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

На правах рукопису

АВРАМЧУК ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.24-002.5-085.2/3-036.13-036.8.001.5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕНСИВНИХ КОРОТКОСТРОКОВИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Кужко Михайло Михайлович
доктор медичних наук,
професор

Київ – 2016

З М І С Т

ст.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ…… 5

ВСТУП..... 7

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……. 16

1.1. Сучасні аспекти розвитку вперше діагностованого туберкульозу легень 16

1.2. Методи діагностики туберкульозу легень та приклади оцінки ефективності лікування в сучасних умовах..... 21

1.3. Частота та характер ендобронхіальних змін при туберкульозі легень….. 29

1.4. Принципи та методи лікування вперше діагностованого туберкульозу легень…….. 36

РОЗДІЛ 2 ОБ´ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ…….. 44

2.1. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні парентерального введення протитуберкульозних препаратів……... 44

2.2. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні гатифлоксацину……..... 49

2.3. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні інгаляційного введення препаратів…….. ……..... 54

2.4. Режими лікування хворих…….. 55

2.5. Характеристика методів дослідження та обстеження хворих…… 57

2.6. Оцінка результатів хіміотерапії……. 61

2.7. Статистична обробка результатів дослідження…… 62

РОЗДІЛ 3 УДОСКОНАЛЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ…… 63

3.1. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації препаратів фторхінолонового ряду III−IV покоління…… 63

3.2. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації етамбутолу гідрохлориду …….. 64
3.3. Визначення бактеріостатичної активності крові при застосуванні препаратів фторхінолонового ряду III−IV покоління..... 66
3.4. Визначення бактеріостатичної активності крові при комплексному застосуванні протитуберкульозних препаратів в залежності від способу їх введення……. 69
3.5. Визначення створюваних концентрацій етамбутолу гідрохлориду в залежності від способу його введення..... 72
3.6. Визначення створюваних концентрацій препаратів фторхінолонового ряду III–IV покоління в залежності від способу їх введення ……... 80
РОЗДІЛ 4 ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ..... 91
4.1. Ефективність інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні парентерального введення протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень 91
4.2. Ефективність інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні інгаляційного введення препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень..... 99
4.3. Ефективність інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні гатифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень….. 104
4.4. Частота та характер побічних реакцій при парентеральному введенні протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії…… 116
4.5. Частота та характер побічних реакцій при застосуванні гатифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії……. 119
РОЗДІЛ 5 ЗАСТОСУВАННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ…… 123
РОЗДІЛ 6 РОЗРОБЛЕННЯ АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ

ХІМІОТЕРАПІЇ..... 134
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ…….. 138
ВИСНОВКИ……... 150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……... 152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..… 153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза,

АсАТ – аспартатамінотрансфераза,

БАК – бактеріостатична активність крові,

ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень,

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини,

в/в – внутрішньовенне введення,

ГГТП – гамма-глютамілтранспептидаза,

год – година,

Дестр + – наявна деструкція,

Дестр – – немає деструкції,

ЕКГ – електрокардіограма,

ІФ – інтенсивна фаза,

К + – позитивний результат культурального дослідження,

К – – негативний результат культурального дослідження,

КГ – контрольна група,

КСП – кислотостійкі палички,

КТ – комп'ютерна томографія,

М + – позитивний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички,

М – – негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички,

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація,

млн – мільйон,

міс. – місяць,

МБТ – мікобактерії туберкульозу,

МРТБ – мультирезистентний туберкульоз,

НІФП НАМНУ – ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії

медичних наук України”,

ОГ − основна група,

ПАСК − натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти,

ПР – побічні реакції,

ПТП – протитуберкульозні препарати,

ТМЧ – тест медикаментозної чутливості,

УЗД − ультразвукова діагностика,

ШКТ – шлунково−кишковий тракт,

HU – одиниці Хаунсфілда,

Gfx – гатифлоксацин,

Lfx – левофлоксацин,

per os − пероральний прийом,

tab. – таблетка.

ВСТУП

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), туберкульоз займає перше місце в списку соціально-значущих і соціально-обумовлених захворювань, будучи провідною причиною смерті від інфекційних захворювань [140, 142].

За даними ВООЗ, третина світової популяції планети інфікована туберкульозом. Щорічно у світі діагностують туберкульоз у 8 млн чоловік і близько 2 млн осіб помирають від цього захворювання [139, 142, 155, 184]. Сьогодні ця хвороба не ліквідована в жодній країні світу і продовжує створювати епідемічну небезпеку навіть у економічно розвинених країнах [139, 142, 186, 195, 198, 218]. Україна відноситься до 18 країн Європейського регіону, на які приходиться до 87 % випадків туберкульозу, що в 8 разів більше відносно інших країн [92].

З кожним роком в Україні збільшується кількість хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) [74], який в 87,7 % випадків охоплює, переважно, людей працездатного та репродуктивного віку [139, 142]. Спостерігаються зміни і у складі ВДТБ [24, 88]. Зросла доля гостро прогресуючих форм: інфільтративного туберкульозу (45 – 79 %), казеозної пневмонії (1 – 4 %), зменшилася дисемінованого (5 – 23 %) і фіброзно-кавернозного (0,7 – 11 %). Переважають поширені процеси (68,2 %) в легенях з наявністю деструктивних змін у 34 – 59 % серед всіх вперше виявлених хворих [88].

Одним із пріоритетних завдань фтизіатрії залишається лікування хворих на ВДТБ, що попереджує розвиток занедбаних форм захворювання, які є найбільш загрозливими в епідеміологічному контексті та щороку діагностуються у 30 − 40 % даної категорії хворих [113].

Тактика у відношенні випадків ВДТБ визначена в національному наказі [82] і полягає у застосуванні основних протитуберкульозних препаратів (ПТП)

I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та їх комбінації) з тривалістю інтенсивної фази (ІФ) не менше 2 міс.

Але, незважаючи на терапію, в ряді випадків не вдається досягти очікуваних результатів. За узагальненими даними вітчизняних і іноземних авторів після 6-12 міс. в хіміотерапії загоєння порожнин розпаду наступає в 70 – 85 % хворих, а у решти пацієнтів (27,3 %) лікування виявлялось неефективним – у легенях зберігалися порожнини деструкції, в 11,1 % з них продовжувалося бактеріовиділення [11, 78]. Додатковим свідченням недостатньої ефективності застосованого лікування є збільшення захворюваності на рецидиви туберкульозу легень – від 6,4 − 10,3 на 100 тис. населення у 2001 – 2009 рр. та 10,9 –11,7 на 100 тис. населення у 2009 – 2014 рр. [135]. Збільшується кількість резистентних форм туберкульозу. Ці показники свідчать про те, що лікування хворих на ВДТБ потребує удосконалення для досягнення максимальної кількості вилікуваних пацієнтів та зменшення резервуару цієї небезпечної інфекції.

Для успішного лікування хворих на туберкульоз легень необхідно призначати режими хіміотерапії, які забезпечують високий бактеріостатичний рівень ПТП в крові і зонах уражень. Відомо, що бактеріостатична активність крові (БАК) визначає адекватність та ефективність режиму хіміотерапії. А сумаційний ефект декількох препаратів у режимі хіміотерапії призводить до підвищення БАК та подовження терміну зберігання в крові високих і помірних їх концентрацій [122]. Залишаться не визначеним чи підвищується рівень БАК та чи подовжуються терміни зберігання в крові високих та помірних концентрацій в залежності від способу введення препаратів. Тому це є одним із завдань нашої роботи.

Застосування 4-х пероральних препаратів в ІФ хіміотерапії нерідко має обмеження через незадовільну переносимість та низьку прихильність до лікування з боку хворих [19, 125, 129, 142, 159, 161, 164], що не призводить до позитивної динаміки процесу. Одним із недоліків стандартної терапії є те, що

не враховується ряд факторів, що знижують як дозу введених препаратів, так і їх біодоступність [93, 168].

В ході чисельних досліджень було доведено, що навіть включення одного з ПТП у режим хіміотерапії шляхом парентерального застосування в ІФ дозволяє підвищити ефективність лікування за частотою та термінами зникнення клінічних симптомів та припиненням бактеріовиділення і, як наслідок, скоротити терміни перебування в стаціонарі, а підвищення ефективності відбувається на фоні покращення переносимості хіміотерапії в ІФ [104, 122, 128, 130]. На сьогодні значно збільшилась кількість ПТП в ін'єкційних формах, що дозволяє одночасно призначати 3 препарати для лікування хворих на ВДТБ – рифампіцин, ізоніазид, етамбутол [131]. Для перорального введення приєднується лише піразинамід.

У сучасній епідеміологічній ситуації з туберкульозу, яка характеризується обмеженням арсеналу ПТП, наростанням резистентності МБТ, необхідне використання нових бактерицидних препаратів. Найбільш перспективними у хіміотерапії туберкульозу вважаються препарати фторхінолонового ряду [171, 182, 194], МІК яких коливається від 0,2 до 0,5 мг/л і які мають бактерицидну дію [20, 122].

На даний час фторхінолони зайняли важливе місце серед препаратів резервного ряду, як у лікуванні хворих на полірезистентний, так і МРТБ [105, 171], до яких рідко виявляється первинна резистентність [122, 169]. Як і інші фторхінолони останнього покоління гатифлоксацин проявляє бактерицидну активність із здатністю проникати й накопичуватись в патологічно змінених тканинах легень, альвеолярних макрофагах і фагоцитах [30].

Визначено, що гатифлоксацин дозволяє досягти додатковий ефект по припиненню бактеріовиділення у 50 % хворих з мультирезистентністю, які неефективно лікувались режимами хіміотерапії із застосуванням офлоксацину і ципрофлоксацину [122, 165]. Проте до сьогодні не існує спільної думки дослідників щодо дози препарату при застосуванні гатифлоксацину у складі

антимікобактеріальної хіміотерапії, а також термінів застосування препарату у хворих на ВДТБ.

Важливим критерієм діагностики та оцінки ефективності лікування хворих фтизіопульмонологічного профілю є рентгенологічні методи. У 15,6 % пацієнтів додаткове застосування комп'ютерної томографії (КТ) на початку лікування дозволяє уточнити поширеність процесу та вибрати оптимальний режим хіміотерапії [60, 61, 127, 136]. За літературними даними чутливість сучасної КТ становить 95,0 ± 4,5 %, а специфічність 89,0 ± 6,7 % [64, 67, 72]. Прогнозувати динаміку лікування та вчасно скорегувати терапію при необхідності дозволяє метод визначення щільності тканин (денситометрія), який був апробований при багатьох захворюваннях [63], включаючи округлі утворення [68]. Але, ефективність лікування у хворих на ВДТБ за допомогою даного методу не оцінювалась.

Таким чином, значні труднощі пов'язані з підвищенням ефективності лікування хворих на ВДТБ, обумовлюють необхідність оптимізації режимів ІФ хіміотерапії за рахунок застосування нових бактерицидних препаратів та різних способів їх введення, що є завданням нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити нові інтенсивні короткострокові режими антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» (№ держ. реєстрації 0113U000266) та «Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу введення протитуберкульозних препаратів» (№ держ. реєстрації 0111U001173).

Мета дослідження. Підвищити ефективність та скоротити терміни лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом оптимізації режимів інтенсивної фази хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного способів введення протитуберкульозних препаратів.

Задачі дослідження:

1. Вивчити БАК при різних режимах антимікобактеріальної хіміотерапії та способах введення ПТП у хворих на ВДТБ.

2. Дослідити створювані концентрації ПТП в сироватці крові в залежності від способу їх введення.

3. Визначити клінічну ефективність ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ при застосовуванні різних режимів хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного введення препаратів.

4. Вивчити частоту побічних реакцій при застосовуванні короткострокових та стандартних режимів хіміотерапії для лікування хворих на ВДТБ.

5. Вивчити можливість використання комп´ютерної денситометрії для об´єктивізації результатів в ІФ та в кінці лікування у хворих на ВДТБ.

6. Розробити алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень.

Предмет дослідження: залежність рівня БАК та створюваних концентрацій ПТП в сироватці крові від способу їх введення, вплив різних режимів хіміотерапії на ефективність лікування, частоту та характер побічних реакцій від ПТП, дані комп´ютерної денситометрії у хворих на ВДТБ.

Методи дослідження: клінічні (вивчення скарг, анамнезу, фізикальне обстеження хворих, загальний аналіз крові та сечі); рентгенологічні (оглядова рентгенографія та КТ органів грудної порожнини); біохімічні (рівень загального білірубіну і його фракцій, АлАТ, АсАТ, ГГТП, глюкози крові, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, загального білка крові), мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії мазка мокротиння, посіву на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке – ВАСТЕК, а також за допомогою аналізатора «GeneXpert», визначення чутливості до ПТП, дослідження створюваних концентрацій ПТП в сироватці крові та БАК), фібробронхоскопія, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначена БАК при комплексному застосуванні ПТП І ряду (ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу) при різних способах їх введення. Науково доведено, що комплексне внутрішньовенне застосування ПТП призводить до більш високої бактеріостатичної активності, ніж їх комплексне пероральне застосування.

Вперше визначені мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) левофлоксацину, гатифлоксацину та етамбутолу гідрохлориду у відношенні лабораторного штаму H37Rv при різних способах їх застосування. Доведено, що МІК гатифлоксацину в 10 разів менша, ніж левофлоксацину, незалежно від форми випуску препарату. Етамбутолу гідрохлорид у інфузійній формі в 3 рази активніший за його пероральну форму.

Вперше встановлені створювані концентрації етамбутолу гідрохлориду, левофлоксацину та гатифлоксацину у хворих на ВДТБ при різних способах їх застосування. Доведено, що внутрішньовенне введення етамбутолу гідрохлориду протягом 4-х год перевищує показники середньої концентрації препарату в сироватці крові по відношенню до його МІК в 14 разів та в 1,6 рази при застосуванні препарату перорально. Через добу концентрація гатифлоксацину в сироватці крові незалежно від способу його введення вище від МІК препарату в 6,7 разів.

Доведено, що застосування комбінації внутрішньовенних форм ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування ВДТБ, що підтверджується позитивною клінічною динамікою, скороченням термінів припинення бактеріовиділення в середньому до (1,7 ± 0,1) міс. та зменшити частоту розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту в 3,3 рази.

Обгрунтована доцільність застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу в ІФ хіміотерапії хворих на ВДТБ, що дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування хворих.

Доведено, що додаткове застосування ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату в ІФ хіміотерапії хворих на ВДТБ з туберкульозним ураженням трахеї та бронхів сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення, регресії вогнищево-інфільтративних змін в легенях та зменшенню термінів стаціонарного лікування хворих.

Вперше розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ на основі комп'ютерної денситометрії, який дозволяє об'єктивно оцінити і порівняти динаміку вогнищевих уражень в легенях.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії із застосуванням різних режимів антимікобактеріальної хіміотерапії, які призначаються залежно від поширеності туберкульозного процесу, супутньої патології трахеобронхіального дерева та непереносимості ізоніазиду або етамбутолу.

За матеріалами роботи отримано деклараційний патент України на корисну модель. Видано інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на туберкульоз органів дихання» (Київ, 2015).

Розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ на основі комп'ютерної денситометрії, що дозволяє порівнювати різни методи і схеми лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», у Головному військово-медичному клінічному центрі Міністерства оборони України «Головний військовий клінічний госпіталь», Хмельницькому обласному протитуберкульозному диспансері, Тернопільському спеціалізованому територіальному медичному об’єднанні «Фтизіатрія», Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1, Волинському обласному

протитуберкульозному диспансері, Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено інформаційно-патентний пошук та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначені актуальні напрямки досліджень, сформульовано мету та завдання наукової роботи. Автор розробила всі положення дисертаційної роботи, проводила клінічне обстеження та лікування хворих. Автором створені комп'ютерні бази клінічного матеріалу та даних КТ хворих, проведене статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів, зіставлення з літературними даними. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації на основі виконаних досліджень отримані та сформульовані автором самостійно. Наукові публікації виконувались у співавторстві з науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на II міжнародній науково-практичній конференції «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (Гомель, 2011), 5 міжнародній науково-практичній конференції по туберкульозу та легеневим захворюванням (Баку, 2011), науково-практичній конференції «Актуальні питання виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в сучасних умовах, присвяченої Всесвітньому Дню боротьби з туберкульозом» (Київ, 2012), міжнародних науково-практичних конференціях «Современные медицинские технологи в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом» (Мінськ, 2012) та «Урогенитальные инфекции и туберкулез» (Новосибірськ, 2013), 4 Азіатсько-Тихоокеанській конференції міжнародного союзу боротьби з туберкульозом і хворобами легень «Optimal use of new technology and approach» (Ханой, 2013), 4 національній міждисциплінарній конференції з міжнародною участю

«Pneumologia respiratorie in practica medicala curenta» (Тиргу-Жиу, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социологические аспекты» (Гродно, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (Чернівці, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015), VIII з'їзді фтизіатрів та пульмонологів Узбекистану (Ташкент, 2015), Європейських конгресах із респіраторних захворювань (Відень, 2012; Барселона, 2013; Мюнхен, 2014; Амстердам, 2015; Братислава, 2016).

Структура дисертації. Дисертація обсягом 180 сторінок, ілюстрована 42 таблицями та 31 рисунком. Складається із вступу, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 219 найменувань (158 кирилицею та 61 латиницею).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 23 наукові роботи: 8 статей у фахових виданнях (із них 6 − у виданнях, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, в тому числі 1 стаття у закордонному виданні), 15 − у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні аспекти розвитку вперше діагностованого туберкульозу легень

Відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), туберкульоз – це специфічне інфекційне захворювання, яке вражає різні органи та системи організму людини, збудником якого є мікобактерії туберкульозу. Туберкульоз легень є найбільш небезпечною локалізацією в епідеміологічному контексті захворювання, тому що передається переважно повітряно-краплинним шляхом від хворої людини до здорової. Доля його серед вперше виявлених хворих складає 90,7 % [71]. Згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз", затвердженим наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі" [82], ВДТБ – це активний туберкульозний процес у легенях в осіб, які раніше не хворіли на туберкульоз, або лікувалися ПТП менше 1 міс.

Як відомо, туберкульоз легень залишається однією з найжорстокіших недуг нашого часу [179]. Один хворий за рік може інфікувати 10 – 15 осіб [75]. За даними ВООЗ, третина населення планети інфікована туберкульозом, у світі щороку захворюють близько 10 млн людей з бактеріальним туберкульозом і помирає близько 4 – 5 млн хворих [197]. Ця серйозна медико−біологічна та соціальна хвороба є частою причиною інвалідності та смертності, не ліквідована в жодній країні світу та залишається однією з найважливіших проблем сьогодення [75, 195, 198].

У 1993 р. ВООЗ оголосила туберкульоз глобальною проблемою. Невтішними являються і подальші прогнози фахівців щодо даного захворювання. Якщо система боротьби з туберкульозом у світі і надалі не буде

покращуватись, то до 2020 р. буде зареєстрований майже 1 млрд інфікованих; 200 млн чоловік захворіють на туберкульоз і близько 40 млн помруть від цього захворювання [139, 142, 186, 217].

Найбільше число нових випадків туберкульозу відмічається в країнах Азіатського (50 %) та Африканського регіонів (30 %). Суттєво менше випадків захворювання реєструється в країнах Східно−Середземноморського (7 %), Європейського (5 %) та Американського (3 %) регіонів. За даними ВООЗ, до п´ятірки держав з найбільшим тягарем туберкульозу входять Індія, Китай, Південно-Африканська Республіка, Нігерія та Індонезія. А найбільша частка нових випадків по відношенню до чисельності населення Європейського регіону та в країнах СНД відмічалась в Таджикистані (200 захворівших на 100 тис. населення), Казахстані (180), Республіці Молдова (170), Киргистані (160), Румунії (130) та Узбекистані (130). В Росії число хворих на ВДТБ у 2015 р. становить 57,7 на 100 тис. населення [6].

Україна відноситься до 18 країн Європейського регіону, на які приходиться до 87 % випадків туберкульозу, що в 8 разів більше відносно інших країн [92]. У нашій державі у зв'язку із соціально-економічними перетвореннями епідеміологічна ситуація з туберкульозу в 1995 р. вийшла з під контролю і була зареєстрована епідемія туберкульозу. У 2005 р. зафіксовано найбільший показник захворюваності на туберкульоз, який збільшився втричі порівняно з доепідемічним періодом (84,1 на 100 тис. населення). У 2012 р. рівень захворюваності на туберкульоз був на 19 % нижчий, ніж у 2005 р. і становив 68,1 випадку на 100 тис. населення [139, 199]. В даний час проблема туберкульозу в Україні, де щодня реєструється 102 нових випадки захворювання на туберкульоз, все ще залишається складною. Незважаючи на зменшення зростання загальної захворюваності і смертності від туберкульозу за останні 5 років, статистичні показники залишаються високими, перевищуючи епідемічний поріг в 2 рази (у 2015 р. захворюваність склала – 55,9, смертність – 10,8 на 100 тис. населення) [53, 135]. Відмічається також і збільшення захворюваності на рецидиви туберкульозу легень – від 6,4

− 10,3 на 100 тис. населення у 2001 – 2009 рр. та 10,9 –11,7 на 100 тис. населення у 2009 – 2014 рр. [135].

Сьогодні туберкульоз характеризується не тільки зростанням кількісних епідеміологічних показників, а й глибокими якісними змінами самого збудника захворювання, структури форм захворювання, його ускладнень, причин смерті та патоморфологічних проявів [48, 162, 163].

Підкреслюють, що епідемічна значимість ВДТБ обумовлена несвоєчасною діагностикою процесу, відсутністю фтизіатричної настороги у лікарів загальної медичної мережі, зниженням уваги до туберкульозу рентгенологічної служби [88, 189, 213]. Немалу долю в пізній діагностиці туберкульозу відіграє і несвоєчасна зверненість пацієнтів за медичною допомогою в лікувальні заклади загальної лікувальної мережі, через непомітність перебігу захворювання, що призводить в більшості випадків до прогресування процесу і формування поширених форм [13, 22, 25, 27, 47, 159, 176]. Так, серед обстежених вперше туберкульоз легень встановлений у 76,3 % осіб, рецидив захворювання у 14 % і у 9,7 % хворих процес набув хронічний перебіг [18].

В даний час у 34 % – 68,2 % серед всіх вперше виявлених хворих процес в легенях діагностується з наявністю деструктивних змін [88]. Значно більше почали зустрічатись процеси, що охоплюють більше однієї долі легень (44,8 %), з субтотальним (91 %) та тотальним патологічним процесом обох легень у 28,5 % випадків [48, 139, 142]. У більшості хворих спостерігається масивне бактеріовиділення – 89,1 %, в тому числі із множинною стійкістю МБТ − у 43,9 % [108].

