершувати через 6 місяців та розпочинали 12-ти місячну ПФ АМБТ, якщо на попередніх етапах не було змінено тривалість ІФ АМБТ до 8-ми місяців. Якщо припинення бактеріовиділення було після 4-х перших місяців лікування, призначали 8-ми місячну інтенсивну фазу.

У хворих на РРТБ з новими випадками, у разі застосування адекватної схеми АМБТ, можливо досягти високих показників ефективності лікування (73,5 %) [85, 94]. Але серед раніше лікованих хворих, особливо з ПТП II ряду, у

половини реєструється «невдача лікування» або «помер», що свідчить про неефективність антимікобактеріальної терапії для них. Таким чином, у хворих на РРТБ немає сенсу вивчати чинники виникнення «перерваного лікування», так як відсоток такого результату у РРТБ - незначний. Натомість, важливо вивчити чинники виникнення результатів лікування «невдач лікування» та «помер». Якщо ранжувати ці чинники за силою зв'язку з неефективним лікуванням то найсильніший зв'язок існує при наявності: ВІЛ-інфекції, великих та множинних каверн, анамнезу прийому протитуберкульозних препаратів II ряду, зокрема – фторхінолонів, та при відсутності удосконаленого лікування з фторхінолонами 4 покоління та лінезолідом [94]. Зважаючи на отримані результати проведеного дослідження, можна заключити, що частині хворих на РРТБ, що не мають чинників ризику розвитку невдачі лікування, можна застосовувати 6 місячну тривалість інтенсивної фази, але тільки у разі включення лінезоліду до схеми антимікобактеріальної терапії на увесь термін ОК АМБТ [85], та у разі припинення бактеріовиділення в терміни до 4-х місяців від початку ІФ АМБТ. Подовжувати інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії до 8 міс слід у пацієнтів, у яких не відбулося припинення бактеріовиділення протягом 4-х місяців ІФ АМБТ [24, 102]. За результатами проспективного дослідження «випадок-контроль» встановлено: хворим, у котрих мають місце чинники ризику виникнення результатів «невдача лікування» та «помер» та у разі прогресування РРТБ на фоні лікування доцільно додавати протягом перших 2-х місяців карбапенеми [20, 104]. Таким чином, у разі обов'язкового включення до режиму АМБТ усім хворим на РРТБ лінезоліду та призначення хворим із чинниками ризику виникнення «невдач лікування» чи «помер» карбапенемів, та у разі припинення МБТ протягом перших 4-х місяців лікування улюбих хворих, що були ліковані відповідно до даного алгоритму, тривалість ІФ АМБТ у хворих на РРТБ також можна скоротити на 2 місяці (рис. 5.2).

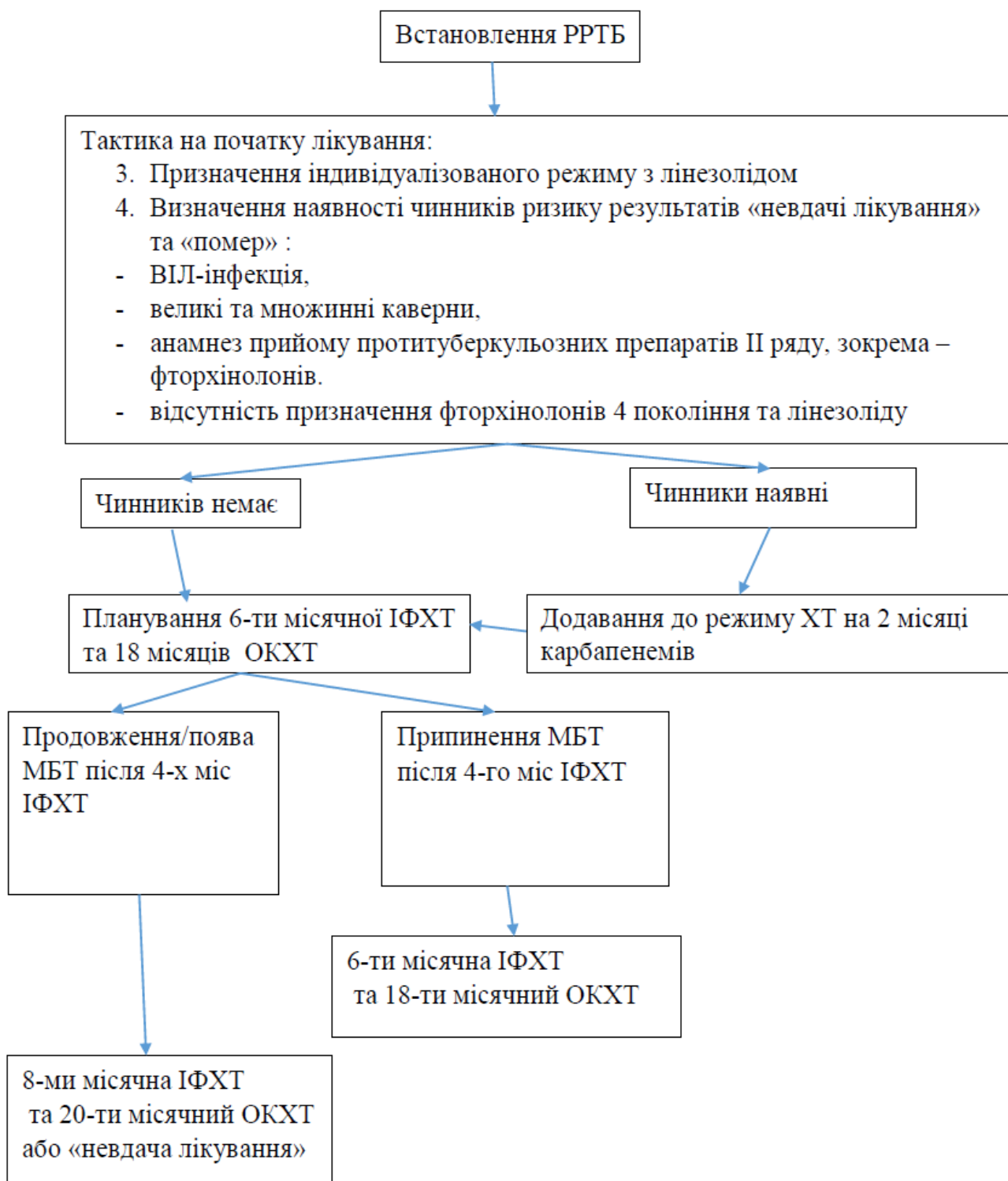


Рис. 5.2. Алгоритм диференційованого підходу для призначення тривалості ІФ АМБТ у хворих на РРТБ

Таким чином, у хворих на РРТБ алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми місячної інтенсивної фази полягає у наступному.

Перший крок - визначення чинників ризику отримання результатів «невдача лікування» та «помер»: ВІЛ-інфекція, визначення від початку лікування великих та множинних каверн, двобічного процесу у легенях, анамнезу прийому протитуберкульозних препаратів II ряду, зокрема фторхінолонів, відсутність у діючому режимі антимікобактеріальної терапії фторхінолонів, лінезоліду. Якщо чинники наявні, хворий потребує призначення меропенему додатково до режиму антимікобактеріальної терапії, що включає моксифлоксацин, капреоміцин та лінезолід. Усім хворим, за умови призначення меропенему для ризикових контингентів, планується 6-ти місячна інтенсивна фаза.

Другий крок – оцінка припинення бактеріовиділення на 4-му місяці від початку лікування. Якщо бактеріовиділення припинилось, то остаточно призначається 6-ти місячна інтенсивна фаза. Якщо бактеріовиділення припинилось після 4-х місяців від початку лікування – 8-ми місячна, відповідно.

За принципами щодо диференційованого підходу до призначення антимікобактеріальної терапії різної тривалості, надаємо приклади клінічного застосування даних алгоритмів.

Приклад 1.

Хворий К., 34 років, поступив на лікування в клініку ДУ НІФП НАМНУ з діагнозом: РРТБ (15.12.15р.) правої легені (інфільтративний), Дестр (+) МБТ (+) , М(+), К(+), Резист I (HRESZ), Резист II (PasKmCmOfx) Гіст 0, Кат 4. (НЛ МРТБ) Ког 4 (2014).

Анамнез захворювання: вперше виявлений туберкульоз легень без бактеріовиділення у 2010 році, лікувався протягом 1-го року за 1 категорією. У 2013р. - рецидив туберкульозу, отримував лікування за категорією 2 протягом 8 місяців, переведений у кат. 5.1. Через 6 місяців після закінчення ОК АМБТ отримали позитивний результат культурального дослідження, виявлена резистентність МБТ до Резист I (HRES) Резист II(-). Розпочав лікування з приводу МРТБ у грудні 2014 р. за схемою: ZKmLfxPtCsPas. На тлі проведеного лікування на 8-му міс лікування у пацієнта виникло прогресування ТБ на фоні лікування:

поява бактеріовиділення за мазком (08.2015 р). та культурою (06.2015 р), у ТМЧ МБТ від посіву за 06.2014 р. отримано розширення резистентності: Резист І (HRESZ), ІІ (PasKmCmOfx); рентгенологічно поява вогнищ відсіву. Прихильність до лікування: висока.

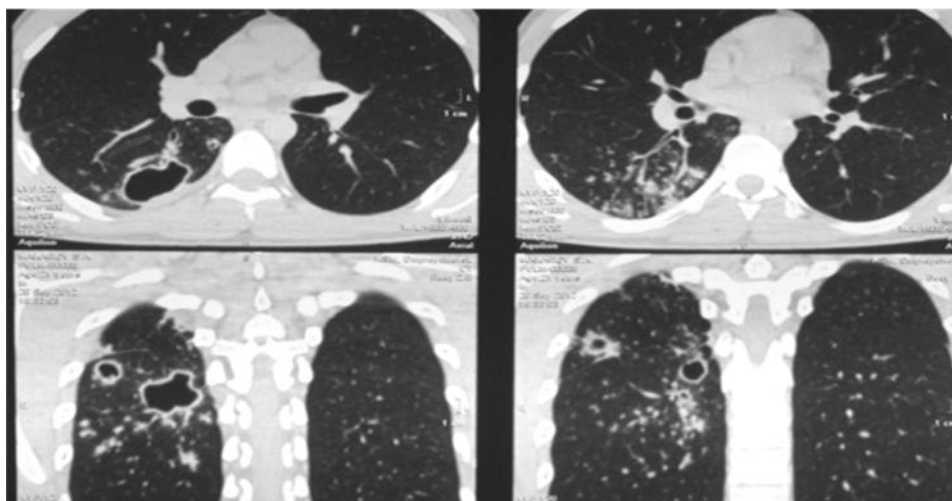
Тактика ведення хворого: 1. проведена оцінка чинників ризику результатів «невдача лікування» та «помер»: хворий на РРТБ має у легенях великі та множинні каверни та анамнез прийому протягом невдалого курсу АМБТ фторхінолонів ІІІ покоління. Висновок – чинники ризику наявні. Потребує призначення резервних ПТП, у тому числі – меропенему. 2. Планування 6-ти місячної ІФ АМБТ: 2 Z 2,0 + Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 1,2 + Mrpn 2,0 в/в; 4 Z 2,0 + Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6.

Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (6 місяців): припинення бактеріовиділення через 2 місяці (за мазком та культурою), за даними КТ легень - визначено виражену позитивну динаміку, значне зменшення розмірів великої порожнини деструкції, рубцювання менших за розміром порожнин, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 Mfx 0,4 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6.

Переносимість антимікобактеріальної терапії:

За період лікування у хворого виникали наступні побічні реакції: диспепсичні - не виражені, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому; анемія легкого ступеню та незначна тромбоцитопенія, які також були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни протитуберкульозних препаратів, а саме лінезоліду. Таким чином, у пацієнта була продовжена повноцінна антимікобактеріальна терапія, не дивлячись на виявлені побічні реакції, що дозволило продовжити лікування у повному обсязі.

До початку лікування



Через 6 місяців лікування



Рис. 5.3. Результати МСКТ легень у хворого на РРТБ до початку та через 6 місяців лікування (випадок 1)

Приклад 2.

Хвора Н, 30 р., поступила на лікування в клініку ДУ НІФП НАМНУ з діагнозом: РРТБ (22.05.15) Риф ТБ (12.03.15) лівої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+ М+К+, ПЛР+/R+, резист I (H,R,S,E,Z), резист II (Km, Lfx, Mfx), Гіст 0, кат 4 (РТБ), ког 2 (2014р). Резекція S1-2 правої легені.

Анамнез захворювання. На обліку в ПТД з січня 2010, коли вперше виявили зміни в легенях, лікувалась на денному стаціонарі з приводу вогнищевого туберкульозу в /долі правої легені. По завершенню лікування було досягнуто позитивної клініко-рентгенологічної динаміки. У січні 2011 на

контрольній рентгенограмі - прогресування процесу, встановлено діагноз РТБ, розпочато лікування за кат 2, тривалістю 8 міс, результат – вилікування, пройшла курс санаторно-курортного лікування після завершення ОК АМБТ. У 2012 отримувала профілактичний курс ізоніазидом 0,3 амбулаторно. Прооперована у категорії 5.1 через 6 місяців після завершення ОК АМБТ (4.04.13), проведена резекція S1-S2 правої легені, гістологічно підтверджено гранулематозне запалення та активність процесу, з приводу чого вирішено продовжити ще один курс АМБТ до жовтня 2013 із застосуванням фторхінолонів (левофлоксацин), після чого знову переведена у кат. 5.1. Нове погіршення стану - у березні 2015 р, звернулась в ПТД зі скаргами на Т до 37.5С, кашель. Проведено рентгенологічне дослідження 24.03.15: поява вогнищевих тіней та порожнини розпаду в S2 зліва. У мокротинні виявлено методом GeneXpert резистентність до рифампіцину, розпочато лікування за стандартною схемою для категорії 4 (Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Lfx 1,0+ Pt 0,75 + Cs 0,75). Через 1,5 місяці отримано ТМЧ МБТ: I (H,R,S,E,Z), резист II (Km, Lfx, Mfx).

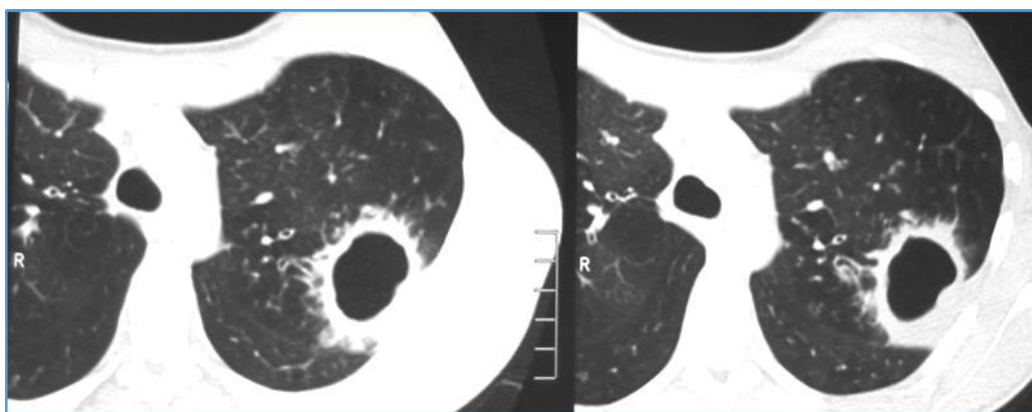
Тактика ведення хворого: 1. проведена оцінка чинників ризику результатів «невдача лікування» та «помер»: хвора на РРТБ має у легенях велику каверну (більше 4 см у діаметрі) та тривалий анамнез прийому ПТП протягом попередніх курсів, зокрема - фторхінолонів. Висновок – чинники ризику наявні. Потребує призначення резервних ПТП, у тому числі – меропенему. 2. Планування 6-ти місячної ІФ АМБТ: 2 Z 2,0 + Cm 1,0 в/м + Gfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 1,2 + Mrpn 2,0 в/в; 4 Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Gfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6.

Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (6 місяців): припинення бактеріовиділення через 2 місяці (за мазком та культурою), за даними КТ легень - визначено виражену позитивну динаміку, значне зменшення розмірів порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 Gfx 0,4 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6.

Переносимість антимікобактеріальної терапії:

За період лікування у хворої виникали наступні побічні реакції: на початку виникла алергічна реакція на моксифлоксацин, тому даний фторхінолон 4-го покоління було замінено на гатіфлоксацин; диспепсичні ПР середнього ступеня вираженості, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому; периферична полінейропатія легкого ступеню, яка була купована симптоматичними засобами та не призвела до відміни лінезоліду.

До початку лікування



Через 4 місяці лікування

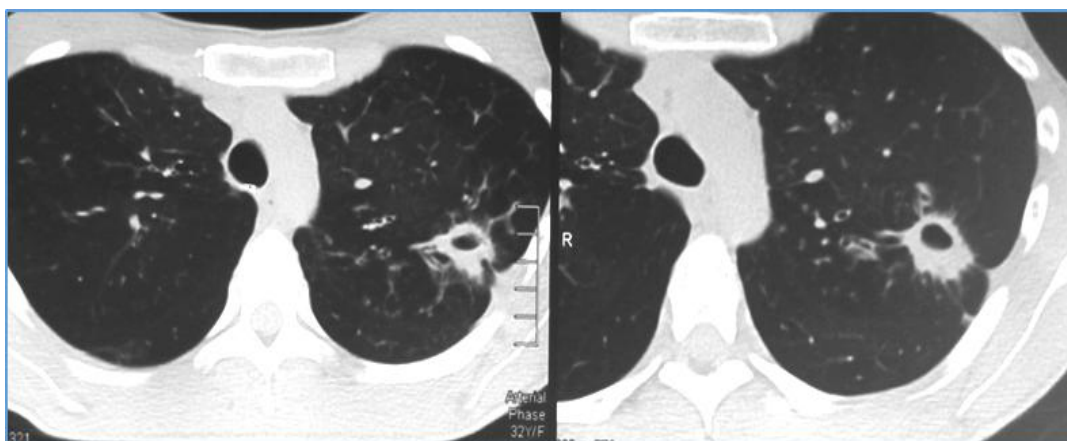


Рис. 5.4. Результати КТ легень у хворого на РРТБ до початку та через 6 місяців лікування (випадок 2)

Приклад 3

Хвора М, 28 р., знаходилась на лікуванні в клініці ДУ НІФП НАМНУ протягом 8 місяців з діагнозом: . РРТБ (27.06.2013) правої легені

(інфільтративний) Дестр (+), МБТ (+), М(+), К(+), Резист I (H,R,S,Z,E) II (Km,Ofx,Et), Кат 4 (РТБ,АМБТІ-II ряд), Ког 2 (2013).

Анамнез захворювання. Вперше на туберкульоз легень захворіла в 2010 році. В 2012 році – рецидив туберкульозу, бактеріовиділення не було. Розпочато лікування із залученням препаратів II ряду (HREZKmLfx). Лікувалась постійно до травня 2013 р., проте туберкульозний процес прогресував, але бактеріовиділення не виявлялось жодним методом. Направлена на консультацію в ДУ НІФП НАМН. При дообстеженні в мокротинні виявлено М+, К+, ТМЧ отримано через 4 тижні: резист I (H,R,S,Z,E) II (Km,Ofx,Et).