Спостерігаються зміни і у складі ВДТБ. Так, за даними деяких авторів, зросла доля гостро прогресуючих форм (від 40 до 81 %): інфільтративного туберкульозу (45 – 79 %), казеозної пневмонії (1 – 4 %), зменшилася дисемінованого (5 – 23 %) і фіброзно-кавернозного (0,7 – 11 %) [88].

В науці існує гіпотеза, щодо залежності розповсюдженості захворювання від рівня адаптаційних систем організму [8]. Проведені дослідження показали,

що розповсюджені форми захворювання супроводжуються активацією адаптаційних систем, в той час, як обмежені протікають на фоні незмінних їх функцій. Клінічно виділяють два варіанти протікання туберкульозного процесу. Перший тип характеризується гострою чи підгострою маніфестацією хвороби, виразними симптомами туберкульозної інтоксикації, з перевагою ексудативно-некротичних тканинних реакцій. Для другого типу захворювання характерні малосимптомні клінічні прояви, торпідне протікання процесу, відсутність інтоксикації з перевагою продуктивно-фіброзних тканинних реакцій [8]. Інші дослідники [83] вказують на те, що клініко-рентгенологічну характеристику специфічного процесу та форму туберкульозу визначає ступінь життєздатності МБТ. Саме процес з виділенням МБТ з високою життєздатністю характеризується більш гострим початком, більшою частотою розповсюджених деструктивних процесів з бронхо-легеневим синдромом.

Останнім часом, деякі автори відмічають залежність розвитку тієї чи іншої клінічної форми захворювання від наявності супутньої патології. Так, Дробот Н. Н. із співав., відмічає, що на фоні супутньої патології у жінок частіше зустрічається дисемінований туберкульоз легень – у 42,5 % випадків, ніж інфільтративний − у 37,9 % [28].

Більшість авторів [28, 150] у своїх спостереженнях вказують перевагу розвитку туберкульозу легень у чоловіків, ніж у жінок в 2 рази (67,2 % та 32,8 % відповідно). Але, за останні роки особливу тривогу викликає спостережуване зростання захворюваності жінок, а також збільшення їх питомої ваги серед ВДТБ. У більшості жінок розвиток такого патологічного процесу пов´язують з вагітністю та пологами [48]. Необхідно брати до уваги, що туберкульозний процес в 87,7 % випадків зачіпає, переважно, людей працездатного та репродуктивного віку. При чому доля чоловіків робочих професій достовірно вище, ніж у жінок (23,2 % та 5,5 % відповідно). Майже у половини працюючих відмічені несприятливі виробничі фактори. У 64,2 % хворих несприятливі умови праці поєднуються з житлово-матеріальною невлаштованістю [50]. Вказівка на контакт із хворим на туберкульоз в

анамнезі мали 55,6 % захворілих, при чому доля сімейного контакту становила 41,5 %, побутового 6,8 %, професійного − 6,3 % [50].

Проведений порівняльний аналіз виникнення ВДТБ у жителів міста та села. За останні роки у осіб, які проживають у сільській місцевості, спостерігається зростання кількості хворих із ВДТБ, ніж у жителів міста в 1,4 рази та становить за 20-річний період спостережень 62,9 − 66,5 % [48, 150].

Аналіз соціальної структури вперше виявлених хворих на туберкульоз в Україні 2014 р. демонструє, що серед пацієнтів, які вперше захворіли на туберкульоз, близько 70 % становлять представники соціально незахищених верств населення. Непрацюючі особи працездатного віку складали 58,3 %, пенсіонери – 12,5 %, робітники – 11 %, вперше виявлені хворі, які зареєстровані в закладах охорони здоров'я інших міністерств – 2,9 %, службовці – 2,6 %, студенти та учні навчальних закладів – відповідно, 1,3 % та 1,6 %, медичні працівники – 1,4 %, особи без постійного місця проживання – 2,4 %, робітники аграрного сектора – 0,9 %, приватні підприємці – 0,6 %, особи, які повернулись із місць позбавлення волі –1 %, інші – 3,5 % [135].

Констатовані дані, щодо розвитку іншої патології у хворих на фоні інфільтративного туберкульозу легень, які нерідко ускладнювали протікання основної недуги. Частіше почали зустрічатись такі супутні захворювання, як цукровий діабет − 25,3 %, вірусні гепатити − 20,8 %, захворювання серцево-судинної системи − 17,5 %, хронічні неспецифічні захворювання органів дихання − 8,4 %, виразка шлунка та 12-ти палої кишки (2,3−5,8 %), психічні захворювання (1,3 − 7,4 %), онкопатологія − 3,3 %, ВІЛ-інфекція − 2,5 %, гормонозалежність − 0,3 %. [28, 50]. Серед ВДТБ 7,5 − 12,1 % склали хворі, які зловживають алкоголем та 1,5 − 7 % – споживачі ін'єкційних наркотиків [135, 176].

Зростання захворюваності на туберкульоз обумовлено збільшенням занедбаних та розповсюджених процесів, поєднання туберкульозу з супутніми захворюваннями,в т. ч. ураженням трахеї та бронхів, зростає питома вага серед вперше діагностованих хворих із невдачею першого та повторного курсу

хіміотерапії [147], що в свою чергу суттєво впливає на загальні демографічні показники [29, 59, 74]. Так, алкоголізм, вірусний та алкогольний гепатити в 15,5 % та 6 % відповідно є причиною невдач у лікуванні [140].

Зниження показників ефективності лікування багато в чому пов'язане з наростанням множинної лікарської стійкості МБТ, яка набула останніми роками глобального значення та зустрічається більше, ніж у 20 % вперше виявлених хворих, у тому числі більше, ніж у 80 % хворих з гостро прогресуючим перебігом деструктивного туберкульозу легень [99]. Частота мультирезистентності у хворих із невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії за даними Черенько С. О. та співав. становить відповідно 88,9 % та 92,5 % [147].

При ВДТБ, що призвели до смерті, частіше реєструвались чоловіки (89,2 %), особи у віці 40 та старше років (67,6 %). Частіше реєструвались поширені та занедбані форми туберкульозу: казеозна пневмонія виявлена у 48,6 %, фіброзно-кавернозний туберкульоз у 27 %, деструктивні процеси спостерігались у 100 % хворих. Основний процес супроводжувався супутньою патологією у 86,5 % [155]. Висока частка осіб, які померли від прогресування туберкульозу (44,8 %), або повторної перерви лікування (13,8 %) [4].

1.2. Методи діагностики туберкульозу легень та приклади оцінки ефективності лікування в сучасних умовах

Одним із важливих етапів боротьби з туберкульозом легень є своєчасна діагностика процесу [202].

Принципово важливими методами діагностики туберкульозу залишаються мікроскопічне дослідження мокротиння і бактеріологічний метод. Перевагами прямої бактеріоскопії є простота, доступність та швидкість виконання. Відомо, однак, що метод мікроскопії не володіє високою чутливістю (не більше 50 %) та виявляє переважно хворих із масивним бактеріовиділенням [57]. Серед хворих, що мають помірно поширений процес з розпадом легеневої тканини, бактеріовиділення, яке визначається методом

мікроскопії мокротиння, зустрічається у 68 %, а при наявності поширеного деструктивного процесу − у 92 % [121]. При малих формах туберкульозу легень даного методу діагностики не достатньо.

Бактеріологічний метод діагностики є одним із ефективніших методів при встановленні діагнозу. Він має достатньо високу чутливість, дозволяє ідентифікувати збудника та визначити його чутливість до ПТП. Культуральна діагностика дозволяє додатково до застосованого методу мікроскопії виявити бактеріовиділення у 17,3 % хворих на туберкульоз. Проте, при посіві на живильні середовища результати аналізу отримують через тривалий час, так як більшість мікобактерій ростуть повільно. Головним недоліком методу Bactec, який дозволяє протягом 10 − 25 днів виявити чутливість МБТ до основних ПТП є висока собівартість [57, 121].

Останні роки, мікробіологічні методи діагностики вийшли на принципово новий рівень, використовуючи швидкі молекулярно-генетичні методи дослідження харкотиння. Це дозволило в якійсь мірі вирішити питання тривалості очікування результатів культуральної діагностики. Висока ефективність методу GeneXepert MTB / RIF складає не менше 97,5 %. Даний метод набагато чутливіший, ніж бактеріологічний, але при цьому менш інформативний через часті псевдопозитивні результати – виявлення фрагментів ДНК мікобактерій у практично здорових людей, які лише інфіковані туберкульозом [43, 121, 123]. Нерідко спільним недоліком даних методів є недостатня їх ефективність через порушення процесу збору мокротиння, включаючи взяття зразків мокротиння на тлі проведеної хіміотерапії, лаважної рідини або слини, обмежуючись результатами дослідження саме цього матеріалу [123].

Нерідко в літературі описуються випадки, коли неможливо знайти МБТ жодним із мікробіологічних методів і діагноз вдається підтвердити лише гістологічно [210]. Інформативність гістологічного дослідження обмежується відносною специфічністю туберкульозних грануляцій [43]. Даний метод

діагностики слід використовувати у найбільш складних діагностичних випадках.

Рентгенівські методи дослідження з моменту їх винаходу зайняли ведучі позиції в діагностиці патології органів грудної порожнини, в тому числі і у фтизіопульмонології [136, 211]. По мірі розвитку медичних технологій багато методик рентгенологічної діагностики значно поступились своїм позиціям (рентгеноскопія, бронхографія, зонографія); повсюдно використовуються в цей час рентгенографія та томографія [208]. Але при цьому відкрились якісно нові можливості зображення, що забезпечують набагато вищий ступінь деталізації картини структурних змін в органах.

Цифрові технології одержання зображення значно розширили можливості рентгендіагностики. Використання цифрових комп´ютерних технологій в сучасній радіології є загальноприйнятим положенням в різних країнах світу і все ширше використовується в нашій країні [67]. Метод комп´ютерної томографії заснований на вимірі і складній комп´ютерній обробці, різниці поглинання рентгенівського променя різними за щільністю тканинами людського організму. На його формування не впливають число, обсяг, форма і взаємне розташування тканин, через які проходять рентгенівські промені, що дає можливість чітко відрізнити м´які тканини від тих, що їх оточують [182]. Ця особливість суттєво збільшує обсяг інформації, що отримується в кожному скані у порівнянні з рентгенограмою або повздовжньою томограмою [144]. На думку одного із засновників даного методу − Годфри Хаунсфілда, КТ в 100 раз ефективніше звичайного рентгенівського апарату, так як обробляє всю отримувану інформацію на відміну від останнього, який обробляє всього 1 %. Комп'ютерний томограф більш чутливий, і для нього потрібно менше енергії на один знімок, ніж для звичайної рентгенівської установки, хоча загальна доза виявляється приблизно однаковою через те, що для томографа необхідно багато знімків [50, 66].

З появою сучасних комп´ютерних томографів з високою роздільною здатністю, які дозволяють отримати ізотропне зображення при скануванні із

товщиною зрізу 0,4 мм, рентгенологічні методи діагностики вийшли на принципово новий рівень, пов´язаний з можливістю отримувати реальний морфофункціональний стан досліджуваних тканин та органів [152]. Суттєві удосконалення в цій області дозволяють приблизити сучасну КТ по своїй інформативності до інформативності патогістологічного дослідження, через що і відпала необхідність в проведенні багатьох інвазивних методів дослідження (ангіографія, бронхографія та ін.)

Причиною недостатньо широкого використання цього методу дослідження може бути недостатня поінформованість лікарів про реальні діагностичні можливості сучасних КТ, які відрізняються від діагностичних можливостей КТ попередніх поколінь [144, 188]. Своєчасна клініко–променева діагностика туберкульозу сприяє не лише ранньому встановленню діагнозу але й корекції консервативної терапії, а також вибору методів оперативного втручання [65, 110].

Висока роздільна здатність КТ за рахунок поперекового зрізу, відсутність ефекту сумації дозволяє вивчити просторове розміщення гілок бронхіального дерева, зміщення їх та зміни просвіту[72, 109]. Що і дозволило автору [109] у своїх роботі діагностувати ателектаз частини легені, який розвинувся за рахунок рубцевого стенозу та був підтверджений ендоскопічно.

Однією із багатьох переваг КТ високої роздільної здатності перед іншими рентгенологічними методами діагностики є також її висока чутливість. При виявлені захворювань органів дихання, за даними деяких авторів, вона складає від 75 до 94 %, при цьому рентген-морфологічні прояви запальних процесів в легенях можна виявити на більш ранніх стадіях захворювання. Крім того, можливо значно скоротити і час дослідження, знизити дозу опромінення хворого та виявити дрібновузлові утворення та фокуси, які не завжди визначаються при звичайній КТ [60, 67]. По даним російських вчених, застосування КТ в хірургії туберкульозу легень на різних етапах лікування в 50 % спостережень була єдиним методом контролю проведеного лікування,

оскільки інші методи не могли достовірно оцінити динаміку змін органів грудної порожнини [127]

Сучасна КТ дає можливість деталізувати виявлені зміни: стан контурів, визначити щільність вогнищ, оцінити динаміку процесу, незважаючи на те, що динаміка розмірів деяких вогнищ складає менше одного міліметру. Отже, висока точність вимірів є принципово важливим моментом особливо при проведенні диференційної діагностики вогнищевих запальних процесів з метастатичними враженнями легень [10, 55, 65, 72].

Із літератури відомі факти, коли під незначним затемненням легеневих полів на звичайних рентгенограмах, маскувався гострий міліарний туберкульоз легень, який на КТ виглядав мілкими вогнищами по ходу судин діаметром 1-2 мм, місцями формуючи групи та не зливаючись між собою, без тенденції до розпаду [10, 109]. Без проведення КТ такі дані можуть пройти без належної своєчасної уваги лікарів, а зміни діагностуватись вже при прогресуванні процесу та приєднанні клінічних скарг, що значно ускладнює перебіг та прогноз захворювання.

Роботи вітчизняних та закордонних авторів вказують на високу достовірність та відповідність отриманих даних КТ з патоморфологічними даними [61, 63, 100, 127, 136]. За даними Тлеубаєвої Ж. О. остаточні клінічні дані були змінені у 36 % хворих після виконання КТ із уточненням гістологічного процесу. На підставі КТ визначались показання для оперативного лікування хворих в передбачуваному обсязі з обліком результатів КТ. Дані КТ, що носили посиндромний характер, відображали патоморфологічні зміни в легенях, плеврі і, повністю підтверджені гістологічними дослідженнями операційного матеріалу. При цьому визначений їх повний збіг по основній патології з уточненням природи захворювань [61, 100].

Методом вибору у дослідженнях індійських вчених при різних формах абдомінального туберкульозу, що грунтувався на мікробіологічних та патогістологічних даних на фоні проведення специфічної хіміотерапії була

спіральна КТ, яка продемонструвала широкий спектр результатів та більшу кількість виявлень патології порівняно з УЗД у тих самих хворих. А саме, функції та внутрішня характеристика лімфатичних вузлів при туберкульозі кишківника була більш точною майже у 2 рази [211].

Шендерук Т. В. із співавторами встановила [152], що рентгентомографічне дослідження дозволяє правильно встановити природу дисемінації в легенях лише у 50 − 70 % хворих, в той час коли точність КТ високої роздільної здатності становить 95 %. Проведене дослідження довело, що у пацієнтів з гострими або підгострими гематогенними дисемінованими туберкульозними процесами в легенях переважали мілко−вогнищеві зміни, лімфогенна дисемінація відрізнялась переважно інтерстиційними змінами з великою кількістю дрібних вогнищ.

Климов С. В. із співавторами досліджував хворих із негативним результатом харкотиння на КСП або ж у яких зміни в легенях виявлені традиційними рентгенологічними методами мали негативну чи незначну динаміку після неспецифічної терапії та акцентував у своїй роботі на здатність КТ встановлювати наявність чи відсутність інфільтративних змін за тінню рідини чи плевральних шварт. Чутливість КТ при діагностиці захворювань легень туберкульозної етіології за їх дослідженням становила 95,5 % [109].

З метою виявлення ефективності застосування КТ для своєчасного виявлення та запобігання гіпердіагностики туберкульозу легень, Линник М. І. із співавт., [67] проаналізували низку проведених КТ хворих, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. При чому 20 % амбулаторних хворих мали мінімальні зміни в легенях за даними звичайних рентгенограм та клінічні прояви захворювання грудної порожнини, що все ж таки дозволило в середньому у 60 % випадків виключити туберкульозний характер процесу. У стаціонарних хворих, які були направлені на дообстеження із різними клінічними формами туберкульозу легень підтвердився діагноз лише у 72 % хворих, а у 28 % вдалося виключити специфічні туберкульозні зміни.

Садиков А. С. із співавторами [112] додатково виявили зміни, які не можна було виявити традиційними методами: збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 63,4 % хворих, ділянки деструкції легень – у 12,7 %, вогнищеві зміни – у 13,8 %. У 23,1 % хворих діагноз туберкульозу на основі комплексного обстеження було виключено. За допомогою КТ можливо не тільки уточнити характер легеневої патології, а також скоротити строки комплексного обстеження в середньому на 10 − 15 днів.

Отже, поєднання специфічних КТ – ознак з чутливістю 95,0 ± 4,5 % специфічністю 89,0 ± 6,7 % дозволяють не тільки виявити специфічні зміни в легенях [65, 109], які в 25 − 30 % невидимі на звичайних рентгенограмах [63, 152], але й більш детально виявити характер і розповсюдженість патологічного процесу, підтвердити активність туберкульозного процесу в легенях та запропонувати її проведення всім хворим з підтвердженим чи тільки підозрюваним туберкульозом легень [55, 109, 152].

Даний метод діагностики з моменту його заснування значно вдосконалився та в умовах сьогодення є найактуальнішим. Поява мультиспіральної КТ дала нові можливості в діагностиці легеневих захворювань та значно підвищила значимість та достовірність денситометричних показників [10, 67, 72, 152].

Додатковим об´єктивним методом оцінки даних КТ є визначення щільності паренхіми легень – денситометрія, яка дозволяє більш точно визначити всі можливі етапи перебігу захворювання, такі як регресія, стабілізація або ж прогресування для правильного вибору тактики на різних етапах лікування хворих [23].

Щільність води по шкалі Хаунсфілда становить «0», повітря – 1000 HU, легені – 600 HU, а кістки + 1000 HU. Отже, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситометрії прагне до – 1000 HU [23, 61].

Однією із багатьох представлених програм на ринку всього світу із функцією визначення щільності паренхіми легень, а також різних структур і новоутворень, які представлені на зрізі, що аналізуються, є робоча станція

K-Pacs [23]. Дана робоча станція дозволяє виведення двох зображень на один екран, що робить її предметом вибору при оцінці динаміки процесів в ході лікування.

Сучасні програми, дозволяють проводити денситометричну оцінку щільності легеневої тканини у пацієнтів з КТ-картиною емфіземи, точно оцінюють в процентному відношенні кількість зміненої легеневої тканини, що наглядно демонструє масштаб враження. Денситометричні параметри важливо оцінювати у структурі вузликового утворення, яке може включати жирову тканину або кальцій, мати ознаки порожнин розпаду або повітряних просвітів бронхів [72].

У вітчизняній літературі зустрічаються дані динаміки результатів денситометричних показників у хворих на саркоїдоз в процесі глюкокортикостероїдної терапії, що наглядно підтверджує зміну щільності легеневої паренхіми в таких стадіях розвитку саркоїдозу органів дихання, коли патологічні зміни в легенях наявні, але ж не визначаються при рентгенографії, або ж випадково діагностуються при проведенні біопсії легені. Так, Гуменюк Г. Л. відмітила зменшення прикореневої лімфоаденопатії та вузликової дисемінації в легенях після тримісячної терапії преднізолоном, що і відображали дані денситометрії до (-751) HU та після лікування – (-814) HU [23]. Даний метод комп´ютерної томографічної денситометрії легень був успішно апробований при різних захворюваннях у пульмонології [23, 63, 72, 152], але майже не зустрічається в роботах пов´язаних з туберкульозом легень, що потребує детальної роботи в даному напрямку.

Помилки в аналізі результату ефективності терапії, як в сторону перебільшення, так і в сторону недооцінки позитивної дії препарату, безумовно чинять негативний вплив на перебіг захворювання. Тому, важливим є вміння лікаря не тільки розцінити, а і правильно інтерпретувати такі данні, що послужить показанням для грамотної подальшої корекції хіміотерапії.

Необхідно підкреслити, що роздруківка результатів КТ на плівку неприпустима у зв´язку з тим, що губиться практично вся одержувана

інформація про стан досліджуваного органу й втрачається зміст його проведення. Як вже неодноразово визначалось в літературних джерелах [67, 136], на сьогодні у світовій практиці зберігання інформації КТ є запис на цифровий носій (CD-диск).

1.3. Частота та характер ендобронхіальних змін при туберкульозі легень

Однією із основних причин неефективного лікування хворих на туберкульоз є специфічне ураження трахеї і бронхів [80].

Виділяють декілька гіпотез щодо виникнення туберкульозу бронхів. З основної ділянки враження легеневої тканини туберкульозний ендобронхіт бронхогенним шляхом розвивався в 62 % випадків і аденогенно з бронхопульмональних лімфатичних вузлів у 38 % хворих [87].

Але в літературі зустрічаються дані зворотнього характеру. Цікавим історичним фактом є дослідження П. Галі. Ще у 1955 р. разом із співробітниками він встановив, що казеозний панбронхіт дрібного хрящового бронха стає частою причиною формування туберкулеми легень [31].

Із літератури відомо чимало досліджень, що стосуються різних клініко-морфологічних варіантів туберкульозу бронхів, які були не ускладненням туберкульозу легенів або внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, а провідною і нерідко єдиною локалізацією туберкульозу органів дихання [31, 80]. У 15,8 % випадків туберкульоз бронхів було визнано основним проявом туберкульозу органів дихання [31].

Зважаючи на те, що туберкульоз бронхів, як і легень, нерідко протікає безсимптомно, особливо на початковій стадії свого розвитку [146, 172, 173, 174, 209], локальні його прояви, як правило, своєчасно не діагностуються [134]. Ступінь діагностування туберкульозу бронхів у хворих зі скаргами на кашель в 5 разів вище, ніж у хворих без кашлю. Але ж відсутність кашлю не виключає наявність туберкульозу бронхів та потребує проведення бронхологічного обстеження [117, 173]. Слід враховувати, що локальні

запальні зміни бронхів виявлені при ендоскопічних дослідженнях та мають картину обмеженого бронхіту, можуть бути одним із проявів туберкульозу бронхів [117, 146].

Нерідко в літературі описуються випадки, коли неможливо знайти МБТ жодним із мікробіологічних методів і діагноз вдається підтвердити лише гістологічно [210]. Незважаючи на те, що при діагностованому туберкульозі бронха МБТ виявляються у 90 − 93 % хворих [134], найнадійнішим методом для підтвердження діагнозу є бронхіальна біопсія, яка дає від 30 % до 84 % позитивних результатів [190]. Неспецифічні респіраторні симптоми на фоні нормальної рентгенограми легень у 10 – 20 % затримують діагностику [190].

Одним із таких випадків є приклад ізольованого ендобронхіального туберкульозу без або ж із скудним бактеріовиділенням, але при наявності клінічної симптоматики. Так, найбільш поширеними симптомами у таких хворих були: кашель − 100 %, мокрота – 75 %, втрата ваги − 62,5 %, кровохаркання − 7,5 %, біль у грудях – 25 % і диспное − 12,5 % [210].

Встановлено, що стійкість бронхіальної стінки до інфекції знижується в міру зменшення калібру бронха [34].

Специфічні зміни в дрібних бронхах, гістологічно підтверджені, виявляються у 100 % випадків, в проксимальних – у 80 − 60 %. Так, якщо при бронхоскопічному дослідженні хворих вогнищевий туберкульоз бронхів виявлено у 7,7 % випадків, то дрібні бронхи були вражені туберкульозним процесом в 90,1 % випадків [31, 87]. Такі дані пояснюють той факт, що туберкульозне ураження бронхів у 22,5 % випадків визначалося у віддалених ділянках легень [34].

Згідно даних Серова О. А. [116], локальні запальні зміни бронхів, відповідні зоні ураження в легені були виявлені у 23,7 %. Діагностований при ендоскопічних дослідженнях туберкульоз бронхів, визначався переважно при деструктивних формах туберкульозу з масивним бактеріовиделенням, у 58,5 % випадків супроводжувався морфологічними ознаками туберкульозного запалення. Зміни, розцінені при бронхоскопії, як неспецифічний обмежений

бронхіт, в великому відсотку випадків (45,5 %) супроводжувалися специфічними змінами, що виявляються при морфологічному дослідженні резекційного матеріалу.

При розподілі патології слизової оболонки бронхів за типами специфічного процесу, виявлено, що неспецифічний ендобронхіт зустрічається з однаковою частотою у хворих на ВДТБ незалежно від чутливості до ПТП. Проте, при збереженій чутливості до ПТП, у хворих із занедбаним хронічним туберкульозом легень, за спостереженням Разнатовської О. М. із співавторами, частіше відмічався дифузний гнійний ендобонхіт. Інфільтративна форма туберкульозу бронхів все ж таки частіше розвивалася при наявності стійкості до основних препаратів специфічної хіміотерапії [102].

Ускладнені форми туберкульозу бронхів, за даними Жингель, И. П. [31] майже в 3/4 випадків протікали з ураженням субсегментарних і сегментарних бронхів. У 46,9 % випадків туберкульоз субсегментарних бронхів діагностувався у фазі загострення захворювання, що протікав з ексудативної запальною реакцією і вираженою перибронхіальною інфільтрацією легеневої тканини. Багато рідше, у 28,1 % випадків, туберкульозний процес в стінці субсегментарних бронхів характеризувався переважно продуктивною запальною реакцією, і захворювання внаслідок цього протікало з мізерною клінічною симптоматикою. Процес частіше був односторонній [107], в межах двох-трьох сегментів легені і лише в 12,5 % випадків характеризувався двостороннім ураженням. Морфологічно він характеризувався запальної інфільтрацією всіх шарів стінки бронхів з затримкою в їх просвіті гнійного вмісту. У 26,3 % випадків туберкульоз бронхів протікав з ураженням стінки головного, проміжного або часткового бронха і, як правило, виявлявся в ускладненій фазі його перебігу [31, 134].

На відміну від туберкульозу легень туберкульоз бронхів має певну візуальну симптоматику і може протікати в формі ендобронхіту, інфільтрації слизової оболонки, виразкового процесу, рубцевих змін, вузликових висипань [31, 154, 192]

За результатами бронхоскопічного дослідження S. Ozkaya та співавт. [174] туберкульозну інфекцією трахеобронхіального дерева розподіляли на сім підтипів, які зустрічалися з різною частотою, при чому набряково-гіперемований був найбільш поширеним і зустрічався у 34,7 %, пухлинний складав 21,7 %, гранульований і казеозний по 17,3 %, фібростенотичний і неспецифічний бронхіт у 4,3 % та рідше всього виразковий. Гістологічно діагноз був підтверджений у всіх пацієнтів. Показники мікробіологічної діагностики мали різні результати. При негативних мазках мокротиння всіх пацієнтів у 26 % МБТ мікроскопічно визначались у бронхіальному лаважі та коливались від 12,5 % до 75 % при різних типах. Культура промивних вод бронхів була позитивною у 39,1 % з різним діапазоном даних кожного типу, які варіювали від 25 % до 75 %. При чому гранулематозний тип процесу займав лідуючу позицію по кількості МБТ в промивних водах бронхів, як мікроскопічно, так і культурально. Таким чином, аналіз отриманих даних дозволив авторам зробити висновок про необхідність проведення фібробронхоскопії всім хворим із підозрою на інфекцію трахеобронхіального дерева [174].

Туберкульозний процес у бронхах має значний вплив на перебіг захворювання в цілому, що обумовлено його здатністю порушувати бронхіальну прохідність за рахунок набряку слизової оболонки, інтенсифікації ексудативних змін [210]. Розвиток генералізованої обструкції дихальних шляхів серед хворих на туберкульоз легень у 2 − 4,7 рази більша, ніж серед всього населення [216]. Але і частота проявів бронхіальної обструкції знаходиться в прямій залежності від активності туберкульозу, його тривалості, протікання та від виразності остаточних змін. Так, у хворих туберкульозом без симптомів інтоксикації обструкція спостерігається у 46,5 %, а при наявності інтоксикації перевищує майже у 2 рази і зустрічається у 76,1 % випадків. При чому у бактеріовиділювачів туберкульоз бронхів зустрічався в 2 рази частіше ніж у хворих без бактеріовиділення [87].

Деякі автори виділяють три форми наявності бронхіальної обструкції в поєднанні з туберкульозом легень: паратуберкульозна форма (наявність хронічної обструкції до захворювання на туберкульоз); метатуберкульозна форма – виникає при тривалій течії туберкульозного процесу; посттуберкульозна бронхіальна обструкція, яка формується після вилікування активного туберкульозу на фоні залишкових змін в легенях [114, 120].

Бронхообструктивний синдром при ВДТБ спостерігається, за даними різних авторів, у 57,0 – 64,2 % випадків, а при тривалості захворювання понад 4 роки − у 80,7 % випадків. Крім цього при вогнищевому туберкульозі бронхіальна обструкція зустрічається у 53,3 % випадків, інфільтративному − 57,5 %, дисемінованому − 77,1 % і фіброзно-кавернозному − 88,2 % [17, 114, 120, 149].

Перебіг туберкульозу легень при наявності бронхіальної обструкції має свої особливості. У таких пацієнтів у 3,4 рази частіше процес має хвилеподібний характер з більш вираженою симптоматикою, частіше виникають порожнини розпаду та бактеріовиділення, в 1,6 рази зростають небажані ПР від препаратів, що пролонгує тривалість антимікобактеріальної хіміотерапії на 1,5 – 2 міс., а частота розвитку дихальної недостатності зростає від 25,7 % при обмеженому до 75,2 % випадків при поширеному туберкульозі легень [17, 36, 37].

Наслідком таких специфічних змін є грубі рубцеві стенози, дистальніше яких відбувається загибель легеневої паренхіми, що веде до розвитку пневмосклерозу різного ступеня аж до цирозу і необхідності оперативного втручання в майбутньому [107, 216].

Наявність туберкульозу бронхів та викликані ним стенози і бронхообструкції сприяють регіональному погіршенню газообміну, розвитку гіпоксемії і гіперкапнії, а прогресування вентиляційних порушень відбувається настільки швидко, що обумовлює розвиток легеневої недостатності та хронічного легеневого серця та призводить до зростання інвалідизації хворих та погіршення якості їх життя вже на ранніх етапах захворювання [166].

За останній час стався патоморфоз не тільки туберкульозу легенів, але і супутньої або ускладнюючої його специфічної і, особливо, неспецифічної бронхіальної патології [21], що пов´язано в багатьох випадках із розвитком безсистемного і неконтрольованого лікування та, як наслідок, розвитку медикаментозної стійкості до основних ПТП [21, 52].

В літературних джерелах зустрічаються роботи з вивчення патології бронхіального дерева і у хворих на хіміорезистентний туберкульоз [21, 86, 111]. Генералізоване специфічне і неспецифічне ураження всіх гілок бронхіального дерева з порушенням їх дренажної функції найбільш виражено в групах з полірезистентністю і множинною лікарською стійкістю. Наявність великої кількості вогнищ-відсівів з переважанням казеозно-некротичного компонента і відсутністю лімфоїдної інфільтрації в таких групах свідчить про виражений імунодефіцит, що супроводжується суттєвими порушеннями механізмів захисту локального характеру. Дані порушення, в свою чергу, призводять до швидкої генералізації процесу з незворотними змінами, що ускладнюють проведення ефективного лікування [34].

Розвиток супутньої патології слизової оболонки трахеобронхіального дерева знижує ефективність лікування туберкульозу легень, що потребує своєчасної її діагностики та лікування [86, 111].

В пошуках підвищення ефективності лікування у хворих на туберкульоз легень, викликаним лікарсько-стійкими мікобактеріями і ускладненим специфічною і неспецифічною бронхіальною патологією Габараев А. С. [21] у своїй науковій роботі комплексно із антибактеріальною терапією застосовував місцеве введення іммунокоректора лейкінферона у разовій дозі − 10.000 МЕ. Лейкінферон вводився на ранніх етапах лікування через день у вигляді ультразвукових інгаляцій протягом 1-1,5 міс. При наявності протипоказань для інгаляційного введення лейкінферона його призначали у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій в тих же дозах. Результати дослідження показали, що бактеріовиділення в середньому скоротилося на 0,7 ± 0,4 міс., закриття

порожнин розпаду на 1,4 ± 0,9 міс. і перебування в стаціонарі на 2,1 ± 0,7 міс. А середнє скорочення термінів лікування зменшилось на 0,5 ± 0,2 міс.

Роль оральних стероїдів в запобіганні бронхіального стенозу суперечлива в різних дослідженнях. Одні автори сприяють їх використанню [191, 209], в той час як інші не показують ніяких переваг.

Норейко С. Б. порівнював застосування 3-х схем патогенетичної терапії (бронхолітики, бронходілятатори подвійної дії із кортикостероїдами та у третій групі до препаратів названих груп додавався муколітик) у поєднанні із стандартною хіміотерапією, що сприяло скороченню термінів лікування, зникненню симптомів інтоксикації, загоєнню каверн, розсмоктування вогнищ бронхогенной дисемінації і припинення бактеріовиділення хворих на 2 – 3 міс. раніше, ніж це досягалося без патогенетичної терапії [87].

За даними М. Н. Гришина із співавт. специфічна антимікобактеріальна хіміотерапія в комплексі із іпратропіум броміду дозволила також скоротити терміни облітерації порожнин деструкції в легенях та терміни стаціонарного лікування [90].

Таким чином, хворим на деструктивний туберкульоз легень із супутньою патологією трахеобронхіального дерева необхідна рання і своєчасна діагностика уражень слизової оболонки бронхів з розробкою оптимальних схем лікування [102].

Для своєчасного розпізнання туберкульозу бронхів в осіб з тривалим рецидивуючим кашлем необхідно шукати клінічні ознаки локального бронхообструктивного синдрому [134].

При дисемінованому туберкульозі легень відбувається зміщення прохідності бронхіального дерева, при якому спостерігається обструкція бронхів переважно у вечірні часи та вночі при найбільшій прохідності всіх відділів бронхіального дерева в ранкові і денні години. Саме з цієї причини Каракулова О. А. запропонувала спосіб терапії при якому здійснюється введення бронхолітиків сальбутамолу або фенотеролу по 2 дози в 11, 17 і 23 год та вже через 1 міс. відмічала зменшення клінічної симптоматики та

покращення спірометричних показників. Подібні зміни відбувались і при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень [42].

H. C. Kim [173] аналізуючи результати лікування осіб старечого віку, у більшості яких були клінічні симптоми поразки трахеобронхіального дерева у вигляді кашлю та гістологічно підтверджений хронічний гранулематозний процес зазначає, що після антибактеріальної терапії повне розсмоктування відмічалось лише у 9,1 % хворих, поліпшення у 45,5 % і ніяких змін не відбулось у 18,2 % пацієнтів.

При діагностуванні такої патології, окрім традиційного лікування, до комплексу антимікобактеріальної хіміотерапії повинні бути в обов'язковому порядку внесені методи лікування, спрямовані на місцеве оздоровлення ураженої слизової оболонки бронхів. Коли місцеве лікування не проводиться, або розпочинається із значним запізненням, на слизовій оболонці бронхів розвиваються незворотні рубцеві зміни, що призводять до ателектазу легеневої тканини і виступають вирішальними чинниками неефективного лікування даної категорії пацієнтів [174].

Тому досить актуальним залишається пошук методів лікування туберкульозу органів дихання, які були б доступні у кожному протитуберкульозному закладі, відрізнялися високою ефективністю і відсутністю серйозних побічних реакцій.

1.4. Принципи та методи лікування вперше діагностованого туберкульозу легень

Ефективність лікування хворих на ВДТБ залежить від багатьох причин: раннього виявлення захворювання, своєчасно розпочатого лікування, характеру та розповсюдженості процесу [122].

Лікування хворих туберкульозом проводиться за існуючим стандартом, затвердженим наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [82]:

− хіміотерапія поділяється на два етапи − інтенсивний та підтримуючий.

Інтенсивний етап повинен тривати до припинення бактеріовиділення. Зазвичай він триває не довше 2 міс., за даний період хворий повинен прийняти 60 доз ПТП. При пропуску деякої кількості доз, лікування в ІФ продовжується доти, доки хворий не отримає усі 60 доз. Подовження інтенсивної фази можливе в крайньому випадку до 3 − 4 міс., тобто до прийому 90 − 120 доз препаратів. Вона залежить від розповсюдженості туберкульозного враження легень, кількості порожнин розпаду або ж їх розмірів, масивності бактеріовиділення;

Підтримуючий етап хіміотерапії повинен розпочинатись, як правило, в амбулаторних умовах та триває 4 міс.

− тривалість основного курсу лікування повинна складати не менше 6 міс.

Темпи підвищення ефективності лікування серед нових випадків ВДТБ і рецидивів в Україні найнижчі в Європейському регіоні (після Росії). На даному етапі лікування хворих на ВДТБ в нашій країні не дозволяє досягти критеріїв ВООЗ щодо вилікування 85 % хворих та характеризується низькою ефективністю до 60 % [11, 135].

Пріоритетним питанням фтизіатрії залишається етіотропне лікування [76, 126, 137], оскільки підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ попереджує розвиток занедбаних форм, які є найбільш загрозливими в епідеміологічному контексті [79, 185, 206].

Закордонний та вітчизняний досвід з впровадження контрольованої терапії DOTS показав, що стандартизація лікування та процедури контролю його ефективності виправдовують себе далеко не в усіх випадках [138, 167, 170]. Залишається певна частка хворих у яких дана методика лікування не призводить до суттєвого покращення у стані здоров'я. Несучи узагальнюючу спрямованість лікування, методика не враховує наявність супутніх захворювань, розвиток побічних реакцій терапії, що потребують корекції лікування [4, 126, 180, 193].

Для лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз повсюдно використовується стандартний режим хіміотерапії, базисом якого являються ПТП, які чинять бактеріостатичну, а часом і бактерицидну дію на мікобактерію туберкульозу.

Згідно з офіційними статистичними даними ефективність лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз в Україні зазначеним стандартним режимом хіміотерапії протягом останніх років залишається практично на одному рівні і не має тенденції до збільшення [139, 199].

Успіх терапії, що застосовується, з великою частотою залежить від можливості проведення повноцінного курсу хіміотерапії, а саме, призначення необхідної кількості препаратів, в адекватних дозах на необхідний термін лікування [11, 160, 175, 180, 181, 187, 214]. Значно впливають на ефективність стандартного режиму лікування вихідна розповсюдженість інфільтративно-деструктивних змін в легенях та тяжкість протікання захворювання. Особливі труднощі виникають при лікуванні деструктивних форм туберкульозу легень з товстими нерівномірними стінками. Їх лікування характеризується більш низькою ефективністю, більшою тривалістю та коштовністю [49, 167, 175, 215]. Зокрема, встановлено, що порожнини деструкції невеликого та середнього розміру, а також безліч мілких деструкцій заживають в перші 2 міс. лікування. Великі деструкції заживають у більш пізні терміни – за 3 − 3,2 міс. За узагальненими даними вітчизняних і іноземних авторів, після 6 − 12 міс. частота закриття порожнин розпаду варіює в межах від 61 до 96,9 % [24, 77, 158].

У сучасній епідеміологічної ситуації з туберкульозу, яка характеризується обмеженням арсеналу ПТП для лікування ВДТБ, необхідний пошук нових бактерицидних препаратів [53, 196, 212, 219]. Проте, протягом останніх десятиліть не було створено принципово нових ПТП [177, 185].

Найбільш перспективними у хіміотерапії туберкульозу вважаються препарати фторхінолонового ряду [171, 182, 194], МІК яких коливається від 0,2 до 0,5 мг/л і які мають бактерицидну дію [122]. Фторхінолони активніші

серед багатьох ПТП II ряду, та деяких препаратів I ряду (етамбутолу та піразинаміду). За антимікобактеріальною активністю вони посіли 3 місце після ізоніазиду та рифампіцину[122]. На даний час фторхінолони зайняли важливе місце серед препаратів резервного ряду, як у лікуванні хворих на полірезистентний, так і мультирезистентний туберкульоз [105, 165, 171], до яких рідко виявляється первинна резистентність (від 10,6 до 17,8 %) [122, 207].

Фторхінолони інгібують хромосомну і плазмидную ДНК-гіразу, ферменту, що викликає деспіралізації ДНК мікробної клітини і веде до загибелі бактерії. Ефект поширюється як на поза-, так і внутрішньо-клітинно локалізовані форми збудника [7]. Рядом авторів [12, 85, 122, 171] встановлено, що найбільш активним у відношенні МБТ є моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, менш активні – офлоксацин та ципрофлоксацин, з найменшою активністю – ломефлоксацин та пефлоксацин.

Як і інші фторхінолони останнього покоління гатифлоксацин проявляє бактерицидну активність, здатністю проникати й накопичуватись в патологічно змінених тканинах легень, альвеолярних макрофагах і фагоцитах [34, 200]. Визначено, що гатифлоксацин дозволяє досягти додатковий ефект по припиненню бактеріовиділення у 50 % хворих з мультирезистентністю, які неефективно лікувались режимами хіміотерапії із застосуванням офлоксацину і ципрофлоксацину та підвищити ефективність лікування на 13,4 %. При прийомі гатифлоксацину рецидиви захворювання у віддаленому періоді зустрічались у 12 % пацієнтів [122, 165]. Проте до сьогодні не існує спільної думки дослідників щодо застосування гатифлоксацину у складі антимікобактеріальної терапії хворих на ВДТБ, а також термінів застосування препарату.

Застосування 4-х пероральних препаратів в ІФ хіміотерапії нерідко має обмеження через незадовільну переносимість та низьку прихильність до лікування з боку хворих через необхідність приймати велику кількість таблеток [19, 125, 129, 142, 164]. Така кількість таблеток викликає ПР, особливо у хворих із захворюваннями ШКТ, що сприяє перервам у лікуванні,

зниженню ефективності лікування та поширення медикаментозної резистентності МБТ до ПТП [27, 29, 77, 175, 185].

Певною мірою відсутність достатнього терапевтичного ефекту пов'язана з розвитком ПР на терапію, що застосовують [19, 159, 193, 196]. Ефективність лікування хворих на туберкульоз з ПР на ПТП в 2,5 − 4,2 рази нижче, ніж у хворих з хорошою їх переносимістю та відмічається у 32,5 % пацієнтів. На появу ПР при антибактеріальній терапії туберкульозу впливають вид препарату, доза та форма [180, 187]. Серед препаратів першого ряду найбільш часто ПР викликають рифампіцин (19,7 % випадків) і ізоніазид (15,1 %) [94]. Відмічається зв´язок між частотою розвитку ПР з кількістю ПТП, які входять в схему лікування. Так, при використанні в схемі лікування 3 ПТП, частота розвитку ПР склала 22 %, при використанні − 4 ПТП, ПР зустрічалися вже у 33,5 %, в разі застосування 5 ПТП частота проявів ПР зросла до 42,1 %. Зниження ефективності хіміотерапії в ІФ лікування у хворих з наявністю ПР на ПТП призвело до збільшення тривалості загального стаціонарного етапу лікування на 32 % [19].

Основними недоліками стандартної терапії є те, що не враховується ряд факторів, що знижують як дозу введених препаратів, так і їх біодоступність [93, 168].

В ході клінічних та експериментальних досліджень було встановлено, що лікувальна дія ПТП знаходиться у прямій залежності від рівня концентрації препаратів в крові, а відтак і у вогнищі специфічного запалення [91, 168, 169, 203, 204]. У роботі Черенько С.О. та співавт. [5] встановлено, що помірно ефективні ПТП, при сумісному прийомі (2 – 5 ПТП одночасно) мають синергійну бактеріостатичну дію, яка довше зберігається, і тривалість дії пропорційно збільшується у разі збільшення кількості ПТП у режимі хіміотерапії (2 ПТП або більше 2 ПТП).

З метою досягнення максимальних концентрацій хіміопрепаратів у вогнищах вражень застосовують різні способи їх доставки. Лімфатична система одна із перших реагує на запальний процес любої локалізації [41, 99].

Враховуючи цей факт, багато дослідників, починаючи ще з 1962 року широко рекомендували застосування різних схем ендолімфатичної терапії [41, 49, 96, 148], більшість із яких передбачає введення 10 % ізоніазиду [99, 125].