Призначено лікування (без врахування чинників ризику невдалого лікування та без меропенему):

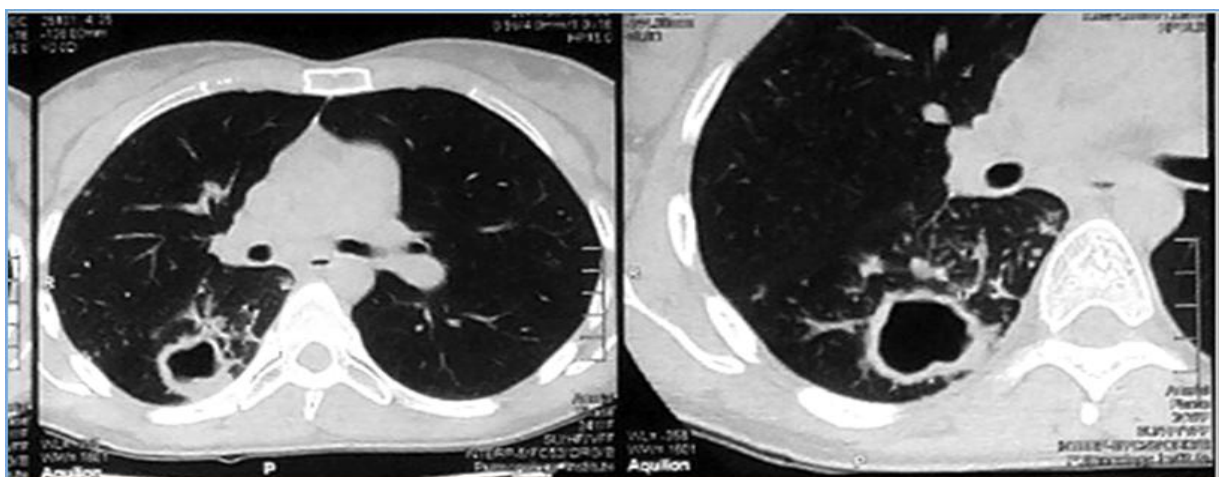
8 Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Pas 8,0 +Lzd 1,2. Корекція схеми заключалась у зменшенні дозування лінезоліду до 0,6 г. після припинення бактеріовиділення. Тривалість ІФ АМБТ визначена за стандартом – 8 місяців.

Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 8 місяців (за мазком та культурою), за даними КТ легень - визначено позитивну динаміку, зменшення розмірів порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 Mfx 0,4 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6.

Переносимість антимікобактеріальної терапії.

За період лікування у хворої виникали наступні побічні реакції: диспепсичні - не виражені, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому; периферична полінейропатія легкого ступеню, яка була купована симптоматичними засобами та не призвели до відміни лінезоліду; анемія легкого ступеню, яку вдалось купувати симптоматичними засобами; артралгії.

МСКТ ОГП до початку лікування



МСКТ ОГП через 8 місяців лікування.

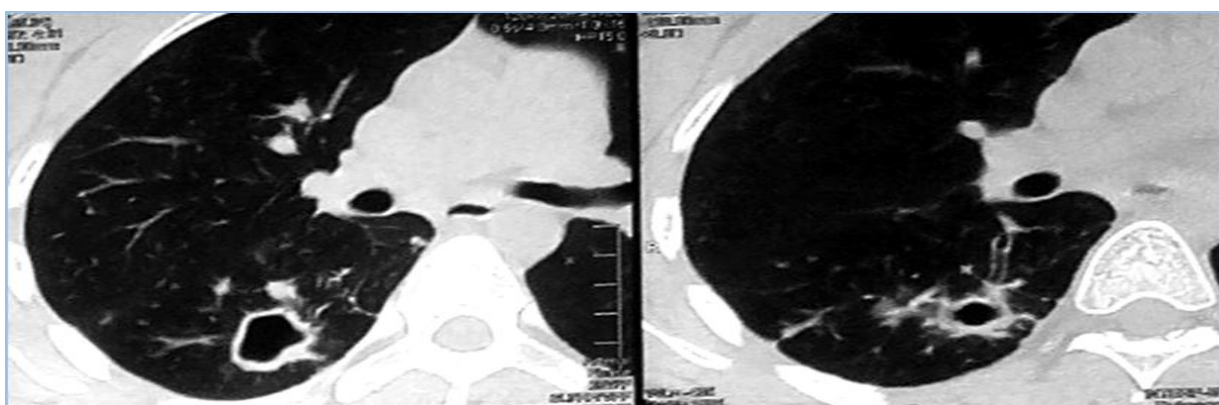


Рис. 5.5. Результати КТ легень у хворого на РРТБ до початку та через 6 місяців лікування (випадок 3)

Приклад 4.

Хворий В., 32 років, поступив на лікування в клініку ДУ НІФП НАМНУ з діагнозом: РРТБ(12.09.2014) легень (дисемінований), Дестр (+) МБТ (+) , М(+), К(+), Резист I (HRESZ), Резист II (KmCm OfxEt) Гіст 0, Кат 4. (ЛПП МРТБ) Ког 4 (2014).

Анамнез захворювання. Вперше на туберкульоз легень захворів у 2008 році. У 2010 році – рецидив туберкульозу без бактеріовиділення, закінчив ОК АМБТ з результатом «вілікування». У 2012 році встановлено МРТБ, Резист I (HRESZ), Резист II (KmCm) Розпочато лікування згідно отриманого ТМЧ. Прихильність до лікування була низькою, несистематично приймав ПТП і у

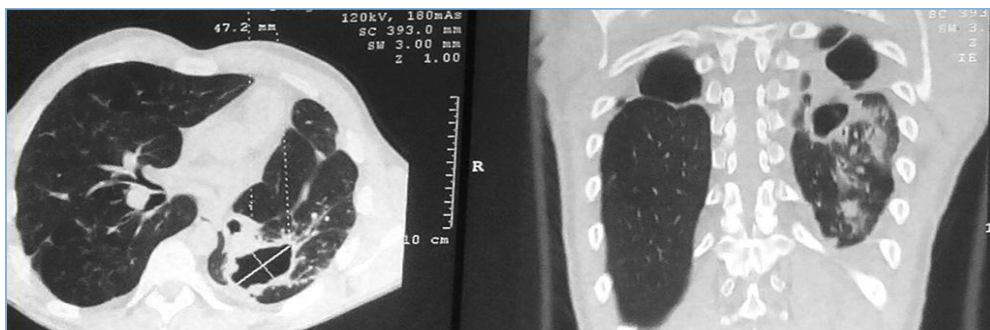
травні 2013 р. перервав лікування. Погіршення самопочуття відчув через 6 місяців, повторно звернувся до фтизіатра, коли виникло кровохаркання. При до обстеженні: прогресування туберкульозного процесу рентгенологічно, поява бактеріовиділення, отримано ТМЧ Резист I (HRESZ), Резист II (KmCm Ofx, Et).

Призначено лікування (без врахування чинників ризику невдалого лікування та без меропенему):

8 Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Pas 8,0 +Lzd 1,2. Корекція схеми заключалась у зменшенні дозування лінезоліду до 0,6 г. після припинення бактеріовиділення. Тривалість ІФ АМБТ визначена за стандартом – 8 місяців.

Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 7 місяців (за мазком та культурою), за даними КТ легень - визначено позитивну динаміку, зменшення розмірів порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 Mfx 0,4 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6.

МСКТ ОГП до початку лікування



МСКТ ОГП через 8 місяців

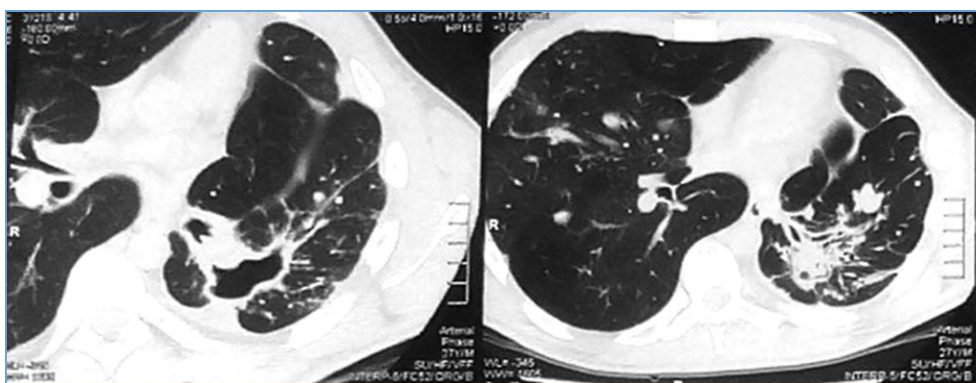


Рис. 5.6. Результати КТ легень у хворого на РРТБ до початку та через 6 місяців лікування (випадок 4)

За результатами даного розділу отримані наступні висновки.

Розроблено алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми місячної інтенсивної фази у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю. 6-ти місячна інтенсивна фаза показана хворим, у котрих бактеріовибілення припинилось до 4-х місяців від початку лікування [24, 102]. Додатковим показанням для призначення хворим на мультирезистентний туберкульоз 6-ти місячної ІФ АМБТ є відсутність резистентності до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду [102]. Додатковою умовою для хворих на туберкульоз з розширеною резистентністю є відсутність несприятливих чинників результатів «неефективне лікування» або «помер» [94] або призначення таким хворим меропенему протягом перших 2-х місяців від початку лікування [20, 104].

Призначення переважній більшості хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю 6-ти місячної інтенсивної фази дозволить поліпшити результати лікування у даних категорій хворих [101] та переносимість даного лікування [22, 103]. Чіткий алгоритм диференційованого підходу до призначення інтенсивної фази різної тривалості буде для практичних лікарів дієвим, зручним та корисним інструментом для використання на практиці.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Виходячи з даних літератури, обґрунтуванням щодо актуальності та доцільності скорочення режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ та РРТБ є наступне.

Кількість хворих на МРТБ та РРТБ з року вік зростає [2, 93, 97, 180]. Ефективність лікування за стандартними режимами антимікобактеріальної терапії, коли застосовується 8-ми місячна тривалість ІФ АМБТ (застосування аміноглікозидів) – вкрай незадовільна, так як профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється. За даними літератури виліковування у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ – відповідно у 20-30 % випадках проти 60-70 % [124, 146, 170, 171, 173]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки [173]. Ці дані співпадають з результатами НІФП НАМНУ, де доведено низьку ефективність лікування хворих на РРТБ, коли не застосовувались резервні або нові ПТП [52, 55]. Таке лікування викликає велику кількість ПР, особливо незворотніх [109, 116, 176, 180]. До таких реакцій віднесені внстибуло-ототоксичні та нефротоксичні, котрі викликають аміноглікозиди та поліпептиди. Окрім низької ефективності такої схеми, загальна ефективність знижується великою кількістю перерваного лікування. Причин перерв – багато, але вони вивчені на даний час недостатньо. В основному детально вивчались причини неефективності режимів антимікобактеріальної терапії.

Для покращання ефективності лікування було проведено низку наукових досліджень, але майже усі вони стосуються удосконалення складу режиму антимікобактеріальної терапії [11, 26, 32, 110, 113, 115, 147, 163, 168,], а не її тривалості. Але також доведено, що високі результати лікування, отримані на момент завершення ІФ АМБТ, втрачаються на момент завершення ОК АМБТ, що говорить про нагальну потребу скорочення загальної тривалості ОК АМБТ, а

зокрема – ІФ АМБТ, коли в режимі антимікобактеріальної терапії застосовується велика кількість ПТП, та один із них – внутрівньом'язово.