Так, ташкентські вчені розробили комплексне лікування деструктивного туберкульозу легень та довели, що в результаті поєднання лімфотропного введення ізоніазиду, з патогенетичною терапією вдається в 1,5 рази збільшити частоту припинення виділення МБТ, на 19 % – частоту закриття порожнин розпаду, при одночасному поліпшенні в 2,4 рази переносимості ліків [125]. Челнокова, О. Г. [148] за допомогою регіонального лімфотропного введення препаратів досягла клініко-рентгенологічної інволюції і припинення бактеріовиділення у 79 % хворих. Але, незважаючи на розкриті переваги даного методу лікування перед традиційними шляхами введення лікарських засобів, даний метод належить до інвазивних і в багатьох випадках ускладнюється лімфостазом, що обмежує його використання.

З метою покращення якості лікування та досягнення кращої ефективності хіміотерапії, використовується також і внутрішньокавернозне введення туберкулостатиків [118]. Подібний, дещо вдосконалений, метод використовували у своїй практиці азербайджанські дослідники, які вводили ПТП черезбронхіально безпосередньо в каверну [2, 3]. Але, дані методи також належать до інвазивних і можуть ускладнюватись ятрогенним пневмотораксом.

Гаврильев С. С. разом із співавторами [40] шляхом біофізичного впливу використовував спосіб межреберного внутрішньом'язового введення з безпосереднім ультразвуковим або лазерним впливом на місце ін'єкції по рентгенологічній проекції зони запалення. Ці методи отримали назви «метод глибокого фонофорезу» і « метод глибокого фотофорезу». Дані методики позитивно відзначались на показниках ефективності лікування саме у хворих деструктивним туберкульозом легень з вираженим пневмофіброзом і супутньою патологією органів травлення.

Корецкая Н. М. з метою інтенсифікації лікування вводила хіміопрепарати внутрішньовенно, внутрішньом'язово та лімфотропно, що дозволяло препаратам проникати безпосередньо в фокуси ураження без негативного системного впливу та ефективно впливало на результати лікування [49].

При наявності запальних змін трахеобронхіального дерева відповідно до прийнятих схем антимікобактеріальної хіміотерапії застосовувалися ендоскопічні методи введення ПТП [3, 117]. Такий спосіб введення також має свої переваги, як спосіб місцевого лікування з безпосередньою доставкою ліків у зону запалення чи виразковий процес, але показання до його застосування обмежуються у хворих з тяжкою супутньою патологією.

При в/в способі введення в крові утворюються високі рівні концентрації препарату, що посилює його проникнення в тканини і може бути ефективним при тяжких формах туберкульозу [104, 106, 128, 130, 131]. Переваги інфузійного введення полягають в тому, що біодоступність препаратів становить 100 %; можна створювати необхідну концентрацію туберкулостатичних препаратів в організмі в залежності від швидкості інфузії лікарських засобів; доза препарату, що вводиться є строго контрольованою та не залежить від стану ШКТ, тобто абсорбції [130, 133].

Значна кількість науковців, як вітчизняних, так і закордонних, у своїх дослідженнях вказують на переваги внутрішньовенного введення антибіотиків перед пероральним їх застосуванням, особливо у хворих із патологією гепато-біліарної системи [128, 130, 131], демонструючи високу ефективність парентерального лікування навіть при інтермітуючому режимі хіміотерапії. [106].

Так, російські вчені при лікуванні ВДТБ застосовували парентеральне введення ізоніазиду, рифампіцину, левофлоксацину або канаміцину (амікацину), що дозволило їм через 3 міс. досягнути припинення бактеріовиділення в 92,5 % випадків і закриття каверн у легенях в 80 %, що істотно вище, ніж при пероральному застосуванні роздільних або

комбінованих ПТП, відповідно: 60 % та 47,5 %. При цьому, клінічне вилікування через 12 міс. лікування становило 97,5 % без підвищення медикаментозних ускладнень від терапії [95].

У своїй роботі Овчинникова Ю. Э. [89] застосовувала ступінчатий підхід до лікування, який передбачає етапність призначення хіміопрепарата. Так, автор «ступінчастим методом», вводила ізоніазид у дозі 10–15 мг/кг, починаючи з в/в крапельного введення, з подальшим поступовим переходом на внутрішньом'язовий та пероральний прийом. Ця методика позитивно себе зарекомендувала при лікуванні дітей хворих на туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

За даними Бялика Й. Б. та співав. [105] встановлено, що в/в введення ПАСК підвищує ефективність лікування, рідше викликає диспепсичні явища. Окрім того автором рекомендовано в/в введення препарату під час ІФ лікування з подальшим переходом на пероральний прийом.

На сьогодні значно збільшилась кількість ПТП в ін’єкційних формах, що дозволяє одночасно призначати 3 препарати для лікування хворих на ВДТБ – етамбутол, рифампіцин, ізоніазид [131]. Для перорального введення приєднується лише піразинамід.

Даний метод має не аби яке значення саме у хворих фтизіатричного профілю, дисциплінує їх та підтримує прихильність до лікування, що вкрай важливо в теперішніх умовах та в цілому відображається на загально-епідемічній ситуації в країні та всьому світі.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про існування багатьох проблем щодо лікування хворих на ВДТБ та необхідність удосконалення існуючих методів хіміотерапії. Цьому дослідженню присвячена запланована дисертаційна робота.

РОЗДІЛ 2
ОБ´ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні парентерального введення протитуберкульозних препаратів

В рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали безпосередні результати лікування 168 хворих на ВДТБ, з метою вивчення ефективності ІФ хіміотерапії із застосуванням парентерального введення ПТП. Всі хворі впродовж 2010 – 2015 рр. лікувались у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз ДУ «Національному Інституті фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ).

При включенні пацієнтів у дослідження було детально вивчено анамнез захворювання.

Критеріями включення у дослідження були:

– чоловіки і жінки у віці від 18 до 70 років;
– наявність ВДТБ;
– інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні;
– здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі лікування.

Критеріями виключення об´єктів вивчення в дослідження були:

− раніше ліковані випадки туберкульозу
− відмова пацієнтів від проведення додаткових методів обстеження;
− відмова пацієнта від участі у наукових клінічних дослідженнях;
− вік до 18 років;
− підвищена чутливість до препаратів.

Між собою хворі вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) за віком, статтю, типом туберкульозного процесу, клінічною формою туберкульозу та рентгенологічними характеристиками процесу.

ХворІБули розподілені на дві основні (ОГ) та контрольну групи (КГ), що відрізнялись лише методом введення ПТП.

Порівнювали 3 режими застосування препаратів:

а) І ОГ (65 хворих) – в/в застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду + пероральне застосування піразинаміду;

б) ІІ ОГ (38 хворих) – в/в застосування ізоніазиду та етамбутолу гідрохлориду + пероральне застосування рифампіцину і піразинаміду.

в) КГ (65 хворих) – пероральне застосування ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду;

До призначення терапії пацієнти проходили загально-клінічні дослідження, після чого відбувався їх розподіл по групах спостереження і призначення відповідно наукового завдання.

Вік хворих становив від 18 до 69 років, причому серед обстежених пацієнтів переважали особи у віці від 20 до 55 років : 92,3 % в І ОГ, 89,5 % в ІІ ОГ та 96,9 % в КГ, тобто найбільш працездатного віку.

Розподіл хворих за статтю в групах наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика хворих за статтю

Групи хворих	Стать			
	Чоловіча		Жіноча	
	абс.	%	абс.	%
І ОГ (n=65)	34	52,3	31	47,7
ІІ ОГ (n=38)	22	57,9	16	42,1
КГ (n=65)	36	55,4	29	44,6

Як свідчать дані табл. 2.1 хворі в усіх групах порівняння не відрізнялись за статтю. В усіх групах значно переважали чоловіки. Міжгрупові значення вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Характеристика хворих за формою туберкульозу наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика хворих за формою туберкульозу, (M ± m) %

Клінічна форма	Групи хворих					
	I ОГ		II ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Дисемінована	19	29,3 ± 5,6	12	31,6 ± 7,5	16	24,6 ± 5,3
Інфільтративна	45	69,2 ± 5,7	26	68,4 ± 7,5	47	72,3 ± 5,6
Інші	1	1,5 ± 1,5	–	–	2	3,1 ± 2,1
Разом	65	100	38	100	65	100

У переважної кількості хворих 69,2 % I ОГ, 68,4 % II ОГ та у 72,3 % хворих КГ був виявлений інфільтративний туберкульоз легень. Дисемінований туберкульоз легень у хворих I ОГ групи був діагностований у 29,3 %, у 31,6 % – II ОГ, та у 24,6 % пацієнтів з числа КГ, $p > 0,05$. Інші форми туберкульозу мали місце у 1,5 % хворих I ОГ та 3,1 % пацієнтів КГ.

Поширеність патологічного процесу наведені в табл. 2.3

Таблиця 2.3

Поширеність патологічного процесу у хворих на ВДТБ, (M ± m) %

Поширеність процесу	Групи хворих					
	I ОГ		II ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Обмежений	13	20,0 ± 5,0	7	18,4 ± 6,3	16	24,6 ± 5,3
Поширений	52	80,0 ± 5,0	31	81,6 ± 6,3	49	75,4 ± 5,3
Разом	65	100	38	100	65	100

При даному когортуванні до поширеного процесу відносили туберкульоз, при якому визначались рентгенологічні ознаки активного процесу більше 2-х сегментів однієї легені, або ж ураження легень носило двобічний характер.

Таким чином, поширений туберкульозний процес спостерігався у 52 хворих (80,0 ± 5,0) % I ОГ, у 31 пацієнта (81,6 ± 6,3) % II ОГ, та у 49 хворих (75,4 ± 5,3) % з числа КГ, обмежений − у 13 пацієнтів (20,0 ± 5,0) %, у 7 пацієнтів (18,4 ± 6,3) % та у 16 хворих (24,6 ± 5,3) %, відповідних груп, ($p > 0,05$).

Основні групи характеризувались дещо важчим перебігом специфічного процесу, проте за цією ознакою не спостерігалось набуття показниками достовірних значень.

Порожнини деструкції були визначені у 45 хворих (69,2 ± 5,7) % – I ОГ, у 24 пацієнтів (63,2 ± 7,8) % – II ОГ, та у 47 хворих (72,3 ± 5,6) % – КГ.

Виходячи з наведених даних, можна стверджувати, що за такими ознаками як форма туберкульозу, його поширеністю та наявністю порожнин деструкцій хворі ОГ та КГ суттєвим чином не відрізнялись.

Характеристика проявів специфічного процесу у хворих ОГ та КГ давала можливість порівняти групи за вказаними критеріями не тільки на початковому етапі лікування, але і протягом проведення хіміотерапії.

НадалІБули досліджені клінічні прояви виявленого процесу у хворих досліджуваних груп, дані досліджень представлені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристика клінічних проявів виявленого процесу у хворих досліджуваних груп, (M ± m) %

Клінічні прояви	Групи хворих					
	I ОГ		II ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Туберкульозна інтоксикація	56	86,2 ± 4,3	31	81,6 ± 6,3	53	81,5 ± 4,8
Катаральні явища в легенях	13	20,0 ± 5,0	7	18,4 ± 6,3	11	16,9 ± 4,7

При оцінці інтоксикації враховувались такі показники, як слабкість, пітливість, температуру тіла, втрату апетиту; та ступінь їх прояву − відсутність даних ознак, помірно виражені та різко виражені вказані вище симптоми.

Таким чином явища інтоксикації відзначались у 56 хворих (86,2 ± 4,3) % – І ОГ, у 31 пацієнта (81,6 ± 6,3) % – ІІ ОГ, та у 53 хворих (81,5 ± 4,8) % – КГ.

При аускультації легень катаральні явища визначались у 13 хворих (20,0 ± 5,0) % – І ОГ, у 7 хворих (18,4 ± 6,3) % – ІІ ОГ, та у 11 хворих (16,9 ± 4,7) % – КГ. При обмеженому туберкульозному процесі вони були локальні, а при розповсюдженому процесі вислуховувались над зоною проекції ураження легені (всією легенею або з обох сторін).

В процесі дослідження мокроти було встановлено, що за допомогою мікроскопії КСП було виявлено у 40 хворих (61,5 ± 6,0) % – І ОГ, у 24 пацієнтів (63,2 ± 7,8) % – ІІ ОГ, та у 38 хворих (58,5 ± 6,1) % – КГ. Методом посіву бактеріовиділення було визначене у 69,2 %, 71,1 % та 70,8 % пацієнтів, відповідно в усіх групах, дані представлені у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Характеристика хворих за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування, (M ± m) %

Метод дослідження	Групи дослідження					
	І ОГ		ІІ ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Методом мазка	40	61,5 ± 6,0	24	63,2 ± 7,8	38	58,5 ± 6,1
Методом засіву	45	69,2 ± 5,7	27	71,1 ± 7,4	46	70,8 ± 5,6

Виходячи з цих даних, за кількістю бактеріовиділювачів досліджувані групи достовірно не відрізнялись, як при мікроскопічному дослідженні, так і при дослідженні методом посіву.

Отже, клінічна характеристика хворих свідчить про те, що міжгрупових відмінностей за віком, статтю, клінічними формами туберкульозу легень, їх

поширеністю, наявністю порожнин деструкцій, а також за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування не виявлено, $p > 0,05$.

2.2. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні гатифлоксацину

У дослідження щодо вивчення ефективності застосування гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії було включено 73 хворих на ВДТБ, серед яких 22 лікувалися у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМНУ, 20 пацієнтів – у клініці фтизіатрії Головного військово-медичного клінічного центра Міністерства оборони України «Головний військовий клінічний госпіталь», 12 хворих – у II терапевтичному відділені Тернопільського спеціалізованого територіального медичного об'єднання «Фтизіатрія», 19 пацієнтів – у III терапевтичному відділенні Харківського обласного протитуберкульозного диспансеру № 1. Пацієнти були розділені на дві групи: ОГ (I група) та КГ (II група). З метою визначення найбільш ефективного режиму хіміотерапії пацієнти ОГ були розподілені дві підгрупи: пацієнти ІА (20 осіб) групи в ІФ хіміотерапії отримували гатифлоксацин замість ізоніазиду, пацієнти ІБ (21 особа) групи отримували гатифлоксацин замість етамбутолу. Хворі КГ (32 чоловіки) отримували стандартну специфічну хіміотерапію згідно чинних Наказів МОЗ України [88, 89].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

– наявність ВДТБ;

– наявність бактеріовиділення у мокротинні;

– наявність порожнини розпаду у легенях;

– відсутність резистентності МБТ до ПТП I ряду;

–вік від 18 років;

– пацієнти, які підписали згоду пацієнта на участь у наукових клінічних дослідженнях.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження були:

– клінічні форми туберкульозу інших органів, які не віднесені до системи дихання;

– вік до 18 років;

– гіперчутливість до гатифлоксацину;

– пацієнти з подовженим інтервалом QT, гіпокаліємією, а також необхідністю отримувати антиаритмічні препарати класу IA, (хінідин, прокаїнамід) або класу III (аміодарон, соталол);

– хворі з вираженим атеросклероз, епілепсією та інші факторами схильності до судом;

– відмова пацієнтів від проведення додаткових методів обстеження передбачених науковим клінічним дослідженням;

Характеристика хворих за віком і статтю наведена у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих за віком та статтю, (M ± m) %

Показник	Групи хворих					
	IA (n=20)		IБ (n=21)		II (n=32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Стать хворих:						
чоловіча	12	60,2 ± 11,0	12	57,1 ± 10,8	22	68,8 ± 8,2
жіноча	8	40,0 ± 11,0	9	42,9 ± 10,8	10	31,2 ± 8,4
Вік хворих (роки):						
21–30	5	25,2 ± 9,7	7	33,3 ± 10,3	10	31,3 ± 8,2
31–40	7	35,0 ± 10,7	6	28,6 ± 9,9	9	28,1 ± 7,9
41–50	4	20,0 ± 8,9	4	19,0 ± 8,6	5	15,6 ± 6,4
51–60	2	10,0 ± 6,7	3	14,3 ± 7,6	5	15,6 ± 6,4
61–70	2	10,0 ± 6,7	1	4,8± 4,6	3	9,4 ± 5,2

В усіх групах переважали пацієнти чоловічої статті – 12 (60,2 %), 12 (57,1 %) та 28 (68,8 %) пацієнтів відповідно в усіх групах (p > 0,05), що характерно для захворюваності на туберкульоз легень в нашій країні.

В усіх групах пацієнти були ідентичні за віком, однаково переважали особи до 40 років, найбільш працездатного віку: 12 (60,2 %) пацієнтів у ІА групі, 13 (61,9 %) – у ІБ та 19 (59,4 %) пацієнтів у ІІ групі, p > 0,05.

У табл. 2.7 наведений розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу легень.

Таблиця 2.7

Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу легень, (M ± m) %

Клінічна форма	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Дисемінована	5	25,0 ± 9,7	6	28,6 ± 9,9	8	25,0 ± 7,7
Інфільтративна	15	75,0 ± 9,7	15	71,4 ± 9,9	24	75,0 ± 7,7
Разом	20	100	21	100	32	100

Серед клінічних форм туберкульозу легень інфільтративний туберкульоз зустрічався найчастіше – у 15 (75 %), 15 (71,4 %), 24 (75 %) хворих відповідно в усіх групах, p > 0,05. Дисемінована форма туберкульозу легень діагностована в кожного четвертого пацієнта: 5 (25 %) у ІА групі, 6 (28,6 %) – у ІБ та 8 (25 %) – у ІІ групі, p > 0,05.

Хворі на вогнищеву, міліарну форму туберкульозу легень та на позалегеневий туберкульоз у дослідження не включалися, оскільки, обов’язковим критерієм включення було наявність порожнини розпаду в легенях.

За поширений ми вважали процес, який був двобічним, або виходив за межі двох сегментів однієї легені. Серед хворих, які були під спостереженням відповідні зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини виявляли у 33

(45,2 %) пацієнтів, у іншої частини специфічний процес у легенях був обмежений – у 40 (54,8 %) осіб (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Розподіл хворих за поширеністю патологічного процесу у легенях, (M ± m) %

Поширеність процесу	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Частина долі легені	10	50,0 ± 11,2	9	42,9 ± 10,8	14	43,8 ± 8,8
Доля легені	4	20,0 ± 8,9	5	23,8 ± 9,3	7	21,9 ± 7,3
Уся легеня	1	5,0 ± 4,9	1	4,8 ± 4,6	3	9,4 ± 5,2
Двобічне ураження	5	25,0 ± 9,7	6	28,6 ± 9,9	8	25,0 ± 7,7
Разом	20	100	21	100	32	100

У переважної частини пацієнтів туберкульозом була уражена частина долі легені: 10 (50 %) у ІА групі, 9 (42,9 %) – у ІБ та 14 (43,8 %) пацієнтів у ІІ групі, $p > 0,05$. У кожного четвертого хворого на рентгенограмах легень діагностували двобічне ураження – у 5 (25 %), 6 (28,6 %), 10 (25 %) хворих відповідно в усіх групах, $p > 0,05$.

До початку лікування деструктивні зміни у легенях відмічались у всіх пацієнтів. Розподіл хворих досліджуваних груп за кількістю та розмірами каверн наведений у табл. 2.9. Поширений специфічний процес у легенях із наявністю двох каверн більше 4 см спостерігали у невеликої кількості пацієнтів кожної групи: ІА – у 4 (20 %), ІБ – у 4 (19 %), ІІ – у 15 (46,9 %) випадках, $p > 0,05$. У третини пацієнтів всіх груп у легенях діагностували одну каверну до 4-х см – у 8 (40 %), 9 (42,9 %), 15 (46,9 %) хворих відповідно в усіх групах, $p > 0,05$. У другої третини пацієнтів було декілька порожнин розпаду у легенях, але їх розмір не перевищував 4 см: 6 (30 %) пацієнтів у ІА групі, 5 (23,8 %) – у ІБ та 8 (25 %) пацієнтів у ІІ групі, $p > 0,05$.

Таблиця 2.9

Розподіл хворих за кількістю та розмірами порожнин деструкцій у легенях перед початком лікування, (M ± m) %

Кількість та розміри каверн у легенях	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Одна – до 4 см	8	40,0 ± 10,1	9	42,9 ± 10,8	15	46,9 ± 8,8
Одна – понад 4 см	4	20,0 ± 8,9	4	19,0 ± 8,6	6	18,8 ± 6,9
2 та більше – до 4 см	6	30,0 ± 10,2	5	23,8 ± 9,3	8	25,0 ± 7,7
2 та більше – понад 4 см	2	10,0 ± 6,8	3	14,3 ± 7,6	3	9,4 ± 5,2
Всього	20	100	21	100	32	100

У більшості пацієнтів, як свідчить табл. 2.10, бактеріовиділення виявляли методом посіву та мазка у кожній із груп: ІА група – у 19 (95 %), ІБ – у 20 (95,2 %) та ІІ група – у 29 (90,6 %) випадках (p > 0,05). У частини пацієнтів МБТ виявили тільки культуральним методом – 6 (30 %), 5 (23,8 %) та 9 (28,1 %) хворих відповідно в усіх групах, p > 0,05.

Таблиця 2.10

Розподіл хворих за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування, (M ± m) %

Бактеріовиділення перед початком лікування	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Не визначалося	1	5,0 ± 4,9	1	4,8 ± 4,7	3	9,4 ± 5,2
Методом посіву	6	30,0 ± 10,2	5	23,8 ± 9,3	9	28,1 ± 7,9
Методами посіву/мазка	19	95,0 ± 4,9	20	95,2 ± 4,6	29	90,6 ± 5,2
Разом	20	100	21	100	32	100

При виявлені резистентності (полі- та мультирезистентності) за даними ТМЧ, пацієнти із даного дослідження виключалися. Міжгрупових відмінностей за клінічними формами туберкульозу легень, їх поширеністю, а також за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування не виявлено, $p > 0,05$.

2.3. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні інгаляційного введення препаратів

У дослідженні взяли участь 48 пацієнтів на ВДТБ із туберкульозним ураженням трахеї та бронхів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМНУ. Всі хворі були розподілені на дві групи – ОГ (21 пацієнт) та КГ (27 пацієнтів).

Пацієнти ОГ отримували щоденно ПТП ізоніазид + рифампіцин + піразинамід та етамбутол у середніх добових дозах перорально, додатково ізоніазид 0,15 г і рифаміцин натрієву сіль 0,15 г інгаляційно через небулайзер, бронхолітик сальметерол 50 мкг + флютиказону пропіонат 250 мкг по 1 вдиху двічі на добу щоденно протягом 2-х міс. ІФ хіміотерапії.

Хворі КГ одержували стандартну антимікобактеріальну хіміотерапію (ізоніазид + рифампіцин + піразинамід та етамбутол у середніх добових дозах перорально) згідно ІФ для 1 категорії.

У всіх пацієнтів специфічний процес у легенях характеризувався наявністю порожнин розпаду і супроводжувався бактеріовиділенням. Пацієнти із МРТБ з дослідження виключалися.

Серед хворих ОГ переважали чоловіки – 13 (61,9 %) осіб, середній вік – (36,0 ± 2,7) роки, у 15 (71,4 %) із них діагностований інфільтративний, у 6 (28,6 %) – дисемінований туберкульоз легень, у 16 (76,2 %) – інфільтративний та у 5 (23,8 %) – інфільтративно-виразковий туберкульоз трахеї та бронхів.

Серед пацієнтів КГ також переважали чоловіки – 16 (59,3 %) осіб, середній вік – (39,7 ± 3,1) роки, у 18 (66,7 %) із них діагностований інфільтративний, у 9 (33,3 %) – дисемінований туберкульоз легень, у 20 (74,1 %) – інфільтративний та у 7 (25,9 %) – інфільтративно-виразковий туберкульоз трахеї та бронхів.

При первинному обстеженні хворих було встановлено, що за клініко-лабораторними, рентгенологічними та ендоскопічними показниками стан їх був відповідним до клінічної форми туберкульозу легень та ступеню ураження трахеї та бронхів. Порівняльний аналіз проводився у динаміці: при госпіталізації, в процесі лікування – через кожний міс. та після 4-го, 6-го міс. лікування.

2.4. Режими лікування хворих

Антимікобактеріальну хіміотерапію та моніторинг за хворими в процесі лікування проводили відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1091 від 21.12.2012 р. [81] та № 620 від 04.09.2014 р. [82] залежно від того, в який період часу проходив лікування хворий.

Лікування ВДТБ проводили за стандартною схемою, яка передбачає дві фази лікування. В ІФ протягом 2-х міс. застосовували ПТП ізоніазид + рифампіцин + піразинамід та етамбутол у середніх добових дозах перорально, у підтримуючу фазу – ізоніазид + рифампіцин у середніх добових дозах перорально протягом 4-х міс. ІФ тривала не менше 2 міс. За цей період пацієнт приймав не менше 60 добових доз ПТП. У разі пропуску деякої кількості доз, ІФ хіміотерапії продовжували до отримання всіх 60 доз. При негативації мазка мокротиння по завершені ІФ хіміотерапії приступали до підтримуючої фази.

ІФ хіміотерапії до 90 доз продовжували у разі наявності бактеріовиділення за мазком після прийому 60 доз при збереженій чутливості до ПТП І ряду та при поширених (двобічний процес) деструктивних формах

(деструкція більше 3-х см або множинні деструкції – понад 3-х). Більше 90 доз ПТП пацієнтам із збереженою чутливістю МБТ до ПТП, як правило, не призначали. У декількох випадках, при наявності ознак позитивної динаміки процесу (значне зменшення вогнищево-інфільтративних змін у легенях та масивності бактеріовиділення) ІФ хіміотерапії продовжували до 120 доз. При позитивних мазках мокротиння після 90 доз ПТП результат лікування вважали «невдачею». З урахуванням отриманих на цей час результатів ТМЧ з діагностичного матеріалу їх переводили у 2 або 4 категорію.

Переважна більшість пацієнтів отримувала антимікобактеріальну хіміотерапію щоденно, і тільки 2 пацієнтів через день у підтримуючій фазі, що було обумовлено важкою супутньою патологією.

Лікування хворих ОГ здійснювалось наступним чином:

В ІФ хіміотерапії, потягом перших 2-х міс. застосовували рифаміцин натрієву сіль в/в крапельно (протягом 60 хвилин) попередньо розведеного в 100 мл ізотонічного розчину NaCl, (Ріфонат®, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій, Юрія-Фарм, Україна) у дозі 0,45 – 0,6 г на добу та етамбутолу гідрохлорид (Інбутол®, 10 % розчин для інфузій, Юрія-Фарм, Україна) в/в крапельно вводили на 200 мл ізотонічного розчину NaCl у дозі 12 – 16 мл, що відповідає 1,2 – 1,6 г. Перед закінченням інфузії в складі комплексної терапії вводили 5 мл 10 % ізоніазиду в/в повільно струмно. Піразинамід застосовувався перорально після сніданку в добовій дозі 1,5 – 2 мг (30 мг/кг). Введення препаратів реєструвалось у процедурному журналі та індивідуальному листі призначень.

У хворих КГ застосовували стандартний пероральний прийом ПТП І ряду (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід) щоденно 1 раз на добу.

2.5. Характеристика методів дослідження та обстеження хворих

Обстеження хворих в ході проведення клінічної частини дослідження здійснювали з використанням загальноприйнятих методів. Вибір методів обстеження у кожного хворого проводили за показаннями залежно від його загального стану, наявності супутніх захворювань та станів, характеру патології та її ускладнень. В ході дослідження використовували наступні методи обстеження:

- вивчення анамнестичних даних;
- термометрія, антропометричні виміри;
- фізикальне обстеження хворих;
- загальний аналіз крові та сечі;
- біохімічний аналізи крові (в/в забір крові (10 мл) з метою вивчення рівня загального білірубіну і його фракцій, АлАТ, АсАТ, ГГТП, глюкози крові, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, рівня загального білка крові) для контролю за станом хворих та переносимістю хіміотерапії. Біохімічні вимірювання проводились на біохімічному автоматизованому аналізаторі “Vitalab Selectra E”, № 8–7008, 2007 р. Дослідження показників крові проводились в клініко-біохімічній лабораторії НІФП НАМНУ – Свідоцтво про атестацію № ПТ–473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р.
- дослідження мокротиння, промивних вод бронхів на предмет виявлення КСП методом мікроскопії мазка за Цілем-Нільсеном і шляхом посіву на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та на рідке середовище за автоматизованою системою ВАСТЕК з подальшим визначенням медикаментозної чутливості до ПТП за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України від 06.02.2002 р. № 45 "Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції" та за допомогою аналізатора «GeneXpert» GX-XVI;
- променеві методи діагностики (динамічне спостереження за характером рентгенологічних змін проводилось, як за даними оглядових знімків, так і

доповнювалось КТ із додатковим записом на CD-носій. КТ проводили з використанням комп'ютерного томографу "Aquilion TSX–101A" фірми "TOSHIBA", Японія). Для аналізу результатів створенний електронний архів данних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюдженої програми K-Pacs. Програмне опрацювання зображення дозволяє вивести на монітор два ідентичні зрізи обстеження хворого в динаміці лікування та дослідити динаміку денситометричних показників (щільності паренхіми легень). Порівнювались лише виведені на монітор абсолютно ідентичні зрізи для оцінки змін щільності та динаміки розмірів вогнищ.

- для визначення денситометричних показників вогнищ використовувались безкоштовні програми K-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS. Методика визначення денситометричних вимірів за допомогою програми K−Pacs досить проста: після вибору необхідної опції меню на нижній панелі потрібно виділити досліджувану ділянку легень, поряд з нею одразу з´являться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) – середня щільність у виділеній ділянці з діапазоном від мінімальної до максимальної величини та стандартне відхилення, які одразу фіксуються та відображаються на екрані. За допомогою DICOM VIEVER PHILIPS складали таблиці багатьох вимірів зрізів досліджуваних вогнищевих змін з денситометричними показниками та документували.
- БАК визначалась після перорального та парентерального введення ПТП I ряду та фторхінолонів III−IV покоління (левофлоксацину та гатифлоксацину) відносно стандартного лабораторного штаму МБТ (H37Rv) за методикою Рудого В. В. [78].

Протягом доби у пацієнта проводили 3 разовий забір крові. Дослідження БАК вивчали загальноприйнятим методом серійних розведень на рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека. Цей метод дозволяє визначити біологічно активні концентрації препаратів у крові. Через певні проміжки часу після застосування ПТП, а саме: через 1, 3 та 6 год, у хворих із ліктьової вени брали 3 мл крові в пробірку, яка містила 1 мл 5 % розчину

лимоннокислого натрію. В цю пробірку додавали 2 мл поживного середовища, розбавляючи таким чином кров хворого у 2 рази. Надалі кров розводили в 4 – 512 разів поживним середовищем, розлитим по 3 мл в пробірки. Потім різні розведення крові засівали молодою плівкою культури МБТ лабораторного штаму H37Rv та вміщували в термостат на 12 – 13 днів. Контролем служили мазки, занурені в поживне середовище без вмісту крові хворого. Рівень БАК оцінювали за найвищим розведенням крові, в якому ще спостерігалась затримка росту мікобактерій. Низькою вважали БАК у розведеннях 1:2, 1:4, середньою 1:8 – 1:16, високою 1:32 – 1:512. Бактеріологічні дослідження проводились в атестованій лабораторії мікробіології. Свідоцтво про атестацію № ПТ – 475/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р.

- МІК таблетованих та ин'єкційних форм етамбутолу гідрохлориду та фторхінолонів (левофлоксацину та гатифлоксацину) досліджували на рідкому поживному середовищі Проскауера − Бека з додаванням до нього ex tempore 10 ‰ (об'ємних) нормальної кінської сироватки. В якості тест−штаму використовували культуру МБТ (тип Humanus штам H37Rv). Для створення робочих концентрацій в розчині початково проводили приготування серійних розведень препаратів з середовищем (3:3) в діапазоні від 0,015 до 10 мкг/мл. У контрольну пробірку розведення препарату не вносили. На поверхню середовища вносили шматок плівки (тест − штаму МБТ), заздалегідь вирощеної на середовищі, розміром 2х2 см. Засіяні пробірки розміщували в термостаті на 10 діб при температурі + 37 º С. Після чого при наявності росту в контрольній пробірці, що займав всю поверхню середовища, робили облік результатів досліду, бактеріостатичний ефект якого оцінювався на підставі затримки росту плівки МБТ. Дослідження створюваних концентрацій препаратів проводились в фізико-хімічній лабораторії, мікробіологічній лабораторії, фармакологічній лабораторії, відділу оперативного контролю якості департаменту контролю якості товарів ТОВ «ЮРІЯ ФАРМ» – Свідоцтво про атестацію № РЯ 0090/13, видане ДП «Черкаський

науково–виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації» 06.08.2013 р., чинне до 06.08.2018 р.

- дослідження створюваних концентрацій ПТП в сироватці крові було порівняльним клініко-фармакологічним. Кожен пацієнт отримував почергово одноразово досліджуваний препарат (етамбутолу гідрохлорид чи один з фторхінолонів) в різних формах з різницею в декілька днів. Таким чином, у кожного пацієнта визначали створювані концентрації препаратів як пероральної форми, так і для в/в введення, що дозволило порівнювати тотожні не тільки за віко–статевим розподілом та формами активності процесу групи, але й виключити вплив індивідуальних особливостей кожного з досліджуваних пацієнтів.

Кожному пацієнту декілька разів в день, в певні години проводились забори крові. Вихідний забір крові (0) проводився о 8^{00} ранку, натще з ліктьової вени, в кількості 10 – 15 мл у марковані пробірки, після якого пацієнт приймав один з препаратів, що вивчався. Подальші забори крові у кількості 5 мл проводились за тією ж методикою через 10, 30 хвилин, на 1, 2, 3, 4, 5 год після застосування етамбутолу гідрохлориду та через 1, 2, 4, 8, 24 год після застосування вищезазначених фторхінолонів. Зразки сироватки (плазми) крові після центрифугування, заморожували і зберігали при температурі "–"70° С. Досліджуваний розчин і розчин порівняння хроматографували не менше трьох разів.

Вміст досліджуваних препаратів (X) в 1 мл сироватки в мкг вираховували за наступними формулами:

– етамбутолу гідрохлориду:

$$X = (S_1 \times m_0 \times A \times (100 - W) \times 4{,}2 \times 1000)/(S_0 \times 100 \times 1000), \quad (2.1)$$

– фторхінолонів (левофлоксацину та гатифлоксацину):

$$X = (S_1 \times m_0 \times A \times (100 - W) \times 5)/(S_0 \times 100 \times 1000), \quad (2.2)$$

де:

S_1 – середнє значення площ піків досліджуваних препаратів, вирахуване з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків досліджуваних препаратів, вирахуване з хроматограм розчину СЗ досліджуваних препаратів;

m_0 – маса наважки СЗ досліджуваних препаратів, в міліграмах;

А – вміст основної речовини у СЗ досліджуваних препаратів, у процентах;

W – вологість СЗ досліджуваних препаратів, у відсотках.

- функціональні методи (електрокардіографія виконувалась всім хворим, дослідження функції зовнішнього дихання, пункційна біопсія, фібробронхоскопія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – за наявності показань);

Клінічний огляд та всі загально-клінічні дослідження пацієнтів проводили на початку, в ході та наприкінці лікування. Опитування відносно переносимості антимікобактеріальної хіміотерапії – під час кожного прийому препаратів. Загальні аналізи крові й сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз на міс.

Мікроскопічне дослідження харкотиння проводилось кожні 2-а тижні протягом ІФ хіміотерапії, молекулярно-генетичне («GeneXpert») – на початку лікування, до отримання перших доз ПТП, культуральне дослідження харкотиння – 1 раз на 2 міс. протягом всього основного курсу лікування, рентгенологічне обстеження легень – на початку лікування, наприкінці ІФ та в кінці основного курсу лікування. При наявності показань, будь-який із визначених методів обстеження проводили позапланово.

2.6. Оцінка результатів хіміотерапії

Оцінку результатів лікування проводили по завершенню ІФ хіміотерапії на підставі комплексного вивчення клініко-рентгенологічних та мікробіологічних показників за наступними критеріями: частота та термін визначення змін клініко-лабораторних показників туберкульозу (зникнення, стан без змін, погіршення), припинення бактеріовиділення (припинилося, продовжується), розсмоктування запальних змін (розсмоктування, без змін, наростання), регресії порожнин розпаду у легенях (регресія, загоєння, без змін,

збільшення розмірів та кількості), зменшення великих залишкових змін у легенях та рубцевих стенозів бронхів II–III ст., термінами тривалості стаціонарного лікування, частотою та характером побічних реакцій в ІФ хіміотерапії.

Переносимість режимів хіміотерапії із різними способами введення ПТП I ряду та гатифлоксацину оцінювалась на підставі скарг пацієнтів, даних об'єктивного обстеження та відхилень показників загального аналізу крові (кількість лімфоцитів, лейкоцитів, гемоглобіну), біохімічного аналізу крові (підвищення рівня загального білірубіну, АсАТ, АлАТ) та змінах на ЕКГ (подовження інтервалу QT, гіпокаліємія, порушення серцевого ритму).

2.7. Статистична обробка результатів дослідження

Результати клінічного, рентгенологічного та лабораторних досліджень хворих обробляли та обчислювали за параметричними та непараметричними методами статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу «Exel». В ході обробки результатів досліджень для кожного показника обчислювали середнє квадратичне відхилення, середнє арифметичне (M) та середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність різниці між групами, в яких дані розподілялись за законом нормального розподілення Гауса, оцінювали за допомогою t критерію за таблицею Стьюдента. Якщо закон розподілу відрізнявся від нормального за U-критерієм − по парному критерію Уілкоксона-Манна-Уітні. За статистично достовірні приймали такі дані, для яких $p < 0,05$. Зміни для яких $p > 0,05$ оцінювалися як тенденція [56]. Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійного програмного продукту пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

РОЗДІЛ 3
УДОСКОНАЛЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

3.1. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації препаратів фторхінолонового ряду III–IV покоління

В результаті проведеного досліду встановлено, що найменша концентрація в якій відсутній ріст плівки МБТ є однаковою, як для інфузійних, так і для пероральних форм лікарського засобу. Було встановлено, що МІК левофлоксацину становить 0,6 мкг/мл, дані представлені на рис. 3.1.

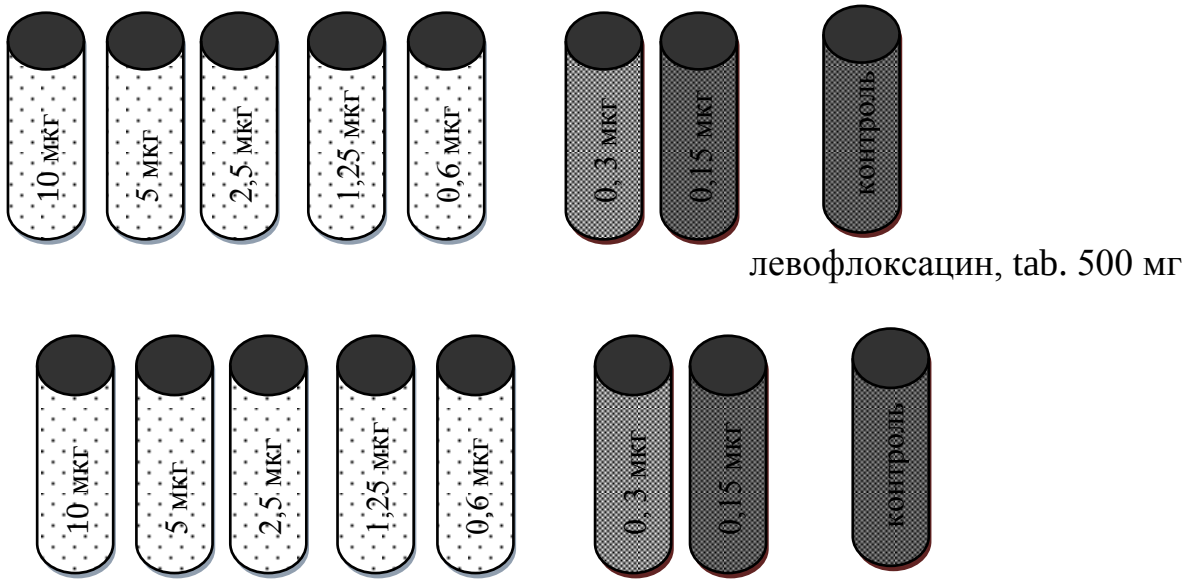
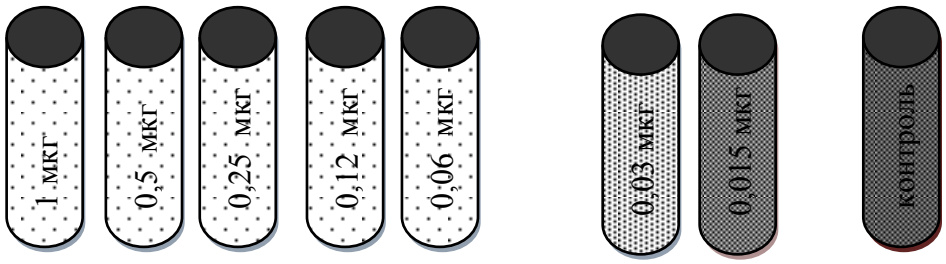


Рис. 3.1. Облік результатів визначення МІК левофлоксацину

При дослідженні різних лікарських форм гатифлоксацину (для інфузійного та перорального застосування) також була визначена його тотожність, що полягала в однаковому рівні МІК, дані представлені на рис. 3.2.



гатифлоксацин, tab. 400 мг

гатифлоксацин, розчин 100 мл / 400 мг

відсутність росту плівки МБТ

збільшення ступеня вираженості росту плівки МБТ, виражена в «+»

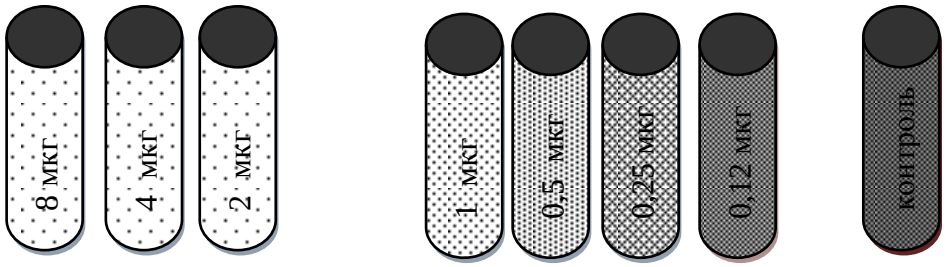
Рис. 3.2. Облік результатів визначення МІК гатифлоксацину

Як видно з наведеного рисунку, МІК гатифлоксацину незалежно від форми введення становить 0,06 мкг/мл.

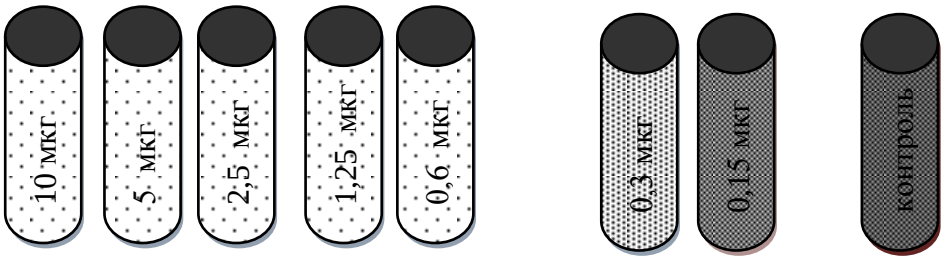
3.2. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації етамбутолу гідрохлориду

В дослідженні порівнювали 10 % розчин для ін'єкцій (1 мл містить 100 мг етамбутолу гідрохлориду, «Інбутол», Юрія-Фарм, Україна) та етамбутолу гідрохлорид, таблетки для перорального прийому, tab. 400 мг, Люпін Лімітед, Індія.

При дослідженні різних лікарських форм етамбутолу гідрохлориду (для інфузійного та перорального застосування) було встановлено, що пригнічення популяції штаму H37Rv вдається досягти при відмінних величинах МІК для інфузійної та пероральної форм лікарського засобу (рис. 3.3).



етамбутолу гідрохлорид, tab. 400 мг



етамбутолу гідрохлорид, 10 % розчин

відсутність росту плівки МБТ

збільшення ступеня виразності росту плівки МБТ, виражена в «+»

Рис. 3.3. Облік результатів визначення МІК етамбутолу гідрохлориду

Як видно з наведеного рисунку, в ході проведеного дослідження було встановлено, що не дивлячись на однакову діючу речовину, заявлену виробником, МІК інфузійній форми майже в тричі менша – 0,6 мкг/мл за пероральну форму лікарського засобу, МІК якої становила 2,0 мкг/мл. Таким чином, виходячи з результату даного досліду, етамбутолу гідрохлорид у інфузійній формі випуску в 3 рази активніший за його пероральну форму.