Скорочення тривалості лікування вивчено тільки за результатами декількох обсерваційних досліджень, у котрих рекомендовано скоротити загальну тривалість ОК АМБТ до 9-ти місяців для нових випадків МРТБ без обтяженого профілю резистентності [114, 148, 166, 168].

Для хворих на РРТБ вкрай актуальним є підвищення ефективності лікування за рахунок вивчення впливу резервних ПТП, зокрема – карбапенемів, що на даний час майже не вивчено [77, 121, 127, 130, 140, 164].

Враховуючи зазначене вище, для покращання ефективності та переносимості лікування, вкрай актуальним саме у даний час є вивчення ефективності скорочених режимів антимікобактеріальної терапії, у першу чергу – скорочення ІФ АМБТ.

Все це стало підґрунтям для планування нашого дослідження, метою якого стало підвищення ефективності інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії за рахунок вибору її оптимальної тривалості та складу у хворих на мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю, що мають наявні чинники ризику неефективного лікування.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні задачі: дослідити структуру хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ; проаналізувати результати лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю та встановити чинники неефективності антимікобактеріальної терапії («перерваного лікування», «невдач лікування» та «помер»); встановити динаміку припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю; порівняти ефективність 6-ти і 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз; вивчити частоту та характер побічних реакцій у

хворих на мультирезистентний туберкульоз, які виникають протягом 6-ти і 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії; визначити ефективність удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням меропенему для хворих із розширеною резистентністю з наявними чинниками ризику неефективного лікування; вивчити частоту та характер побічних реакцій удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням меропенему у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю з наявними чинниками ризику неефективного лікування; розробити алгоритми диференційованого підходу до призначення – оптимальної тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю та оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії для хворих із розширеною резистентністю.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних, статистичних методів дослідження.

Дослідження проводились у Дослідження проводились у клініці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та Комунального закладі «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради».

Загальна кількість хворих, включених у дисертаційну роботу - 825 пацієнтів на МРТБ та РРТБ. Хворі на МРТБ та РРТБ, що увійшли у дослідження, розпочали лікування з 2011 по 2016 роки включно на базі НІФП НАМНУ та КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» та продовжували лікування у стаціонарах даних установ як мінімум до припинення бактеріовиділення за мазком, після чого хворих виписували для продовження лікування в ПТД за місцем проживання до завершення ОК АМБТ.

Загалом дизайн дисертаційного дослідження включав декілька видів досліджень за 4-ма фрагментами. 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 мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ (див. розділ 3). Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, інформацію з анамнезу та на момент початку ІФ АМБТ щодо наявності груп ризику виникнення туберкульозу з розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, мультирезистентного туберкульозу. Аналіз проводився окремо у хворих на МРТБ (639 хворих) та РРТБ (186 хворих). Хворих на МРТБ або РРТБ окремо поділили на 2 групи залежно від випадку захворювання: з новими випадками та раніше лікованими.

Включав ретроспективне когортне дослідження, що проведене у 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): вивчення чинників неефективного лікування у хворих на МРТБ та РРТБ. Дані про хворих отримували з медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБ, Електронного Реєстру хворих на туберкульоз, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів лікування на момент завершення ІФ АМБТ та ОК АМБТ.

2-й фрагмент. Включав ретроспективне когортне дослідження, що проведене у 414 хворих на мультирезистентний туберкульоз, котрі розпочали лікування протягом 2011 – 2014 років, та у котрих вивчали динаміку припинення бактеріовиділення. Дані про хворих отримували з медичних карт

стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБ, Електронного Реєстру хворих на туберкульоз, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів мокроти щодо припинення МБТ.

Включав ретроспективне когортне дослідження, що проведене у 144 хворих на РРТБ, котрі розпочали лікування протягом 2011 – 2014 років: вивчали динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-ми місячної тривалості. Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб, амбулаторних карт та карт ТБ-01-МРТБ, Реєстру хворих на туберкульоз, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів мокроти щодо припинення МБТ.

3-й фрагмент. У проспективному обсерваційному дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази 6-ти і 8-ми місячної 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). У дослідження були включені тільки ті пацієнти, в яких відомий результат лікування на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

4 фрагмент. Клінічне проспективне дослідження випадок-контроль, у котрому вивчали ефективність та переносимість удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням меропенему для 60 хворих з випадками РРТБ, які мали наявні чинники ризику неефективного лікування, та котрі розпочали лікування протягом 2015 – 2016 років. Удосконалений режим антимікобактеріальної терапії, у котрий входили обов'язково моксифлоксацин, капреоміцин, лінезолід та додатково до них – меропенем протягом 2-х перших

місяців лікування був застосований у 30 хворих (основна група), режим антимікобактеріальної терапії без меропенему – 30 хворих (група порівняння).

Отже хворі в усіх групах порівняння 3-го та 4-го фрагменту не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками, що дає змогу отримати вірогідні дані стосовно ефективності удосконалених скорочених режимів антимікобактеріальної терапії для лікування хворих на МРТБ та РРТБ.

В результаті проведеного ретроспективного когортного дослідження вивчили, що серед хворих на мультирезистентний туберкульоз, розширену резистентність МБТ діагностовано у значної кількості хворих (22,5 %). Серед хворих, котрим розпочато курс лікування з приводу мультирезистентного та туберкульозу із розширеною резистентністю, значну частину становлять хворі з новими випадками (первинна резистентність): 40,4 % та 20,4 % хворих, відповідно, що говорить про високу контагіозність даних форм туберкульозу.

Отримані дані співпадають зі загальноукраїнськими даними літератури: в цілому 51,0 % хворих з МРТБ мають резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних ПТП II-го ряду, або до обох [83, 117, 134, 135, 178]. Згідно звіту ВООЗ, в Україні частота первинної медикаментозної монорезистентності становить у середньому 30,4 %, мультирезистентності – 10,2 %. Частота вторинної медикаментозної монорезистентності значно вища – 76,0 %, мультирезистентності – 13,0 % [160].

За клінічними характеристиками проведеного дослідження, серед нових випадків мультирезистентного туберкульозу, порівняно з раніше лікованими, значно рідше діагностовано множинні каверни в легенях (у 27,9 % проти 46,5 %) та поширений двобічний процес (у 38,0 % проти 59,1 %), і рідше встановлено резистентність до фторхінолонів (у 10,9 % проти 25,2 %) та етіонаміду (у 24,8 % проти 33,9 %), $p < 0,05$. Несприятливим фактором є те, що профіль резистентності до ізоніазиду та рифампіцину (з чутливістю до інших препаратів) діагностували лише у 19,8 % хворих з новими випадками, але ще значно рідше – у 11,0 % раніше

лікованих хворих ($p < 0,05$). Серед хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю з новими випадками, порівняно з раніш лікованими, також визначили менше множинних (у 34,2 % проти 62,8 %) та каверн більше 4 см (у 15,8 проти 33,8 %), двобічного ураження легень (у 34,2 % проти 62,2 %), відповідно ($p < 0,05$). У той же час резистентність до інших препаратів 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 Ras, котра визначена у 2,6 % проти 23,0 % хворих, відповідно ($p < 0,05$).

Такі дані частково співпадають з даними літератури, у котрих доведено, що дана форма захворювання серед нових випадків та випадків повторного лікування складає відповідно 23,4 % і 58,6 %, що вказує на дуже високий тягар МРТБ. За даними ВООЗ відсоток ефективного лікування випадків МРТБ, які розпочали лікування у 2011 р. та 2012 р., складає 34,9 %, у 2013 р. – 39 % хворих, відповідно [2, 97]. Висока частота резистентності спостерігається, як у хворих із повторними, так і з новими випадками туберкульозу [60]. Серед усіх профілів резистентності, найвищий рівень резистентності - до стрептоміцину – 75%, на другому місці ізоніазид – 58,0 %, далі – до рифампіцину – 16,0 %, до етамбутол – 16,0 %, до піразинамід – 11,1 %, з препаратів II-го ряду: до аміноглікозидів – 11,1 % та 1,0 % до офлоксацину [18]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейський регіон має низькі показники ефективності лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП – 72,0 % (в Україні – 67,0 %) і високі – резистентності МБТ (в Україні кількість хворих із МРТБ серед нових випадків становить близько 25%, серед повторно лікованих – більше 60%, відповідно). Із 27 країн з високим рівнем МРТБ Україна посідає 4-те місце за абсолютною кількістю виявлених випадків МРТБ (після Індії, Китаю, Росії, Філіпін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії). [2, 74].

За результатами проведеного дослідження встановлено, що на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії ефективність лікування у хворих

на мультирезистентний туберкульоз знижена за рахунок результату «перерване лікування» - у 14,3 % хворих з новими випадками та у 18,8 % - з повторним лікуванням, відповідно. У більшості з них (у 91,2 % та у 78,5 %, відповідно) хворі 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, відповідно ($p > 0,05$). Причому третина хворих перервала лікування з 4-го до 8-го місяців (у 29,4 % та у 30,8 %, відповідно). Основними несприятливими чинниками перерваного лікування були наступні: МРТБ із випадку «лікування після перерви» (ВШ = 8,12, КІ = 3,36 – 19,6); великі (ВШ = 2,05, КІ = 1,15 – 3,68) та множинні каверни (ВШ = 1,80, КІ = 1,14 – 2,85), двобічний процес у легенях (ВШ = 2,13, КІ = 1,35 – 3,36), анамнез прийому протитуберкульозних препаратів I (ВШ = 1,88, КІ = 1,7 – 3,0) та особливо II ряду (ВШ = 8,84, КІ = 5,36 – 14,55), погана прихильність до лікування (ВШ = 4,51, КІ = 2,54 – 8,03). У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії ефективність лікування хворих на нові або повторні випадки знизилась за рахунок результатів «невдач лікування» (у 8,8 % або 41,0 % хворих, $p < 0,05$) та «помер» (у 11,7 % або 9,0 % хворих, $p > 0,05$). Основними несприятливими чинниками виникнення даних результатів є ВІЛ-інфекція (ВШ = 27,36, КІ = 3,54 – 211,48); великі (ВШ = 2,83, КІ = 1,37 – 5,89) та множинні каверни (ВШ = 2,38, КІ = 1,21 – 4,69); анамнез прийому протитуберкульозних препаратів 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.