Отже, в ході дослідження було встановлено, що для препарату III покоління з групи фторхінолонів – левофлоксацину МІК становить 0,6 мкг/мл та є тотожною для інфузійної та пероральної форм даного засобу. Препарат IV покоління – гатифлоксацин має однакові МІК, величина яких також не залежить від форми випуску препарату та становить 0,06 мкг/мл. Етамбутолу гідрохлорид має не тотожні МІК: МІК інфузійної форми (0,6 мкг/мл) майже в тричі менша за пероральну його форму, МІК якої становить 2,0 мкг/мл.

3.3. Визначення бактеріостатичної активності крові препаратів фторхінолонового ряду III − IV покоління

У 12 хворих на ВДТБ молодого та середнього віку (до 55 років) без наявної супутньої патології вивчали бактеріостатичну активність 72 зразків крові через 1, 3 та 6 год з метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препаратів III − IV покоління фторхінолонів. Вибір таких термінів обстеження виходив з даних фармакодинаміки препаратів та особливостей розмноження МБТ, необхідності створення високих пікових концентрацій препаратів у крові, а відтак і відповідних величин БАК для ефективного лікування хворих на туберкульоз.

Всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні під наглядом медичного персоналу. При проведенні дослідження проводили забір зразків крові, їх обробку і збереження. Було забезпечено цілодобове спостереження за функціональним станом систем організму пацієнта для своєчасної діагностики можливих ускладнень (побічних реакцій) і надання, при необхідності, невідкладної допомоги. Контрольований прийом препаратів здійснювався згідно інструкції до їх застосування (до або після їжі). Протягом доби до прийому досліджуваних препаратів і в період проведення досліджень пацієнти не приймали інші лікарські засоби, що мають антибактеріальну дію.

У 12 пацієнтів порівнювали БАК після застосування кожного з 2-х препаратів з групи фторхінолонів: гатифлоксацин та левофлоксацин:

– 1 група − застосування гатифлоксацину;

– 2 група − застосування левофлоксацину.

Результати дослідження створюваних величин БАК щодо штаму H37Rv на тлі застосування препаратів з групи фторхінолонів представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

БАК препаратів групи фторхінолонів відносно штаму H37Rv, визначена на 1 год дослідження, (M ± m) %

Групи хворих	n	Величини БАК					
		низькі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	12	–	–	4	33,3 ± 13,6	8	66,7 ± 13,6 *
2	12	–	–	8	66,7 ± 13,6 *	4	33,3 ± 13,6

Примітка. * – відмінність показника достовірна ($p < 0,05$).

Як свідчать отримані дані, у всіх досліджуваних групах, в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. При застосуванні гатифлоксацину високі показники БАК на 1 год дослідження спостерігались вірогідно частіше – у 8 пацієнтів (66,7 ± 13,6) %, порівняно із 1 групою, де даних значень показник набував у 4 хворих (33,3 ± 13,6) % хворих.

На 3 год проводили повторне визначення рівнів БАК, дані наведені на рис. 3.4.

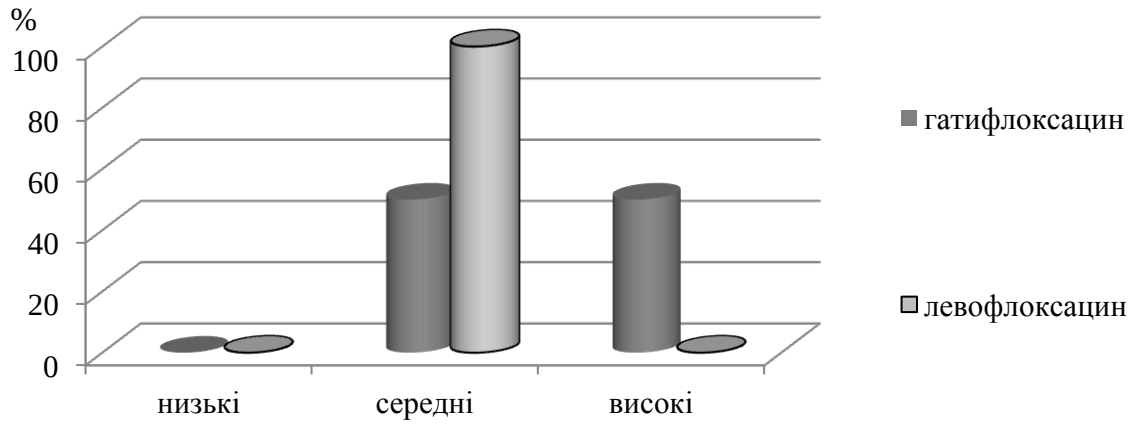


Рис. 3.4. БАК препаратів групи фторхінолонів відносно штаму H37Rv, визначена на 3 год дослідження

Як видно з рисунку, в 1 групі, на тлі застосування гатифлоксацину, високі та середні рівні БАК були визначені у однакової кількості хворих − по 6 осіб ((50,0 ± 14,4) %). При застосуванні левофлоксацину, на 3 год у всіх 12 (100 %) пацієнтів визначались БАК у розведеннях 1:8 – 1:16, що відповідає середнім її рівням.

Визначення величини БАК продовжували і на 6 год. Отримані в ході дослідження дані представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

БАК відносно штаму H37Rv, визначена на 6 год дослідження, (M ± m) %

Групи хворих	n	Величини БАК					
		низькі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	12	2	16,7 ± 10,8	10	83,3 ± 10,8	–	–
2	12	3	25,0 ± 12,5	9	75,0 ± 12,5	–	–

Протягом 6 год спостереження дані обох досліджуваних груп характеризувалися подальшим зменшенням БАК та збільшенням частоти виявлення її на низьких рівнях. Так у малих розведеннях БАК була визначена у 2 хворих 1 групи ((16,7 ± 10,8) %), та у 3 ((25,0 ± 12,5) %) пацієнтів 2-ї групи, проте у більшості пацієнтів показники залишались у межах середніх величин БАК, а саме − у 10 осіб 1 групи ((83,3 ± 10,8) %), та у 9 ((75,0 ± 12,5) %) пацієнтів 2-ї групи. В жодній з досліджуваних груп не було зафіксовано високих рівнів БАК.

Враховуючи літературні дані, щодо розвитку швидкого терапевтичного ефекту при досягненні високих та у меншій мірі середніх рівнів БАК, ми окремо проводили аналіз за сумарним показником БАК у розведеннях 1:8 – 1:512, дані представлено на рис. 3.5.

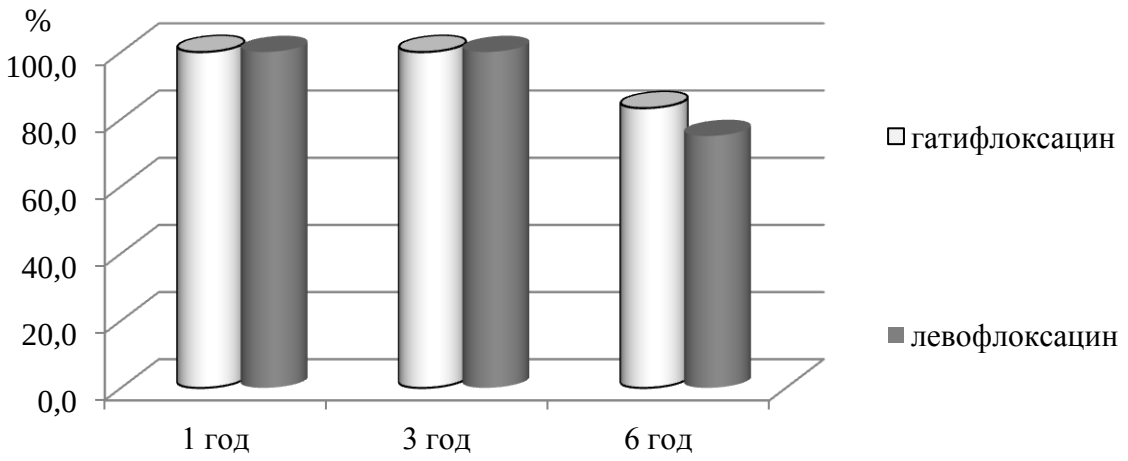


Рис. 3.5. Сумарне значення високих та середніх рівнів БАК препаратів групи фторхінолонів відносно штаму H37Rv, визначених протягом 6 год дослідження

Отже, застосування фторхінолонів III – IV покоління протягом 3 год спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та високими рівнями БАК. Лише на 6 год відмічалося зменшення рівня сумарного показника БАК, який зберігався на рівні середніх та високих розведень у 75 % хворих, що отримували левофлоксацин та 83,3 % хворих, які застосовували гатифлоксацин.

Таким чином, підсумовуючи результати дослідження, не було встановлено достовірної різниці між сумарним показником середніх та високих рівнів БАК при застосуванні фторхінолонів III – IV покоління. При застосуванні гатифлоксацину вірогідно частіше, а ніж при застосуванні левофлоксацину – у 66,7 % та 33,3 % випадків відповідно, вдається досягти високого рівня БАК.

3.4. Визначення бактеріостатичної активності крові при комплексному застосуванні протитуберкульозних препаратів в залежності від способу їх введення

На лабораторному штамі H37Rv нами було проведено дослідження бактеріостатичної активності 90 зразків крові, взятих у 15 хворих на ВДТБ, з

метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препаратів, в залежності від способу їх введення.

В літературі відмічається пряма залежність між ступенем БАК та ефективністю лікування, досягнення високих та у меншій мірі середніх рівнів БАК, призводить до швидкого терапевтичного ефекту, в той час як при низькому рівні БАК частіше спостерігається уповільнена, торпідна динаміка, навіть при збереженій чутливості [5]. Враховуючи викладені дані нами проводились когортування рівнів БАК як: низькі, середні та високі, з окремим підрахунком сумарної кількості середніх та високих рівнів.

Порівнювали 2 режими застосування препаратів:

– внутрішньовенне застосування ізоніазиду, рифаміцин натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду;

– пероральне застосування ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу.

Через 1 год після застосування препаратів в крові пацієнтів визначались переважно високі та середні показники БАК (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

БАК відносно штаму H37Rv при комплексному застосуванні препаратів, визначена на 1 год дослідження, (M ± m) %

Групи хворих	n	Величини БАК					
		низькі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 група	15	–	–	–	–	15	100
2 група	15	–	–	4	26,7 ± 11,4	11	73,3 ± 11,4 *

Примітка. * – відмінність між показниками груп достовірна ($p < 0,05$).

Високих рівнів БАК було досягнуто у 100 % пацієнтів, що отримували ізоніазид, рифаміцин натрієву сіль та етамбутолу гідрохлорид шляхом в/в інфузії. При застосуванні ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу перорально, високих рівнів БАК було досягнуто у 11 хворих ((73,3 ± 11,4) %), у решти

4 пацієнтів були визначені середні рівні БАК ((26,7 ± 11,4) %).

Результати рівнів БАК на 3 год (рис. 3.6) обох груп свідчили про збереження показників у межах високих та середніх рівнів. Так у всіх пацієнтів, що отримували ПТП в/в були визначені лише високі (93,3 ± 6,4) % та середні (6,7 ± 6,4) % рівні БАК, в КГ аналогічний результат був визначений у (66,7 ± 12,2) % і (20,0 ± 10,3) % пацієнтів, відповідно.

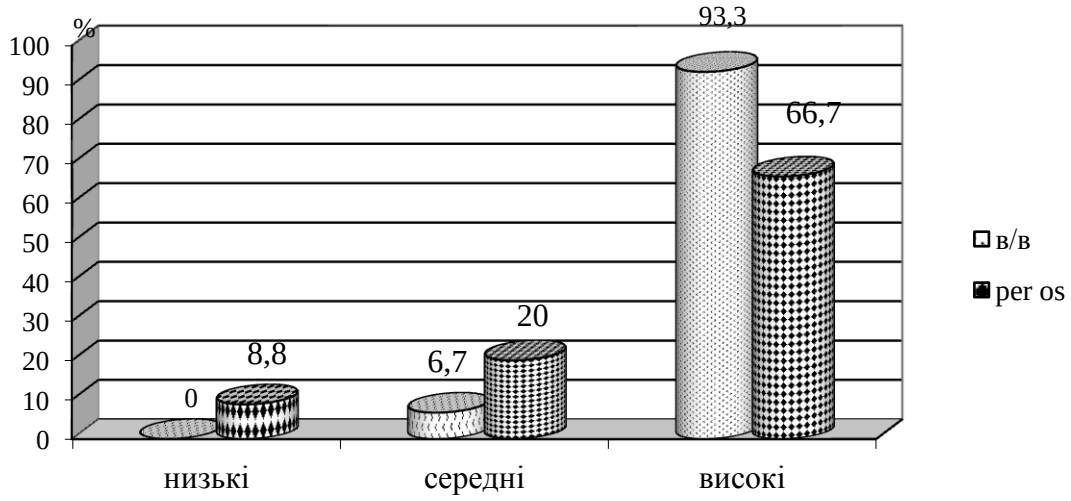


Рис. 3.6. БАК відносно штаму H37Rv, визначена на 3 год дослідження, у %

На 6 год дослідження тільки комплексне застосування ПТП супроводжувалось виключно високими та середніми рівнями БАК, що підтверджують дані інших дослідників [5], щодо більшої ефективності саме поєднаного застосування ПТП. У хворих із комплексним застосуванням ПТП 1-ї та 2-ї груп були визначені високі рівні БАК (табл. 3.4): у 12 пацієнтів ((80,0 ± 10,3) %) при в/в введенні та у 4 хворих ((26,7 ± 11,4) %) при пероральному прийомі препаратів, ($p < 0,05$). Середні рівні визначались у 3 хворих ((20,0 ± 10,3) %) з 1-ї групи та 7 хворих ((46,7 ± 12,9) %) 2-ї групи. У 4 пацієнтів ((26,7 ± 11,4) %) 2 групи визначались низькі рівні БАК крові та у жодній з проб не було визначено низького рівня досліджуваного показника на 6 год. Виходячи з отриманих даних, комплексне в/в застосування ПТП на 6 год дослідження призводить до виключно високих (80 %) та середніх (20 %) рівнів БАК. У хворих із комплексним пероральним застосуванням ПТП високі рівні БАК

відмічені у 26,7 %, а в 46,7 % осіб зафіксовано середній рівень БАК, ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4

БАК відносно штаму H37Rv, визначена на 6 год дослідження, (M ± m) %

Групи хворих	n	Величини БАК					
		низькі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 група	15	–	–	3	20,0 ± 10,3	12	80,0 ± 10,3*
2 група	15	4	26,7 ± 11,4	7	46,7 ± 12,9	4	26,7 ± 11,4

Примітка. * – відмінність між показниками 1 та 2 групи достовірна ($p < 0,05$).

3.5. Визначення створюваних концентрацій етамбутолу гідрохлориду в залежності від способу його введення

Було проведено дослідження створюваних концентрацій етамбутолу гідрохлориду у хворих на ВДТБ з метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препарату, в залежності від способу його введення.

Методика визначення створюваних концентрацій досліджуваних препаратів описана у 2 розділі. Концентрацію досліджуваних препаратів у сироватці крові, визначали згідно протоколу досліджень 8 разів на добу.

Об'єкти дослідження:

– етамбутолу гідрохлорид, 10 % розчин для ин'єкцій (1 мл містить 100 мг етамбутолу гідрохлориду, «Інбутол», Юрія-Фарм, Україна);

– етамбутолу гідрохлорид, таблетки для перорального прийому по 400 мг, Люпін Лімітед, Індія.

У дослідженні обчислювали дані зразків крові, набраних у 20 пацієнтів з ВДТБ у віці 23 – 55 років, які перебували на лікуванні у відділенні діагностики

хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМН за період 2012 – 2013 рр.

Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження, як в ОГ, так і в КГ, які відрізнялись лише за способом введення досліджуваного препарату. Пацієнти, що брали участь у дослідженні, отримували одноразово етамбутолу гідрохлорид (10 % розчин для ин'єкцій), 1600 мг, попередньо розчиненого в 100 мл розчинника. Через декілька днів хворі отримували препарат порівняння: етамбутолу гідрохлорид в таблетках, 400 мг в таблетці, одноразово, перорально, у дозі 1600 мг. Інші препарати в день дослідження не застосовували.

За результатами індивідуальних значень були обчислені середні концентрації етамбутолу гідрохлориду в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення препарату, які представлені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Середні концентрації етамбутолу гідрохлориду в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення, (M ± m)

Час	Концентрація препаратів етамбутолу гідрохлориду, мкг/мл	
	I група в\в введення (n = 10)	II група застосування per os (n = 10)
до	0,00	0,00
через 10 хв	8,4 ± 0,3	0,00
через 30 хв	4,8 ± 0,4	0,00
через 1 год	3,2 ± 0,2*	1,5 ± 0,2
через 2 год	1,9 ± 0,2	2,5 ± 0,3
через 3 год	1,4 ± 0,1	2,8 ± 0,4*
через 4 год	1,0 ± 0,1	3,2 ± 0,4*
через 5 год	0,4 ± 0,1	1,1 ± 0,2 *

Примітка. * – відмінність між показниками I та II групи достовірна ($p < 0,05$).

Було встановлено, що після перорального прийому етамбутолу

гідрохлорид був визначений в кінці 1-ї год у всіх пацієнтів, та його концентрація, в середньому становила (1,5 ± 0,1) мкг/мл, що достовірно нижче, ніж при застосуванні препарату шляхом в/в введення (3,2 ± 0,2) мкг/мл. Протягом 2-ї год спостерігалась протилежна тенденція − зменшення рівня етамбутолу гідрохлориду після його в/в введення. Так на 2-й год в/в застосування етамбутолу гідрохлориду призводило до утворення концентрації препарату в сироватці крові (1,9 ± 0,2) мкг/мл, а при пероральному його застосуванні концентрація становила (2,5 ± 0,3) мкг/мл, ($p > 0,05$).

На 3-й год достовірно вищим виявився показник середнього значення концентрації етамбутолу гідрохлориду при пероральному його застосуванні (2,8 ± 0,4) мкг/мл проти (1,0 ± 0,1) мкг/мл при введенні препарату в/в, ($p < 0,05$). Протягом 5 год після застосування препаратів в обох досліджуваних групах спостерігалося зменшення рівня лікарського засобу в крові, більш вираженою дана тенденція визначалася в I групі, де середнє значення етамбутолу гідрохлориду становило (0,4 ± 0,1) мкг/мл проти (1,1 ± 0,2) мкг/мл, що були визначені у II групі, ($p < 0,05$).

Динаміка змін середнього значення концентрації етамбутолу гідрохлориду у сироватці крові пацієнтів в залежності від часу забору крові представлена на рис.3.7.

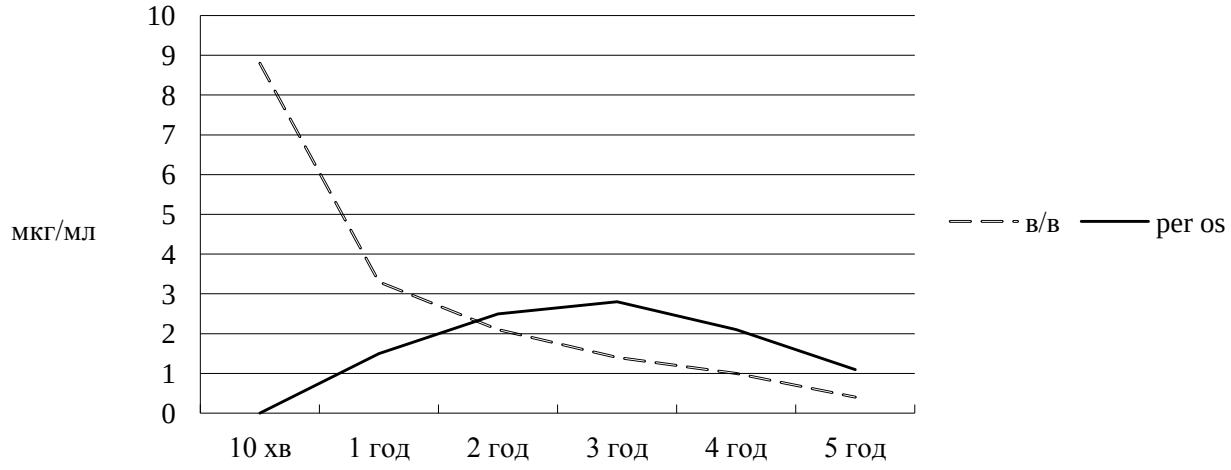


Рис. 3.7. Динаміка змін середнього значення концентрації етамбутолу гідрохлориду в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення

В подальшому нами було проведено порівняння концентрацій препаратів у кожного з суб'єктів дослідження.

Наводимо дані трьох пацієнтів з числа досліджуваних, які представлені на рис. 3.8, 3.9, 3.10.

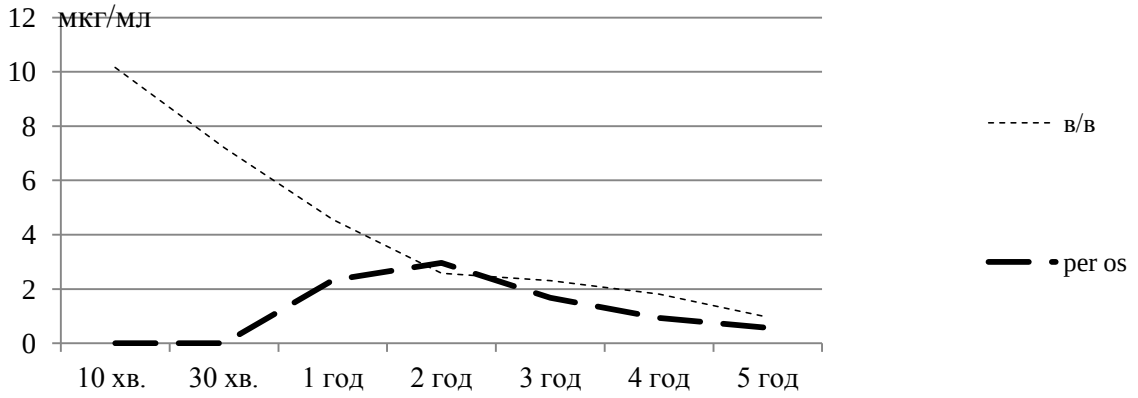


Рис. 3.8. Концентрація препаратів у сироватці крові пацієнта «4»

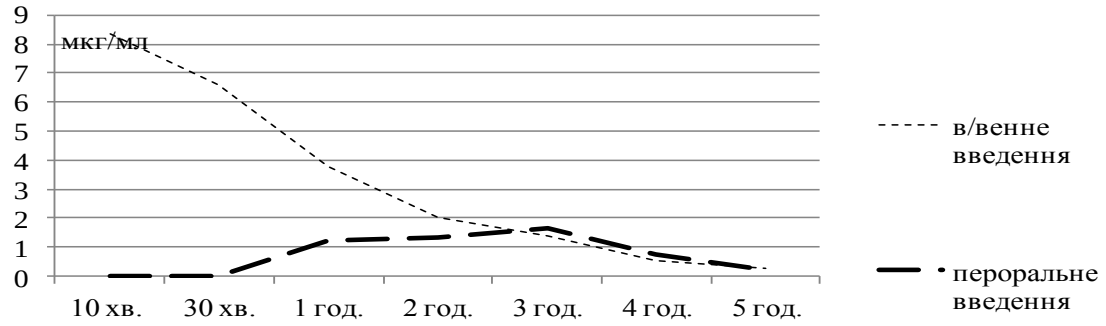


Рис. 3.9. Концентрація препаратів у сироватці крові пацієнта «5»

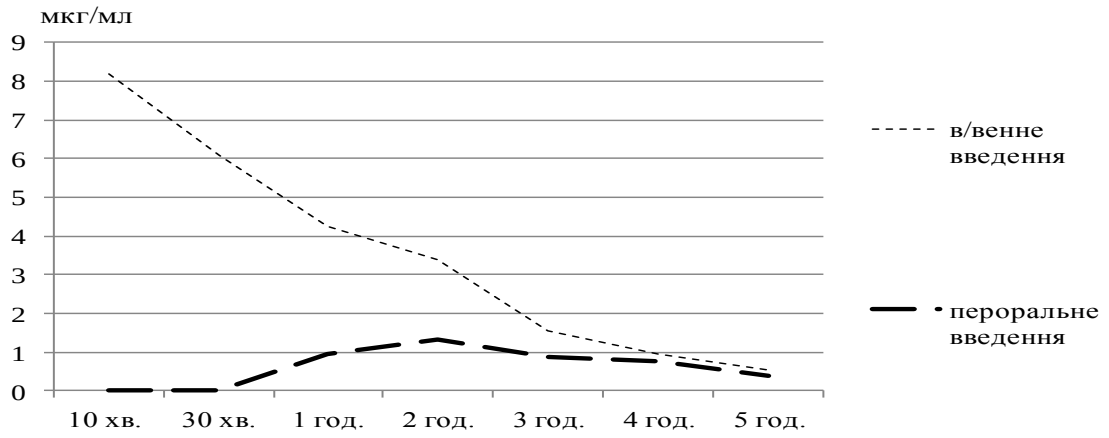
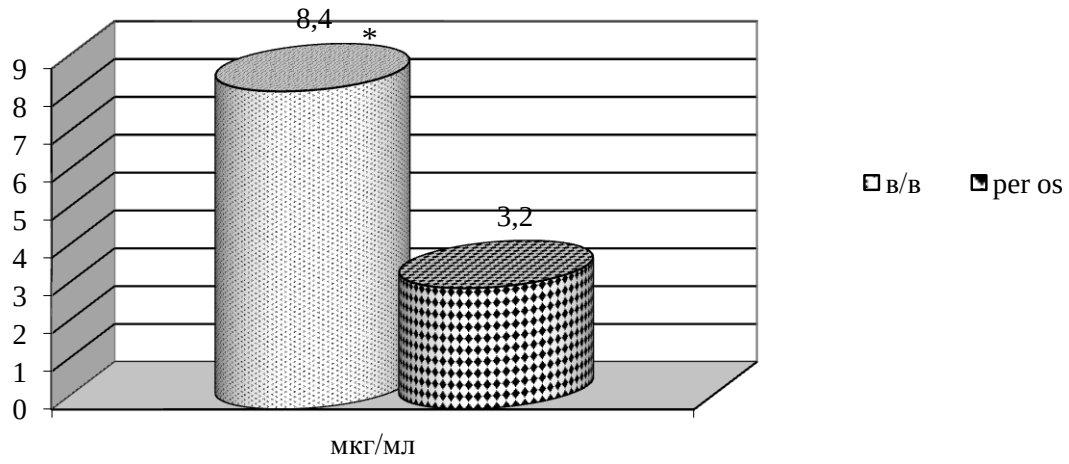


Рис. 3.10. Концентрація препаратів у сироватці крові пацієнта «6»

Як видно з наведених даних, в/в введення етамбутолу гідрохлориду супроводжувалось вищими показниками концентрації препарату в крові ніж пероральне його застосування. Зменшення рівня концентрації етамбутолу гідрохлориду при в/в введенні у 100 % випадків спостерігалось вже на 1 год обстеження.

Аналізуючи дані кожного хворого було встановлено, що у 8 хворих ((66,7 ± 13,6) %) перехрест концентрацій препаратів, які досліджували, відбувався на 2 год спостереження. У 2 пацієнтів ((16,7 ± 10,8) %) ми визначали перехрест концентрацій на 3-й год та у 2 пацієнтів на 5-й год.

Одною з характеристик біодоступності є максимальна концентрація у сироватці крові так і час її досягнення. При подальшому аналізі було з'ясовано, що пікові концентрації препаратів етамбутолу гідрохлориду (рис. 3.11) у 100 % випадків після в/в введення визначалися на 10 хвилині та становили (8,4 ± 0,3) мкг/мл ($p < 0,05$).



Примітка. *– відмінність між показниками достовірна (p < 0,05)

Рис. 3.11. Пікові концентрації препаратів етамбутолу гідрохлориду в залежності від способу введення препарату

При застосуванні етамбутолу гідрохлориду перорально у 5 хворих ((41,7 ± 14,2) %) пікові концентрації визначали на 2 год після застосування препарату та у 7 хворих ((58,3 ± 14,2) %) на 3 год, тому при обчисленні середніх значень показника що вивчався, у розрахунки брали максимальні концентрації препарату, які було досягнуто у кожного хворого незалежно від часу. При пероральному застосуванні етамбутолу гідрохлориду середня його пікових концентрацій становила (3,2 ± 0,4) мкг/мл. Слід також зазначити, середні значення пікових концентрацій перевищували значення МІК у 14 разів при в/в застосуванні етамбутолу гідрохлориду та у 1,6 рази при пероральному вживанні препарату.

У подальшому ми провели порівняння значень пікової концентрації препаратів кожного пацієнта з середніми внутрішньогруповими значеннями. Дані порівняння представлені на рис. 3.12.

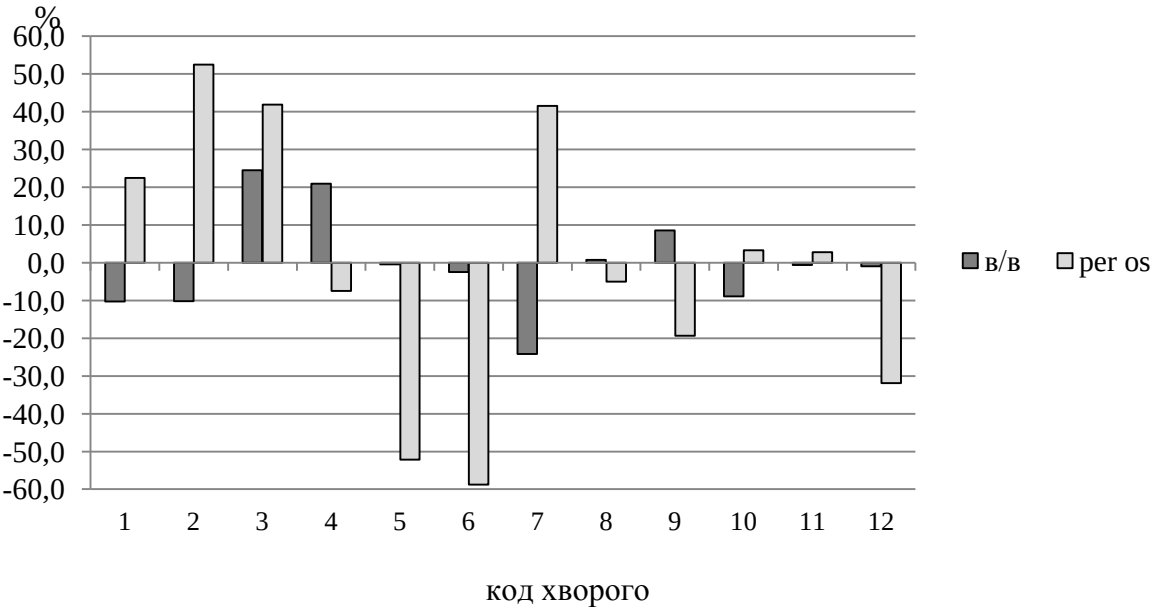


Рис. 3.12. Відхилення пікових концентрацій етамбутолу гідрохлориду від середнього внутрішньо-групового показника, в залежності від способу введення препарату

Як видно з рисунку, у пацієнтів визначали як однонаправлені так і різнонаправлені відхилення максимальних концентрацій препаратів від середніх внутрішньогрупових. Найбільші коливання максимальних значень були відмічені при застосуванні етамбутолу гідрохлориду перорально, що на нашу думку пов'язано не тільки з особливостями біотрансформації препарату у кожного з пацієнтів, скільки із впливом чинників, що можуть впливати на біодоступність препарату. Так відхилення від середнього внутрішньогрупового значення при в/в хіміотерапії було визначене у межах 24 %, а при пероральному прийомі − 54 %. При аналізі результатів кожного з пацієнтів не було виявлено особливостей, що могли б вплинути на вказані зміни. Одним з чинників успішного проведення терапії є створення в крові концентрацій, що перевищують мінімальні інгібуючі. Тому в ході подальшої роботи нами було проведене порівняння співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів в крові.

Встановлено (рис. 3.13), що на протязі 4 год спостереження в крові були створені концентрації препаратів, що перевищували МІК для етамбутолу гідрохлориду, як при в/в його введенні так і при пероральному застосуванні.

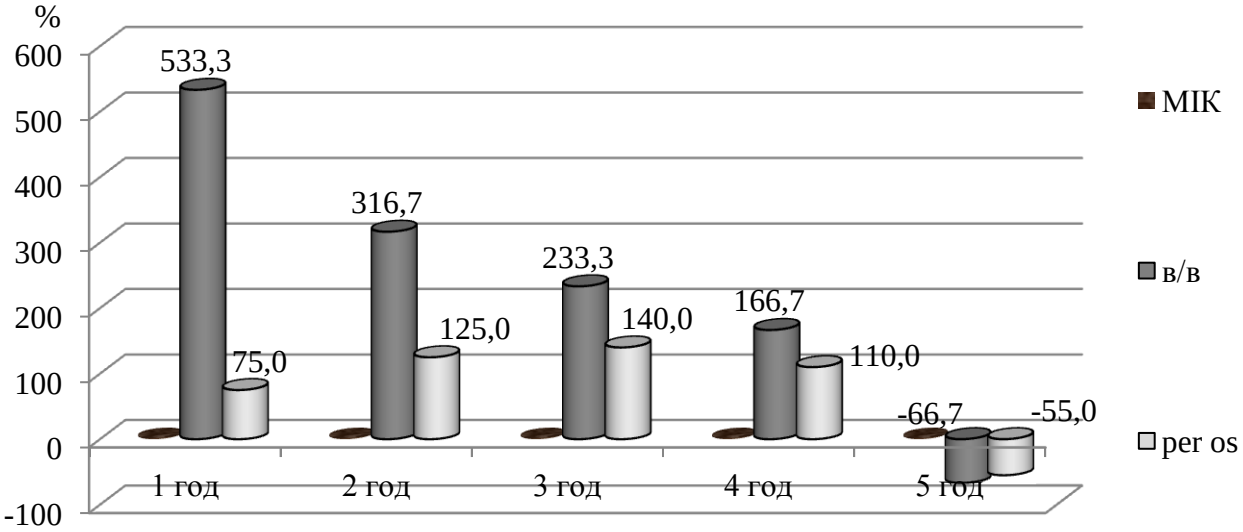


Рис. 3.13. Співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів етамбутолу гідрохлориду, в залежності від способу введення препарату

При в/в застосуванні етамбутолу гідрохлориду протягом перших годин визначаються достовірно вищі значення середніх показників концентрації препарату в сироватці крові, ніж при пероральному застосуванні, та становлять на 1 год (3,2 ± 0,2) мкг/мл та (1,5 ± 0,2) мкг/мл, відповідно, ($p < 0,05$). У подальшому, концентрація препарату при пероральному застосуванні перевищує концентрацію, що визначається в крові після в/в його введення.

Було встановлено, що протягом 4-х год спостереження в/в введення етамбутолу гідрохлориду супроводжувалося вищими показниками середньої концентрації препарату в сироватці крові по відношенню до його МІК, аніж при застосуванні етамбутолу гідрохлориду перорально. Середнє значення пікової концентрації етамбутолу гідрохлориду після в/в введення становить (8,4 ± 0,3) мкг/мл, що достовірно перевищує концентрацію етамбутолу гідрохлориду (3,2 ± 0,4) мкг/мл, при прийомі препарату перорально ($p < 0,05$).

3.6. Визначення створюваних концентрацій препаратів фторхінолонового ряду III–IV покоління в залежності від способу їх введення

З метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препаратів в залежності від способу їх введення було проведено дослідження фармакокінетичних характеристик препаратів фторхінолонового ряду: левофлоксацину та гатифлоксацину у хворих на ВДТБ.

Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні під наглядом медичного персоналу. У дослідження увійшли 20 пацієнтів: 10 осіб отримували левофлоксацин, 10 – гатифлоксацин. Серед хворих, які одержували левофлоксацин переважали чоловіки – 7 осіб, середній вік – (43,0 ± 2,4) роки, середня вага – (68,8 ± 3,2) кг, середня доза левофлоксацину – (4,5 ± 1,2) мг/кг. Серед пацієнтів, які отримували гатифлоксацин також переважали чоловіки – 8 осіб, середній вік – (45,4 ± 3,7) роки, середня вага – (66,2 ± 4,4) кг, середня доза гатифлоксацину – (6,0 ± 0,5) мг/кг. За клінічними формами, категорією, супутніми захворюваннями – групи пацієнтів були ідентичними. Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження, як в ОГ, так і в КГ, які відрізнялись лише за характеристикою досліджуваного препарату. Пацієнти отримували левофлоксацин у дозі 1000 мг, гатифлоксацин – 400 мг, як per os, так і в/в.

Концентрацію досліджуваних препаратів у сироватці крові, визначали згідно протоколу досліджень 6 разів на добу.

Протягом 1-ї год після перорального прийому, левофлоксацин створює досить високі концентрації в сироватці крові, які у 8-ми із 10 пацієнтів становили більше ніж 10 мкг/мл. Через 2 год після прийому препарату у більшості пацієнтів (у 7-ми із 10) продовжувала наростати концентрація левофлоксацину у сироватці крові, досягнувши свого максимуму. У 3-х пацієнтів на 2-й год спостереження наступило зниження рівня концентрації препарату в сироватці крові. Висока концентрація левофлоксацину досягнута протягом перших 2-ох год після прийому, може свідчити про його високу

біодоступність. На 4-й год у всіх пацієнтів відбувалося зниження концентрації левофлоксацину у сироватці крові, за винятком одного хворого, у якого продовжувалося наростання концентрації препарату – до 13,6 мкг/мл. При подальших спостереженнях відмічали зниження концентрації левофлоксацину у всіх хворих. На 8-й год у більшості пацієнтів зниження концентрації препарату у двічі від початкового рівня. За добу після перорального прийому, у всіх осіб концентрація левофлоксацину в сироватці крові була меншою за 1 мкг/мл. Лише у одного пацієнта концентрація левофлоксацину у сироватці крові зберігалася на достатньо високому рівні – 1,1 мкг/мл.

В/в введення левофлоксацину у всіх хворих створювало високі концентрації препарату у сироватці крові. Як і очікувалося, найвищі концентрації препарату були відміченні на 1-й год спостереження: від 13,4 мкг/мл у пацієнта L-VV-6 до 26,1 мкг/мл у – L-VV-2. На 2-й та на 4-й год дослідження відмічалося поступове зниження концентрації препарату у сироватці крові. Найбільш стрімке зниження ми спостерігали у пацієнта L-VV-1 – на 7,2 мкг/мл, у L-VV-2 – на 10 мкг/мл, у L-VV-7 – на 8,5 мкг/мл. При подальшому спостережені (на 8-й год) у всіх хворих також наступило зниження концентрації левофлоксацину більш ніж у 2 рази у порівнянні із початковими показниками, за винятком пацієнта L-VV-4 – 8,6 мкг/мл.

За наведеними вище результатами індивідуальних значень було обчислено середні концентрації левофлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення препарату, дані представлені в табл. 3.6.

В/в введення левофлоксацину, як свідчить табл. 3.6, призводило до очікуваної вищої його концентрації в сироватці крові на 1-й год спостереження, у порівнянні із пероральним застосуванням – (17,8 ± 1,2) мкг/мл та (13,7 ± 1,5) мкг/мл відповідно, $p < 0,05$.

Таблиця 3.6

Середні концентрації левофлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення, (M ± m)

Час	Концентрація препаратів левофлоксацину, мкг/мл	
	застосування per os (n = 10)	в/в введення (n = 10)
до застосування	0,00	0,00
через 1 год	13,7 ± 1,5*	17,8 ± 1,2
через 2 год	15,2 ± 1,2	14,0 ± 1,1
через 4 год	12,0 ± 1,0	10,5 ± 0,8
через 8 год	7,7 ± 0,7	7,1 ± 0,5
через 24 год	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1

Примітка. * – відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$).

Через 2 год найвища концентрація левофлоксацину вже відмічалася при застосуванні per os – (15,2 ± 1,2) мкг/мл, ніж при в/в введенні – (14,0 ± 1,1) мкг/мл, $p > 0,05$. Високі концентрації левофлоксацину, при пероральному застосуванні на 1-й і 2-й год спостереження можуть свідчити при високу біодоступність препарату. На 4-й год відмічалися досить високі концентрації препарату, як при застосуванні per os, так і при в/в введенні – (12,0 ± 1,0) мкг/мл і (10,5 ± 0,8) мкг/мл відповідно, $p > 0,05$. Через добу після застосування левофлоксацину вірогідної різниці між концентраціями препарату в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення виявлено не було – (0,5 ± 0,1) мкг/мл при застосуванні per os і (0,4 ± 0,1) мкг/мл при в/в введенні, $p > 0,05$.

У подальшому ми провели порівняння значень пікової концентрації препаратів кожного пацієнта з середніми внутрішньогруповими значеннями. Дані представлені на рис. 3.14.

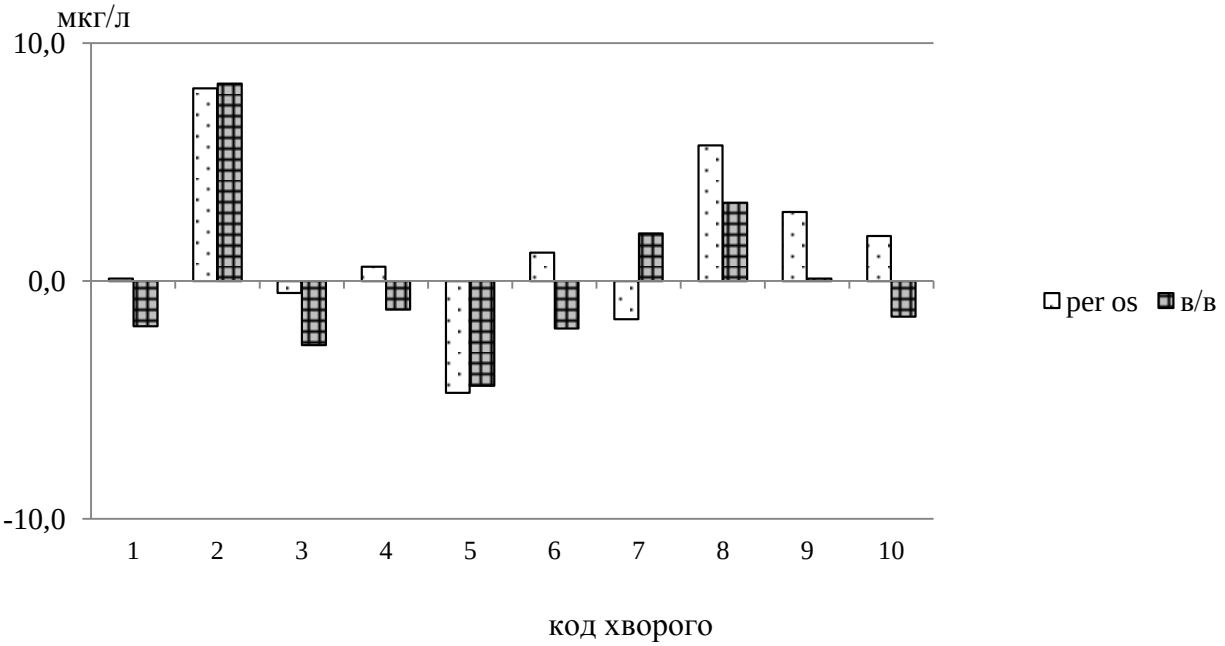


Рис. 3.14. Відхилення пікових концентрацій левофлоксацину від середнього внутрішньогрупового показника, в залежності від способу введення препарату

У пацієнтів визначали як однонаправлені так і різнонаправлені відхилення максимальних концентрацій препаратів від середніх внутрішньогрупових. Найбільші відхилення пікових концентрацій левофлоксацину відмічалися, як при в/в введенні, так і при пероральному його застосуванні. Так, у пацієнта 2 були відмічені найвищі пікові концентрації левофлоксацину у сироватці крові, які переважали середній внутрішньогруповий показник на 8,1 мкг/мл і 8,3 мкг/мл відповідно при застосуванні per os та в/в введенні. Найнижчі показники на 4,1 мкг/мл і 4,4 мкг/мл у порівнянні із середнім внутрішньогруповим показником виявленні у хворого 5. При ретельному обстеженні даних пацієнтів, супутніх захворювань, які б впливали на фармакокінетику левофлоксацину, виявлено не було.

Застосування гатифлоксацину per os вже протягом 1-ї год дозволяє створити в крові високі концентрації препарату. У 4-х випадках (G-PR-2, G-PR-5, G-PR-9, G-PR-10) були створені концентрації препарату вищі ніж 4 мкг/мл. Протягом наступної години продовжували спостерігати збільшення

концентрації гатифлоксацину, у більшості пацієнтів на даному проміжку часу були досягнуті найвищі концентрації препарату у сироватці крові – 4,9 мкг/мл у хворого G-PR-3, 4,5 мкг/мл – у G-PR-1. На 4-й год спостереження у 1-го пацієнта (G-PR-8) ми ще продовжували спостерігати наростання концентрації гатифлоксацину у сироватці крові – до 3,6 мкг/мл. У всіх інших хворих, на даному етапі спостереження відмічали поступове зниження концентрації препарату в сироватці крові. Аналогічну картину спостерігали і на 8-й год спостереження – у більшості осіб концентрація гатифлоксацину зменшилася у двічі у порівнянні із початковими показниками. На 24-й год дослідження у всіх хворих концентрація гатифлоксацину в сироватці крові не перевищувала 1 мкг/мл.