Аналіз літератури свідчить про недостатню зацікавленість питаннями причин незадовільних результатів лікування, зокрема – перерв лікування та невдач. В основному вивчені соціальні чинники та складова хворих, що отримують такі результати [40, 41, 42, 45, 46, 65, 95, 124, 150, 153, 154], а їх

«клінічний портрет», що може стати прогностичним фактором ефективності лікування, вивчений недостатньо [40, 41, 42, 45, 46, 65, 95].

За результатами нашого дослідження було виявлено деяку розбіжність з даними літератури: ми не виявили ПР як одними з основних чинників невдалого лікування, порівняно з даними літератури [93, 105, 133]. У той же час результати нашого дослідження співпали з іншими результатами, у котрих визначено збільшення відривів від лікування на фоні вести було-ототоксичних ПР [141, 167].

Також результати нашого дослідження співпали з результатами Грузії, у котрим доведено, що більшість перерв припадає на перші 8 місяців лікування [160].

Чітке усвідомлення факторів ризику потрібно, знову ж таки, для визначення прогнозу щодо вилікування, а також для впровадження у першу чергу саме для таких «ризикових» контингентів програмних заходів пацієнт-орієнтованого мультидисциплінарного підходу до лікування та надання кожному хворому повноцінного соціального супроводу [146], що також підтверджено результатами нашого дослідження.

За нашими даними, серед хворих на мультирезистентний туберкульоз або із розширеною резистентністю, у котрих бактеріовиділення припинилось, строк його припинення до 4-х місяців визначили у більшості хворих (у 82,0 % або у 70,4 % хворих, відповідно). В терміни після 6-ти місяців бактеріовиділення припинилось в поодиноких випадках. У хворих на мультирезистентний туберкульоз (без розширеної резистентності) термін припинення бактеріовиділення залежить 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 %, відповідно), $p < 0,05$; випадки невдач повторних курсів – серед хворих з терміном припинення бактеріовиділення після 4-х місяців і у кого не припинилось взагалі, ніж серед них, у кого припинилось до 4-х місяців (у 40,4 % і 45,5 % проти 24,9 %), $p < 0,05$. Суттєвими чинниками ризику щодо продовження бактеріовиділення встановили

резистентність до фторхінолонів (ВШ = 5,1, КІ = 3,04 – 8,53), та протіонаміду (ВШ = 1,72, КІ = 1,1 – 2,7). У хворих з розширеною резистентністю термін припинення бактеріовиділення не залежав від випадку захворювання та резистентності до основних препаратів. Основною умовою припинення бактеріовиділення до 4-х місяців стало застосування лінезоліду у режимі антимікобактеріальної терапії (ВШ = 14,21, КІ = 5,2 – 38,8).

У іншому дослідженні НІФП НАМНУ також були встановлені несприятливі фактори ризику, що впливають на припинення бактеріовиділення у хворих із мультирезистентним туберкульозом легень: випадки повторного лікування ТБ, погана прихильність до лікування, застосування у минулому ПТП II ряду, розширена резистентність МБТ [56]. Але дані фактори оцінювались загалом, без окремої деталізації між хворими із різним профілем резистентності МБТ.

За результатами проспективного дослідження, у хворих на мультирезистентний туберкульоз 6-ти та 8-ми місячна тривалість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії були однаково ефективними: бактеріовиділення припинилось у 84,2 % та у 81,2 % хворих, а на кінець основного курсу «вилікування» та «лікування завершено» встановлено у 69,5 % та у 66,1 % хворих. Дещо кращі (на 3,4 %) показники ефективного лікування у хворих з 6-ти місячною тривалістю інтенсивної фази отримані за рахунок меншої кількості «перерваного лікування» (у 14,7 % проти 18,6 % хворих). У структурі перерв серед хворих з 8-ми місячною інтенсивною фазою значно більше перерв у термін з 6-го до 8-го місяців лікування, порівняно з 6-ти місячною інтенсивною фазою – у 10,2 % проти 1,1 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), що також свідчить про доцільність скорочення прийому ін'єкційних протитуберкульозних препаратів до 6-ти місяців. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати виникали значно рідше у хворих з 6-ти місячною тривалістю інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, порівняно з 8-ми місячною: у 37,9 % проти 57,6 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), та у структурі побічних реакцій переважали вестибуло-ототоксичні реакції, що також значно рідше реєструвались у хворих з

6-ти місячною тривалістю інтенсивної фази – у 16,8 % проти 28,8 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Даний факт також є ще одним суттєвим фактором для скорочення прийому аміноглікозидів на 2 місяці – без втрати загальної ефективності лікування.

Більшість досліджень у знайдений літературі направлені на вивчення оптимального складу антимікобактеріальної терапії [11, 113, 147], і лише поодинокі дослідження – на вивчення її оптимальної тривалості. В Україні проведено та опубліковано дуже мало результатів досліджень щодо лікування хворих на МРТБ.

Найкращі результати були досягнуті при встановленні мультирезистентності без резистентності до ПТП II-го ряду. У разі поєднання стійкості МБТ до ПТП I-го ряду і аміноглікозидів дані показники склали 65,3 і 53,1%, відповідно. У випадках РРТБ – у 35,3 і 23,5% хворих, відповідно, що говорить про неефективність досліджуваного режиму. Заміна офлоксацину моксифлоксацином і введення в режим двох антибіотиків широкого спектру дії суттєво підвищили частоту і темпи абацилювання мокроти хворих на РРТБ [34].

Для підвищення ефективності лікування схеми антимікобактеріальної терапії потребують їх удосконалення. Ефективність та переносимість ПТП II ряду для лікування хворих на МРТБ та РРТБ детально вивчалась в Україні на базі НІФП НАМНУ. Було встановлено, що для хворих на МРТБ серед ПТП 4-ї групи доречними для формування режиму антимікобактеріальної терапії можуть бути тільки тіоаміди та циклосерин, у той час як застосування ПАСКу майже не підвищує ефективність лікування. [26]. Найкращі результати застосування ПАСКу отримані тільки при його комбінації з ізоніазидом [30].

За даними мета-аналізу серед 9153 пацієнтів з МРТБ з 32 досліджень, проведених в 23 країнах показано, що успіх лікування був пов'язаний з використанням фторхінолонів четвертого покоління, додавання етіонаміду або протіонаміду, а також використання, щонайменше, чотирьох ймовірно ефективних препаратів в інтенсивній фазі і щонайменше трьох ймовірно

ефективних препаратів у фазі продовження [148]. Автори показали збільшення ймовірності ефективного лікування МРТБ, якщо в схеми лікування включали циклосерин (незначно статистично значимо) і етіонамід/протіонамід (статистично значимо) [32, 110, 115, 163, 168]. Переносимість лікування та виникнення ПР вивчена дуже недостатньо. Єдиної міжнародної системи реєстрації ПР не існує, що ускладнює оцінку ситуації переносимості АМБТ [109, 116, 176, 180]. За даними різних авторів, частота визначення ПР у хворих на МРТБ коливається від 10% до 97% [3, 16, 87].

У якості альтернативи стандартному лікуванню туберкульозу пропонується застосування скорочених режимів (9–12 м-в) у хворих, які раніше не проходили лікування від МРТБ, і в яких виключена або вважається за малоймовірну резистентність до фторхінолонів та ін'єкційних ліків [148, 168]. Крім очевидної переваги скорочення терміну лікування до 9–12 місяців замість 24 місяців, вражає ще два моменти: висока ефективність (за новим режимом виліковуються або завершують лікування 90,3 % хворих замість 78,3 % за стандартними режимами) і той факт, що схему скомпоновано із урахуванням найменшої токсичності ліків, тобто загальної ефективності, а не лише дієвості антибактеріальних агентів [114, 166].

За результатами нашого клінічного проспективного дослідження випадок-контроль доведено, що у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю та наявними факторами ризику виникнення результатів «невдача лікування» та «помер», призначення меропенему протягом перших 2-х міс лікування додатково до режиму інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, що включав лінезолід, моксифлоксацин та капреоміцин, вдалося значно підвищити ефективність інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії: бактеріовиділення припинилось загалом у 73,3 % хворих проти 46,7 % хворих, відповідно ($p < 0,05$) та строк припинення бактеріовиділення становив $(93,2 \pm 10,4)$ проти $(154,1 \pm 23,7)$ доби, відповідно ($p < 0,05$), що дозволило скоротити тривалість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії до 6-ти місяців у 62,1 % проти 20,7 % хворих,

відповідно ($p < 0,05$). Удосконалення режиму антимікобактеріальної терапії у хворих із розширеною резистентністю МБТ, порівняно з режимом антимікобактеріальної терапії без меропенему, призвело до виникнення побічних реакцій у 76,7 % проти 50,0 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), у першу чергу за рахунок гастроінтестинальних ПР – у 60,0 % проти 33,3 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Але більшість побічних реакцій (у 60,0 % та у 40,0 % хворих, відповідно) були 1-2-го ступенів вираженості та ліквідовані шляхом застосування симптоматичних засобів.

Лікування туберкульозу в сучасних умовах ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється. У хворих з цими формами важко застосувати адекватні режими антимікобактеріальної терапії, які б включали не менше 4-х дієвих препаратів, що обумовлює високі показники летальності та низькі – ефективного лікування [135, 180]. За даними літератури виліковування у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ – відповідно і 20-30 % випадках проти 60-70 % [124, 146, 170, 171, 173]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки [173]. Ці дані співпадають з результатами НІФП НАМНУ, де доведено низьку ефективність лікування хворих на РРТБ, коли не застосовувались резервні або нові ПТП [52, 55].

Зважаючи на актуальність підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ і РРТБ необхідно вивчати ефективність та переносимість у першу чергу протитуберкульозних препаратів 5 групи, досвід застосування яких в світі невеликий [180]. Більш вичений з них – лінезолід. Раніше даний ПТП був віднесений до 5-ї групи (так звані резервні ПТП), не дивлячись на виражений бактерицидний ефект на МБТ. Тільки після отримання більшої кількості опублікованих даних про його високу ефективність, навіть враховуючи високу вартість та токсичність, за останніми рекомендаціями ВООЗ препарат був віднесений до ПТП II-го ряду (клас С ПТП) [180], що збільшує його значимість при лікуванні хворих на МРТБ та РРТБ [180].

За результатами інших комплексних досліджень, проведених в НІФП НМАНУ щодо ефективності, переносимості та доцільності застосування інших резервних ПТП (клофазимін, кларитроміцин, ізоніазид у високих дозах) було встановлено, що жоден з них не досягає ефективності лінезоліду, та дані препарати можуть бути включені до режимів АМБТ лише у випадках, коли неможливо без них сформувати режим АМБТ з 4-ма ефективними ПТП [12, 13, 27, 38, 39]. Мало вивчена на даний час група карбапенемів. Є тільки поодинокі обнадійливі результати досліджень, котрі доводять високу ефективність ПТП даної групи у хворих на МРТБ/РРТБ [77, 121, 127, 130, 140, 164]. Але жодне з цих досліджень не дає чітких рекомендацій щодо тривалості прийому карбапенемів, дози, та чітких показань щодо їх використання у хворих на РРТБ.

Заключенням нашого дослідження, на основі усіх отриманих результатів, був алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми місячної інтенсивної фази у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю, що полягає у наступному. 6-ти місячна інтенсивна фаза показана хворим, у котрих бактеріовиділення припинилось до 4-х місяців від початку лікування. Додатковою умовою для хворих на мультирезистентний туберкульоз є не відношення до – випадків з невдачею повторних курсів антимікобактеріальної терапії та резистентності до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду. Додатковою умовою для хворих на туберкульоз з розширеною резистентністю є відсутність несприятливих чинників результатів «неефективне лікування» або «помер» або призначення таким хворим меропенему протягом перших 2-х місяців від початку лікування. Такі дослідження у знайдений літературі не проводились.

Підсумовуючи вищенаведене можна заключити, що робота присвячена актуальній проблемі фтизіатрії. У результаті проведених досліджень нами отримані положення та висновки, які мають значну наукову та практичну цінність і дозволили досягти поставленої мети — підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ та РРТБ.

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»: «невдач 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 ($154,1 \pm 23,7$) 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 карбапенеми 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2012. № 1. С. 5–7.
2. Аналітично–статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / під ред. Н.М. Нізової, М.В. Голубчикова. Київ, 2016. 141 с.
3. Баласанянц Г. С., Сухано Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: Учебное пособие. С. Пб, 2011. Изд. второе, дополненное. 88 с.
4. Барбова А. І., Журило О.А., Н. М.Алієва Використання нової молекулярно–генетичної системи Gene Xpert і рідкого живильного середовища в системі вастес mgit для швидкої діагностики туберкульозу / Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24(2). С. 423–429.
5. Батыршина Я. Р., Петренко Т. И. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 5. С. 26–34.
6. Безопасность лекарственных средств : Руководство по фармаконадзору / А. П. Викторов и др. К.: МОРИОН, 2007. 240 с
7. Беянин И. И., Шмелев Е. И. Снижение устойчивости микобактерии к противотуберкулезным в эксперименте и клинике (ближайшие и отдаленные результаты) // Пробл. туб. и бол. легких. 2007. № 5. С. 31–37.
8. Бегоулев О. Є. Ототоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів та методи їх профілактики і лікування // Буковинський медичний вісник. 2015. № 4 (19). С. 15 – 18.
9. Бойко А. В., Навчук Д. И., Головач Т. А. Некоторые проблемы лечения химиорезистентного туберкулеза в Черновицкой области // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. 2014. №. 7. С. 63 – 65.
10. Бойко А. В. Тодорико Л. Д. Пути преодоления препятствий для проведения контролируемого лечения больных туберкулезом с низкой

- предрасположенностью к антибактериальной терапии // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 3. С. 33–36.
11. Буйнова Л. Н., Фелькер И. Г., Щегерцов Д. Ю. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 73–74.
 12. Бялик Й. Б. Резервы повышения интенсивной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза // Укр. пульмонолог. журн. 2013. № 3. С. 63–65
 13. Бялик Й. Б. Результаты полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013. № 3 (14). С. 38–43.
 14. Варіанти моно– і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 23–26.
 15. Варицька Г. О. Динаміка припинення бактеріовиділення хворих із новими випадками мультирезистентного туберкульозу, діагностованого за молекулярно-генетичним або фенотиповим методом // Матеріали ХІХ Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених 27-29 квітня 2015 р., м. Тернопіль. С. 123.
 16. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. №3(55). С. 141–146.
 17. Воробьев К. П. Количественные характеристики клинической информации // Укр. мед. часопис. 2014. Т. 1. №. 99. С. 95-102.
 18. Говардовська О. О. Хіміорезистентність як причина невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень // «ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених»: матеріали ІІІ

міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. Чернівці, 2016. С. 466.

19. Гранкіна Н. В., Литвиненко Н. А. 8-місячна інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз: наскільки це необхідно? // матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», Київ 31 березня 2016 р. Укр. пульм. журнал . №2 - С. 29-31.
20. Гранкіна Н. В., Литвиненко Н. А. Оптимальна схема використання меропенему у хворих із розширеною резистентністю, що мають фактори ризику невдалого лікування // тези науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», Київ 30 березня 2017 р. Укр. пульм. Журнал. №2. С. 29-31.
21. Гранкіна Н. В., Марченко Н. Є., Несмашна О. А. Аналіз впливу соціального супроводу на ефективність амбулаторного лікування хворих на туберкульоз, які відносяться до груп ризику щодо переривання лікування // Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського Київ 12 - 13 жовтня 2016. С. 25-27.
22. Гранкіна Н. В. Частота та характер побічних реакцій під час проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. Київ 12 - 13 жовтня 2016 р. С. 22.
23. Гранкіна Н. В. Чинники ризику неефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз // тези науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист», : Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. Київ 12 - 13 жовтня 2016 р. С. 23-24.

- 24.Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю С. О. Черенько та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 2. С. 13-17.
- 25.Докторова Н. П., Морозова Т. И., Паролина Л. Е. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом // Фтизиатрия та пульмонология. 2013. № 1 (6). С. 19.
- 26.Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (цикloserину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. А. Литвиненко та ін. // Буковинський медичний вісник . 2016. том 20 № 2 (78). С. 74–80.
- 27.Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю / Н. А. Литвиненко та ін. // Збірн. Наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016. Вип. 26. С. 440–450.
- 28.Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. хіміотерапевтич. журн. 2010. № 2. С. 33–37.
- 29.Ефективність та безпечність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю / Н. І. Кібізова та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013. № 4 (15). С. 103– 109.
- 30.Ефективність та переносимість ІзоПАСК в індивідуалізованих схемах антимікобактеріальної терапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз / С. О. Черенько та ін. // Укр. хіміотерап. журн. 2013. № 1 (28). С. 3–7.
- 31.Ефективність та переносимість лінезоліду в лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю

- / С. О. Черенько та ін. // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств : тез. доп. Київ, 2013. С. 138–139.
32. Ефективність циклосерину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С.О. Черенько та ін. // Український пульмонологічний журнал. 2006. № 2 С. 56–60.
33. За рівнем захворюваності на туберкульоз Україна є в Європі URL : http://provodyn.com/news_2011-11-16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html (дата звернення: 08.04.2016).
34. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / И. А. Васильева и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 10. С. 28–33.
35. Исходы лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких / С. М. Лепшина и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013. Т. 14. № 2. С. 167–169.
36. Казенный Б. Я., Хорошутин В. В. Лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в дневном стационаре // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 132.
37. Каркач О. О., Чернов М. Т., Смердин С. В. Организация лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на стационарном этапе // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 183–184.
38. Кібізова Н. І. Ефективність кларитроміцину в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю / Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2014. Вип. 23., кн. 2. С. 394–399.
39. Кібізова Н. І., Черенько С. О., Чоботар О. П. Ефективність клофазиміну в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 56–59.
40. Кильдюшева Е. И., Кравченко М. А. Особенности течения туберкулеза у больных с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 188–189.

41. Клинико–рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно–резистентного туберкулёза / Г. Б. Соколова и др. // Пробл. туб. и бол. легких. 2009. № 2. С. 50–52..
42. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России / А. С. Кононец и др. // Пульмонология. 2008. № 3. С. 67–72.
43. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Абдуллаев Р. Ю. Сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с множественной (МЛУ) и обширной лекарственной устойчивостью (ОЛУ) к противотуберкулезным препаратам // XIX нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. Москва. 2009. С. 318.
44. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Пузанов В. А. Динамика индукции (развития) «обширной» лекарственной устойчивости (XDR) МБТ к противотуберкулезным препаратам при неудачах лечения больных туберкулезом с МЛУ // VII съезд фтизиатров Республики Беларусь: мат. съезда. Минск, 2008. С. 331–333.
45. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И. Клинико–лабораторная характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // XVII нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. Казань, 2007. С. 178.
46. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И. Особенности течения процесса у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ устойчивые к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (XDR) // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. Москва, 2007. С. 175.
47. Корецкая Н. М., Элярт В. Ф., Белоусова Ю. Н. Характеристика лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом

- легких в пенитенциарных учреждениях Красноярского края // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 1. С. 95–98.
48. Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях севера // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 221.
49. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel. Київ : Морион, 2000. 320 с.
50. Лепшина С. М. Проблемы химиорезистентного туберкулёза на современном этапе // Архив клин. и эксперимент. мед. 2008. № 1. С. 77–80.
51. Линник М. І., Гуменюк Г. Л. Особливості комп'ютерної томографії у хворих на бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень та ко–інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Астма та алергія. 2014. № 4. С. 53–57.
52. Литвиненко Н. А. Вартість-ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від застосування різних схем протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії // Укр. пульмонол. журн. 2013. № 3. С. 166–167
53. Литвиненко Н. А. Вартість-ефективність та переносимість внутрішньовенної або пероральної форми лінезоліду у складі індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії на стаціонарному етапі лікування у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2016. № 2 (25). С. 22 – 29.
54. Литвиненко Н.А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 10–14.
55. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно

- від застосування різних схем протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013. Вип. 22., кн. 2. С. 394–399.
- 56.Литвиненко Н. А. Основні несприятливі фактори, що впливають на результати лікування хворих із мультирезистентним туберкульозом легень / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. 2011. Вип. 20., кн. 2. С. 688–692.
- 57.Литвиненко Н. А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та прерозширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом // Сучасні медичні технології. 2014 № 2 (22). С. 36–41
- 58.Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів / Ю. І. Фещенко та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 2. С. 22-29.
- 59.Лукьянчук В. Д., Внукова М. А. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии // Укр. мед. альманах. 2008. Т. 11, № 3. С. 205–207.
- 60.Маслій Н. К., Вівсяна І. А., Левицький А. С. Частота та варіанти медикаментозної резистентності у хворих на нові та повторні випадки туберкульозу легень // «ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених»: матеріали III міжнародного медико–фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. Чернівці, 2016. С. 475.
- 61.Медикаментозные осложнения при лечении I ПА и IIБ режимом химиотерапии больных туберкулезом легких / Л. И. Голубева и др. // Туберкулез и болезни легких : материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. 2011. № 4. С. 106
- 62.Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью

- возбудителя / В. С. Боровичкий и др. // Туберкулез и болезни легких: материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. 2011. № 4. С. 63.
63. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулёза лёгких. М.: МИА, 2007. 218 с.
64. Мишин В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. 208 с
65. Множественно лекарственно–устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении: монография / О.В. Филинук и др. // Сибирский государственный медицинский университет. Т.: Печатная мануфактура, 2012. 124 с.
66. МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (Аналітично–статистичний довідник за 2000–2011 роки) / За ред. О. К. Толстогонова. К., 2012. 98 с.
67. Мониторинг состояния печеночных проб у больных с мультирезистентными формами туберкулеза в процессе лечения / Л. П. Алиева и др. // Сборник материалов V международной научно – практической конференции «Актуальные проблемы медицины». Баку, 2011. С. 28–29.
68. Мордык А. В., Лысов А. В., Иванова О. Г. Побочные реакции химиотерапии туберкулёза и разработка способов их профилактики // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. М., 2007. С. 442–443.
69. Мякишева Т. В., Мишин В. Ю. Сравнительная характеристика течения лекарственно– устойчивого и лекарственно–чувствительного туберкулёза легких у впервые выявленных больных молодого возраста // Пульмонология. 2009. № 3. С. 96–100. 105
70. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 р. «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». Київ, 2002.
71. Наказ МОЗ України № 254 від 17.05.2008 р. «Про затвердження інструкцій про періодичність рентгенівських обстежень органів грудної порожнини певних категорій населення України». К., 2008.

72. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». К., 2014.
73. Наказ МОЗ України № 898 від 27.12.2006 р. «Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». К., 2006.
74. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2016. № 1. С. 5–9. 165.
75. П'ятночка І. Т., Корнага С. І., П'ятночка В. І. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі антимікобактеріальної терапії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 2. С. 46–49.
76. Петренко В. И., Разнатовская Е. Н., Радыш А. В. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов : учебное пособие. К.: ООО «ВІТ-А-ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014. 104 с.
77. Петренко О. О. Обґрунтування застосування меропенему в лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз]: автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Петренко Олексій Олександрович; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України». Київ, 2012. 16 с.
78. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование) : методические рекомендации / С. М. Лепшина и др. Донецк, 2012. 28 с.
79. Побочные реакции при химиотерапии препаратами резерва у больных туберкулезом / И. С. Гельберг и др. // Туберкулез и болезни легких: материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. 2011. № 4. С. 101.
80. Погребна М. В. Порівняння ефективності лікування стандартних режимів антимікобактеріальної терапії на основі К_т чи А_т для 4 категорії хворих на туберкульоз / М. В. Погребна // Проф. медицина. 2009. № 3. С. 74–77.

- 81.Поширеність пре-розширеної резистентності та розширеної резистентності МБТ серед хворих на мультирезистентний туберкулоз легень / Н. А. Литвиненко та ін. // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств : тез. доп. Донецьк, 2013. С. 134.
- 82.Проблемы химиорезистентного туберкулеза в харьковской области / П. И. Потейко и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 2. С. 48–100.
- 83.Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкулоз легень / С. О. Черенько та ін. // Матеріали XII з'їзду ВУЛТ. Київ, 2013. С. 139..
- 84.Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкулоз / Ю. І. Фещенко та ін. // Український пульмонологічний журнал. 2008. № 4. С. 8–13.
- 85.Результаты лечения больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью с применением линезолид-содержащего режима / Н. А. Литвиненко и др. // East European Scientific Journal. 2016. № 14 (1). С 115-126.
- 86.Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации / В. В. Тестов и др. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 4. С. 9–13.
- 87.Сафарян М. Д., Геворкян А. П. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственноустойчивым туберкулезом // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 129.
- 88.Современные аспекты фармакотерапии различных типов туберкулеза легких / А. В. Рогожин и др. // Матеріали XXXI Всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» 22 травня 2014. Харків. С. 256–260.

89. Соціальний статус та ефективність лікування хворих на туберкульоз легень / О. О. Ляшенко та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. №1, Т.19. С. 204–207.
90. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії : заявка 96222 Україна, МПК А61К 31/00 / С. О. Черенько та ін. ; заявник та патентовласник Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України". – № u2014 08065 ; заявл. 17.07.2014 ; опубл. 26.01.2015, Бюл. № 2. 9 с.
91. Стерликов С. А., Тестов В. В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 12–17.
92. Стерликов С. А. Эффективность лечения пациентов с мультирезистентным туберкулезом в Российской Федерации и пути ее повышения // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. №. 5 (58). С. 26–29.
93. Тодоріко Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 4. С. 38–41.
94. Факторы неэффективного лечения у больных с мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью / Н. А. Литвиненко и др. // The scientific heritage. 2017. № 10 (1). С. 24–32.
95. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинук и др // Туберкулез и болезни легких. 2014. №. 1. С. 20–26.
96. Фелькер И. Г. Причины неудач в лечении по программе DOTS–PLUS больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью : дис ... канд. мед. наук / И. Г. Фелькер. Новосибирск, 2012. 175 с.

97. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Турченко Л. В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. Пульмонолог. журн. 2016. № 3. С. 5 – 10
98. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / С. О. Черенько та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013. № 2 (13). С. 19–25.
99. Черенько С. О., Варицька А. О. Ефективність лікування хворих із новими випадками мультирезистентного туберкульозу, діагностованого за молекулярно-генетичним або фенотиповим методом // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). С. 73–77
100. Черенько С. О., Гранкіна Н. В., Барбова А. І Частота офлоксацин- та аміноглікозидрезистентних штамів мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз // Сучасні медичні технології. 2014. № 2. С. 22-26.
101. Черенько С. О., Гранкіна Н. В., Погребна М. В. Тривалість інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 4 (23). С. 7-11.
102. Черенько С. О., Гранкіна Н. В., Сенько Ю. О. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2014. Вип. 23(3). С. 503-509.
103. Черенько С. О., Гранкіна Н. В. Частота та характер побічних реакцій під час проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24 (2). С. 507-513.

104. Эффективность и переносимость карбапенемов при лечении больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью / Н. А. Литвиненко и др. // Modern Science - Moderní věda. - Praha. - Česká republika, Nemoros. 2016. № 6. P. 115-126.
105. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / М. К. Винокурова и др. // Фундаментальные исследования. 2013. №. 7. С. 286–290.
106. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий / Н. Л. Карпина и др. // Пробл. туб. и бол. легких. 2010. №3. С. 28–33.
107. β -Lactams against Tuberculosis–New Trick for an Old Dog? / A. H. Diacon et al. // N Eng. J Med. 2016. Vol. 375. P. 393 – 394.
108. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis / H. F. Chambers et al. // Clin Infect Dis. 1998. Vol. 26. P. 874 – 877.
109. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 / E. Bloss et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2010. Vol. 14. P. 275–281. 216. 216
110. Adverse reaction of TB treatment with 2nd line drugs in a tuberculosis TB dispensary / M. G. Tudorache et al// Eur. Respir. J. 2004. V. 24, № 48. С. 648.
111. An official ATS statement : hepatotoxicity antituberculosis therapy / J. J. Saukkonen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 174. P. 935–952.
112. Analysis of mortality caused by tuberculosis in Medellín, Colombia, 2012 / L. Villa et al. // Biomedica. 2014. Vol. 34(3). P. 425–432.
113. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature / M. Kargar et al. // Expert Opin. Drug. Saf. 2014. Vol. 13, № 7. P. 875–891.
114. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high MDR-TB settings / G. Sotgiu et al. // Int J Infect Dis. 2016. Vol. 52. P. 11–17

115. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. A. Caminero et al. // *Lancet Infect. Dis.* 2010. Vol. 10. P. 621–629.
116. Brown J., Dooley D., Backer H. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians 2nd Edn // *Curry International Tuberculosis Center: San Francisco.* 2011. – 324 p.
117. Chang K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // *Respirology.* 2013. Vol. 18. P. 8–21.
118. Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): evidence and perspectives / A. Rendon et al. // *J Thorac Dis.* 2016. Vol. 8 (10). P. 2666 –2671
119. Clinical failures associated with rpoB mutations in phenotypically occult multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* / D. A. Williamson et al. // *Int. J. Tub. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, № 2. P. 216–220.
120. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 // *U.S. department of health and human services: NCI,* 2010. 196 p. 245
121. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate– versus meropenem/clavulanate–containing regimens in the treatment of MDR– and XDR– TB / S. Tiberi et al. // *Eur Respir J.* 2016. Vol. 47. P. 1758 – 1766. .
122. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort / L. Guglielmetti et al. // *Clin Infect Dis.* 2015. Vol. 60 (2). P. 188–194.
123. Daly L., Bourke G. J., John Wiley & Sons. Interpretation and uses of medical statistics . 2008. – 559 p.
124. Do incentives improve tuberculosis treatment outcomes in the Republic of Moldova? / A. Ciobanu et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 59–63.
125. Early bactericidal activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid in patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis / P. R. Donald et al // *Scand J Infect Dis.* 2001. Vol. 33. P.466 – 469

126. Effectiveness and Safety of Imipenem–Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug–Resistant and Extensively Drug–Resistant Tuberculosis / S.Tiberi et al // Clin Infect Dis. 2016. Vol. 62(9). P. 1188–1190.
127. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate–containing regimens in the treatment of MDR– and XDR–TB / S. Tiberi et al. //Eur Respir J. 2016. Vol. 47(4). P.1235 – 1243.
128. Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Extensively Drug–Resistant Tuberculosis / S. J. Tangg et al. // Japan. J. Inf. Dis. 2011. Vol. 64, № 6. P. 509–512.
129. Ertapenem in the treatment of multidrug–resistant tuberculosis: first clinical experience / S. Tiberi et. al // Eur Respir J. 2016. Vol. 47. P. 333 – 336.
130. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug–resistant Mycobacterium tuberculosis / A–F. van der Paardt et al. // Eur Respir J. 2015. Vol. 46. P. 444–455.
131. Factors associated with Loss to Follow–up during Treatment for Multidrug–Resistant Tuberculosis, the Philippines, 2012–2014 / T. E. Tupasi at al. // Emerging Infectious Dis. 2016. Vol. 22, № 3. P 491–502.
132. Factors associated with sputum culture conversion in multidrugresistant pulmonary tuberculosis / B. Velayutham et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2016. Vol. 12. P. 1671–1676.
133. First national survey of anti–tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis / N. Alikhanova et al. // Public Health Action. 2014. Vol. 4, № 2. P. 17–23.
134. Global tuberculosis control: WHO report 2015 // World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2015. – 164 p.
135. Global tuberculosis control: WHO report 2016 // World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2016. 214 p.

136. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis / M. T. Gler et al. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2012. Vol. 16. N 7. P. 955–960.
137. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study / D. J. Pepper et al. // AIDS Res Ther. 2015. Vol. 12. P.1–9. .
138. Individualised second line anti-tuberculous therapy for an extensively resistant pulmonary tuberculosis (XDR PTB) in East Malaysia / M. Redzwan et al. // Med. J. Malaysia. 2015. Vol. 70, № 3. P. 200–204.
139. Influence of previous tuberculosis treatment history on acid-fast bacilli smear and culture conversion / J. Lee et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. № 16. P. 1344–1348..
140. Jaganath D., Lamichhane G., Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence // Int J Tuberc Lung Dis. 2016. Vol. 20(11). P. 1436–1447.
141. Lee Y–Y., Lin J. L. The effects of trust in physician on self-efficacy, adherence and diabetes outcomes // Soc Sci Md. 2009. Vol. 68. P.1060–1068.
142. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of amikacin and kanamycin in patients with multidrug-resistant tuberculosis / J.A. Dijkstra et al. // Int J Antimicrob Agents. 2015. Vol. 46(3). P. 332–337.
143. Loss-To-Follow-Up on Multidrug Resistant Tuberculosis Treatment in Gujarat, India: The WHEN and WHO of It / K. S. Shringarpure et al/ // PLoS One. 2015. Vol. 10(7): URL : e0132543. doi: 10.1371/journal.pone.0132543(дата звернення: 03.12.2016).
144. Lytvynenko N., Barbova A., Ghurilo A. Prevalence of aminoglycoside resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine // Abstracts of 23th ERS Annual Congress. Barselona, 2013. P. 2813.

145. M'imunya J. M., Kredo T., Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Issue 5. Art. No.: CD006591. DOI: 10.1002/14651858.CD006591.pub2
146. Management and treatment outcomes of MDR-TB: results from a setting with high rates of drug resistance / Ahmad N. et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2015. Vol. 19, № 9. P. 1109–1114.
147. Management of patients with multidrug resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement / Ch. Lange et al.]// *Eur. Respir. J*. 2014. Vol. 44. P. 23–63.
148. Moodley R., Godec T.R. Short-course treatment for multidrug resistant tuberculosis: the STREAM trials. // *Eur Respir Rev*. 2016. Vol. 25. P. 29–35.
149. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the West Europe and United States: Epidemiology, Surveillance, and Control / G. B. Migliori et al. // *Clin. Chest Med*. 2009. Vol. 30. P. 637–665.
150. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology and risk factors / S. Smaoui Fourati et al. // *Rev Pneumol Clin*. 2015. Vol. 71(4). P. 233–241.
151. Pattern of primary tuberculosis drug resistance and associated treatment outcomes in Transnistria, Moldova / O. Dolgusev et al.// *Public Health Action*. 2014. Vol. 4, № 2. P. 64–66.
152. Pontali E., D'Ambrosio L., Migliori G.B. Monitoring predictors of mortality: A necessary action to reach TB elimination // *Rev Port Pneumol*. 2015. Vol. 21(6). P. 295–298.
153. Predictive exogenous conditions for tuberculosis treatment default / S. Ciobanu et al. // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015. № 3. P. 35–38.
154. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-Plus projects / E. V. Kurbatova et al. // *Tuberculosis (Edinb)*. 2012. Vol. 92. P. 397–403.

155. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / K. Blöndal et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, № 9. P. 1228–1233.
156. Preliminary Favorable Outcome for Medically and Surgically Managed Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, France, 2009–2014 / H. Benoît et al. // *Emerg Infect Dis.* 2016. Vol. 22(3), P. 518–521.
157. Prevalence of fluoroquinolone- resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine / N. Lytvynenko et al. // *Abstracts of 23th ERS Annual Congress.* Barselona, 2013. P. 2819.
158. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab / B. Bhushan et al. // *Indian J Tuberc.* 2014. Vol. 61(4). P. 318–324.
159. Resistance to fluoroquinolones and secondline injectable drugs: impact on MDR–TB outcomes / D. Falzon et al. // *Eur Respir J.* 2013. Vol. 42, №1. P. 156 –168.
160. Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia / G. Kuchukhidze et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4 (Suppl 2). P. 41– 46.
161. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia / E. V. Kourbatova et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006. Vol. 10. P. 1224 – 1230.
162. Risk factors of treatment default and death among tuberculosis patients in a resource-limited setting / I. Alobu et al. // *Asian Pac J Trop Med.* 2014. Vol. 7. P. 977–984
163. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis / Hwang T. J. et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013. Vol. 17 № 10. P. 1257–1266.
164. Sloan D.J., Lewis J. M. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016. Vol. 110(3). P. 163–172.

165. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / A. Toczec et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013. Vol.17. P. 299–307.
166. Surgical interventions for pulmonary tuberculosis in Mumbai, India: surgical outcomes and programmatic challenges / S. Shirodkar et al. // *Public Health Action.* 2016. Vol. 6, № 3. P. 193 – 198.
167. Switching doctors: predictors of voluntary disenrollment from a primary physician's practice / D. G. Safran et al. // *J Fam Pract.* 2001. Vol. 50. P. 130 –136.
168. The evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) [STREAM-TRIAL] [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164715/>.
169. The role of EIS mutations in the development of kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region / M. B. Gikalo et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67. P. 2107–2109.
170. Treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Latvia, 2006–2010 / I. Lucenko et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 54 –58.
171. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / E. W. Orenstein et al. // *Lancet Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. P. 153 –161.
172. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis / K-W. Jo et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18. P. 39 – 43.
173. Tuberculosis in Malaysia: predictors of treatment outcomes in a national registry / S. M. Liew et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015. Vol. 19. P. 764–771.
174. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes / C. H. Lin et al. // *BMC Infect Dis.* 2014. Vol. 14. P. 1– 8.

175. Tuberculosis patients' knowledge and beliefs about tuberculosis: a mixed methods study from the Pacific Island nation of Vanuatu // K. A. Viney et al. // BMC Public Health. 2014. Vol.14 P. 467 – 479.
176. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data / D. Falzon et al. // Lancet Infect Dis. 2013. Vol. 13. P. 690–697.
177. US Department of Health and Human Services. Quick guide to health literacy. URL : <http://health.gov/communication/literacy/quickguide/Quickguide.pdf>).
178. WHO guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis / WHO. Geneva, Switzerland, 2013. P. 233.
179. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / D. Falzon et al. // Eur. Respir. J. 2011. № 38. P. 516–528.
180. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update / WHO: Geneva, 2016. 60 p.

ДОДАТОК 1
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю / 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.

2. Черенько С. О. Частота офлоксацин- та аміноглікозидрезистентних штамів мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, А. І. Барбова // Сучасні медичні технології. 2014. № 2. С. 22 – 26.

3. Черенько С. О. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, Ю. О. Сенько // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. Вип. 23(3). С. 503 – 509.

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 / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24 (2). С. 507 – 513.

5. Черенько С. О. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, М. В. Погребна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 4 (23). С. 7 – 11.

6. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів / 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.

7. Эффективность и переносимость карбапенемов при лечении больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью / 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. Р. 115 – 126.

8. Факторы неэффективного лечения у больных с мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью / Н. А. Литвиненко, А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, О. П. Чоботар, Ю.А. Сенько // The scientific heritage. 2017. № 10(1). С. 24 – 32.

9. Гранкіна Н. В. Аналіз впливу соціального супроводу на ефективність амбулаторного лікування хворих на туберкульоз, які відносяться до груп ризику щодо переривання лікування / Н. В.Гранкіна, Н. Є. Марченко, О. А. Несмашна // Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. 12 - 13 жовтня 2016 р., м. Київ. С. 25 – 27.

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 / Н. В. Гранкина // Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. 12 – 13 жовтня 2016 р., м. Київ – С. 22.

11. Гранкіна Н. В. Чинники ризику неефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. В. Гранкина // Тези науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» : Матеріали науково-практичної конференції «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. 12 – 13 жовтня 2016 р., м. Київ. – С. 23-24.

12. Гранкіна Н. В., Литвиненко Н. А. 8-місячна інтенсивна фаза хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз: наскільки це необхідно? / Н. В. Гранкина, Н. А. Литвиненко // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний

туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах». 31 березня 2016 р., м. Київ. Український пульмонологічний журнал. 2016. №2. – С. 29 – 31.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Науково-практична конференція «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», м. Київ, 31 березня 2016 р., усна доповідь та опубліковані тези у збірнику конференції.

Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» : «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р., опубліковані тези у збірнику конференції.

Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» : «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р., опубліковані тези у збірнику конференції.

Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» : «Читання» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 – 13 жовтня 2016 р., опубліковані тези у збірнику конференції.

Науково-практична конференція «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», м. Київ, 30 березня 2017 р., усна доповідь.

Третя науково-практична конференція з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90», м. Київ, 21 – 23 листопада 2016 р., усна доповідь.