В/в введення гатифлоксацину протягом 1-ї год створює у крові високі концентрації препарату, які значно переважають відповідні при застосуванні per os. На відміну від левофлоксацину, через 2 год спостереження, у крові зберігалися високі концентрації гатифлоксацину, які у половині випадків були вищі, ніж при пероральному застосуванні. Через 4 год продовжувалося зниження концентрації гатифлоксацину у сироватці крові, у 2-х відмічалося найбільш стрімке зниження – до 1,8 мкг/мл і 1,9 мкг/мл відповідно. Через 8 год після прийому гатифлоксацину у переважній більшості пацієнтів, його концентрація у сироватці крові становила 1,0 – 1,5 мкг/мл. Через 24 год після в/в введення гатифлоксацину, його концентрації в крові у жодного пацієнта не перевищувала 1 мкг/мл, як і при пероральному застосуванні препарату.

Середні концентрації гатифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення наведені у табл. 3.7. В/в застосування гатифлоксацину наприкінці 1-ої год створює в крові концентрацію препарату (5,6 ± 0,2) мкг/мл, що достовірно вище ніж при застосуванні per os – (3,6 ± 0,2) мкг/мл, $p < 0,05$. Подальше спостереження виявило, що і через 2 год після введення гатифлоксацину, його концентрація в сироватці крові залишається вищою, ніж при пероральному застосуванні – (4,1 ± 0,2) мкг/мл і (3,9 ± 0,2) мкг/мл відповідно, $p > 0,05$.

Таблиця 3.7

Середні концентрації гатифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення, (M ± m)

Час	Концентрація препаратів гатифлоксацину, мкг/мл	
	застосування per os (n = 10)	внутрішньовенне введення (n = 10)
до застосування	0,00	0,00
через 1 год	3,6 ± 0,2*	5,6 ± 0,2
через 2 год	3,9 ± 0,2	4,1 ± 0,2
через 4 год	2,7 ± 0,2	2,4 ± 0,1
через 8 год	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1
через 24 год	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1

Примітка. * – відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$).

На 4-й год середні концентрації гатифлоксацину в сироватці крові пацієнтів від способу його введення не відрізнялися: (2,7 ± 0,2) мкг/мл при застосуванні per os та (2,4 ± 0,1) мкг/мл – при в/в введенні, $p > 0,05$. Відповідна картина спостерігалася і після 8-ї год застосування гатифлоксацину. Після 24-х год із моменту застосування гатифлоксацину у крові продовжували зберігатися відносно високі його концентрації – (0,4 ± 0,1) мкг/мл і (0,5 ± 0,1) мкг/мл відповідно при застосуванні per os та в/в інфузії.

Порівняння значень пікової концентрації препаратів гатифлоксацину кожного пацієнта з середніми внутрішньогруповими значеннями представлені на рис. 3.15.

При пероральному застосуванні відмічаються найбільші відхилення концентрації гатифлоксацину від середнього внутрішньогрупового показника. У хворого G-VV-8 відмічали зменшення концентрації на 1,5 мкг/мл, у G-VV-3 – на 1,1 мкг/мл. Найбільші коливання максимальних значень при застосуванні гатифлоксацину перорально, як і етамбутолу гідрохлориду, на нашу думку

пов'язано не тільки з особливостями біохімізму кожного пацієнта, скільки із впливом чинників, що можуть впливати на біодоступність препарату.

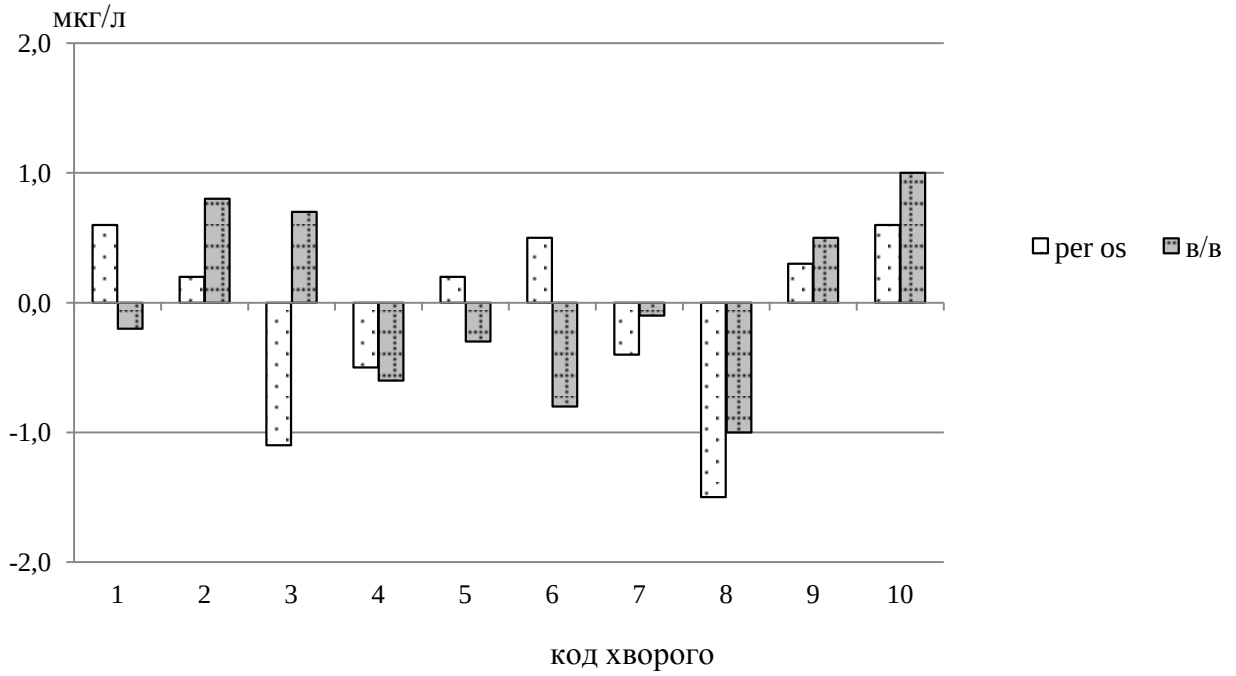
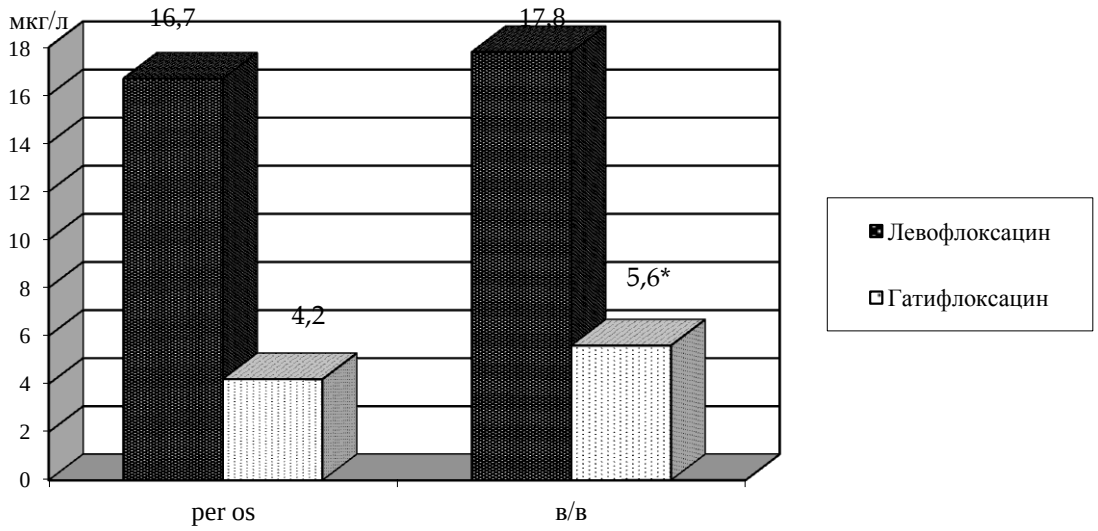


Рис. 3.15. Відхилення пікових концентрацій гатифлоксацину від середнього внутрішньогрупового показника, в залежності від способу введення препарату

Отже, середні концентрації фторхінолонів (левофлоксацину та гатифлоксацину), досягають пікових концентрацій за короткий період часу на протязі 1-2 год, і зберігаються на високому рівні протягом доби, незалежно від способу введення.

Однією із важливих характеристик фармакокінетики препарату є біодоступність – максимальна концентрація у сироватці крові та час її досягнення. При попередніх дослідженнях було з’ясовано, що пікові концентрації після в/в введення визначались на 1-й год після проведення інфузії. При застосуванні фторхінолонів перорально у частини хворих пікові концентрації визначали на 1 год після застосування препарату, а в іншій частині хворих на 2 год, тому при обчисленні середніх значень показника, що вивчався, у розрахунки брали максимальні концентрації препарату, які було досягнуто у кожного хворого поза залежності від часу.

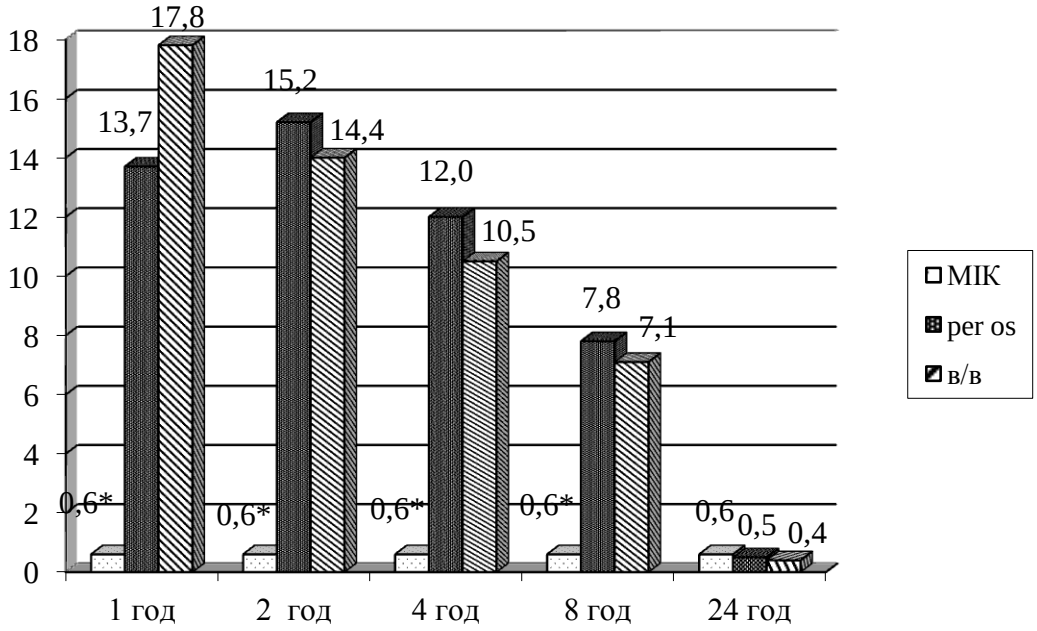


Примітка. *– відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 3.16. Пікові концентрації в сироватці крові фторхінолонів III–IV покоління препаратів

При застосуванні левофлоксацину (рис. 3.16) per os пікові концентрації становили (16,7 ± 1,1) мкг/мл та (17,8 ± 1,2) мкг/мл при в/в введені, $p > 0,05$. Це свідчить про високу біодоступність зазначеного препарату при пероральному застосуванні. При використанні гатифлоксацину перорально пікові концентрації становили (4,2 ± 0,1) мкг/мл, а при введенні препарату в/в – (5,6± 0,2) мкг/мл, $p < 0,05$. Це вказує на те, що при використанні гатифлоксацину, для створення високих концентрацій препарату в крові доцільно використовувати парентеральний спосіб введення.

У подальшому було проведено дослідження по вивченню співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів фторхінолонового ряду, в залежності від способу введення. Зазначене співвідношення препаратів левофлоксацину наведене на рис. 3.17.

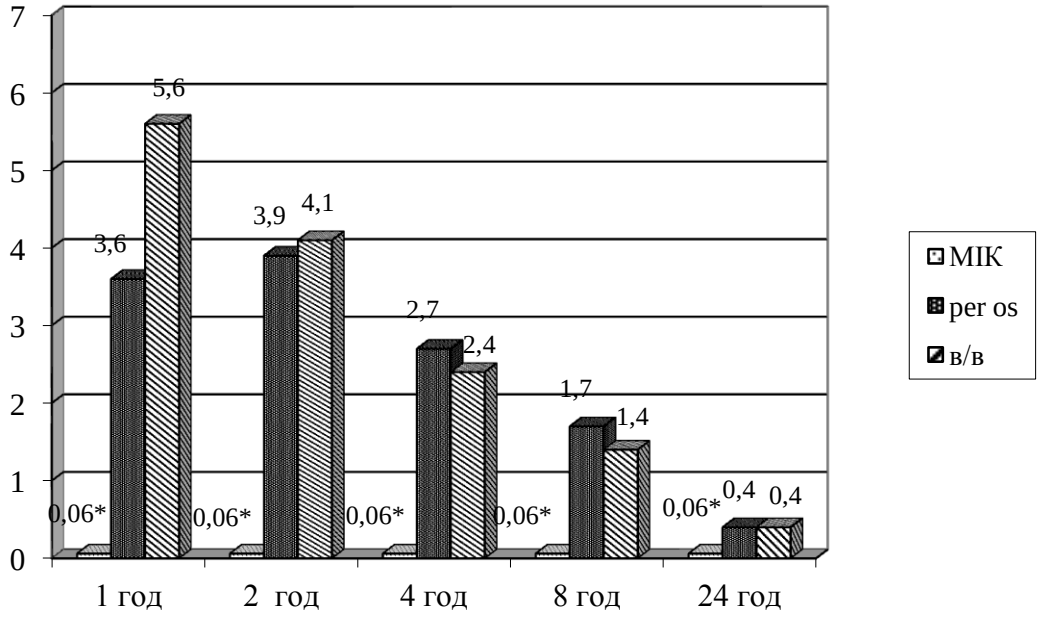


Примітка. *– відмінність між показниками достовірна ($p<0,05$)

Рис. 3.17. Співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів левофлоксацину, в залежності від способу введення препарату

Виходячи із рис. 3.17, до 8 год спостереження після застосування левофлоксацину, у крові пацієнтів створювалися концентрації препаратів, які у десятки разів перевищували МІК. Достовірної різниці між в/в та пероральним застосуванням препарату виявлено не було, що пояснюється високою біодоступністю препарату. Через 24 год після в/в та перорального застосування левофлоксацину середня концентрація становила (0,4 ± 0,1) мкг/мл та (0,5 ± 0,1) мкг/мл відповідно, що менше ніж МІК препарату – 0,6 мкг/мл, $p > 0,05$. Тобто, по завершенню доби левофлоксацин не створює бактерицидних концентрацій у крові пацієнтів.

Співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів гатифлоксацину, в залежності від способу введення препарату наведено на рис. 3.18.



Примітка. *– відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 3.18. Співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів гатифлоксацину, в залежності від способу введення препарату

Застосування гатифлоксацину створює в сироватці крові пацієнтів високі концентрації незалежно від способу його введення. Середня концентрація гатифлоксацину, як і левофлоксацину, протягом всієї доби перевищує МІК препарату у багато разів. На відміну від левофлоксацину, через 24 год при застосуванні гатифлоксацину, в крові зберігаються концентрації препаратів, які перевищують МІК – (0,4 ± 0,1) мкг/мл, як при в/в введенні, так і при пероральному його застосуванні, $p < 0,05$. Тобто, застосування гатифлоксацину, незалежно від способу його введення, дозволяє створювати концентрації, які перевищують МІК у багато разів протягом всієї доби.

Таким чином, левофлоксацин незалежно від способу застосування створює в сироватці крові високі концентрації протягом 8 год: при застосуванні per os – від (15,2 ± 1,2) мкг/мл до (7,7 ± 0,7) мкг/мл, при в/в введенні – від (17,8 ± 1,2) мкг/мл до (7,1 ± 0,5) мкг/мл, $p > 0,05$. Через 24 год концентрація левофлоксацину в сироватці крові становить (0,5 ± 0,1) мкг/мл

та (0,4 ± 0,1) мкг/мл при пероральному та в/в введеннях відповідно, що нижче від МІК препарату.

При застосуванні гатифлоксацину per os у в сироватці крові визначаються концентрації – від (3,9 ± 0,2) мкг/мл до (1,7 ± 0,2) мкг/мл, при інфузії – від (5,6 ± 0,2) мкг/мл до (1,4 ± 0,1) мкг/мл, $p > 0,05$. Через добу концентрація гатифлоксацину в сироватці крові становить (0,4 ± 0,1) мкг/мл незалежно від способу введення, що вище від МІК препарату в 6,7 разів.

РОЗДІЛ 4
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

4.1. Ефективність інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні парентерального введення протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Оцінка загальної ефективності комплексного лікування хворих на ВДТБ проводилася 168 пацієнтам, які протягом ІФ лікування отримували терапію в умовах відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМНУ в період з 2010 по 2015 рр. Групи порівняння відрізнялись за формою прийому ПТП – ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу. В ОГ ці препарати застосовували в/в, в КГ – перорально. ОГ була розділена на 2 підгрупи: І ОГ включала 65 хворих, які застосовували 3 в/в ПТП, в ІІ ОГ ввійшли 38 хворих, які застосовували 2 в/в ПТП (ізоніазид та етамбутолу гідрохлорид). В КГ увійшло 65 пацієнтів.

За статтю, віком, клінічними формами туберкульозу легень групи хворих були ідентичними. У переважної кількості хворих 69,2 % І ОГ, 68,4 % ІІ ОГ та у 72,3 % хворих КГ був виявлений інфільтративний туберкульоз легень. Дисемінований туберкульоз легень у хворих І ОГ групи був діагностований у 29,2 %, у 31,6 % – ІІ ОГ, та у 24,6 % пацієнтів з числа КГ, $p > 0,05$. Інші форми туберкульозу мали місце у 1,5 % хворих І ОГ та 3,1 % пацієнтів КГ.

Динаміка частоти проявів симптомів інтоксикації у хворих на тлі різних методів введення ПТП відображена в табл. 4.1. В ході дослідження було визначено, що явища інтоксикації відзначались у переважної більшості хворих основних та контрольної груп.

Таблиця 4.1

Динаміка частоти проявів симптомів інтоксикації у хворих на тлі різних методів введення ПТП, (M ± m) %

Симптоми інтоксикації	I ОГ (n = 65)		II ОГ (n = 38)		КГ (n = 65)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Прояви інтоксикації	56	86,2 ± 4,3	31	81,6 ± 6,3	53	81,5 ± 4,8
Інтоксикація відсутня після ІФ	54	96,4 ± 2,5	30	96,8 ± 3,2	48	90,6 ± 4,0
Інтоксикація збережена після ІФ	2	3,6 ± 2,5	1	3,2 ± 3,2	5	9,4 ± 4,0

Так, на початку терапії явища інтоксикації були верифіковані у 56 хворих ((86,2 ± 4,3) %) I ОГ та у 31 хворого ((81,6 ± 6,3) %) II ОГ групи. В КГ кількість хворих з проявами інтоксикації склала 53 пацієнта ((81,5 ± 4,8) %), $p > 0,05$. До кінця ІФ хіміотерапії нормалізація загального стану хворих була досягнута у 54 пацієнтів ((96,4 ± 2,5) %) I ОГ та у 30 хворих ((96,8 ± 3,2) %) II ОГ групи, в КГ кількість хворих у яких зникли явища інтоксикації становила 48 осіб ((90,6 ± 4,0) %), $p > 0,05$.

Оскільки динаміку симптомів інтоксикації оцінювали щотижня, ми мали можливість дослідити тривалість прояву даної ознаки у кожній з досліджуваних груп для вирішення питання щодо впливу застосування в/в введення препаратів на тривалість прояву інтоксикаційного синдрому, дані представлені в табл. 4.2.

Виходячи з отриманих даних, всі хворі ОГ до кінця 1 тижня від початку застосування препаратів мали достовірно вищу частоту зменшення явищ інтоксикації порівняно з КГ. Максимально швидкими темпи дезінтоксикації в I ОГ визначались до кінця 2 тижня від початку застосування препаратів – у 90,7 % пацієнтів, аналогічна тенденція визначалась в II ОГ – у 93,3 % хворих. В КГ динаміка дезінтоксикації була більш уповільненою, і до кінця 2-го тижня визначалась у 75 % пацієнтів, $p < 0,05$.

Таблиця 4.2

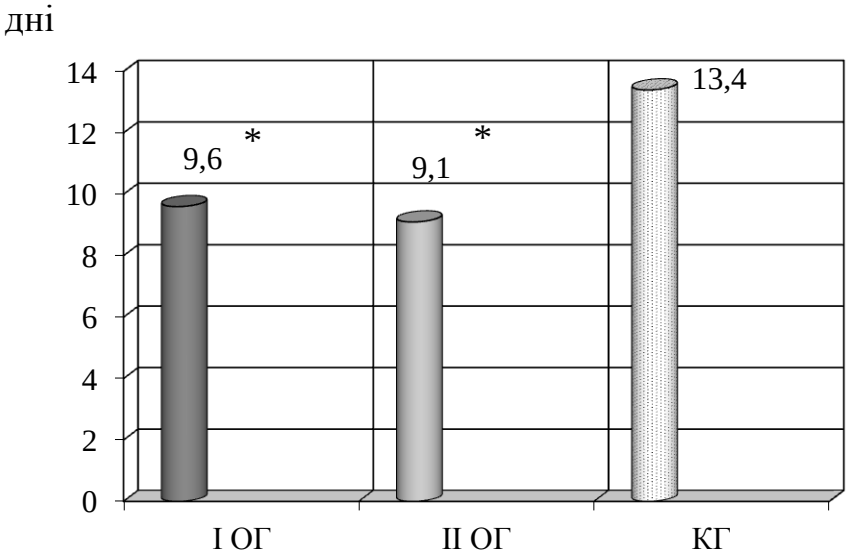
Середній час зникнення симптомів інтоксикації на тлі різних методів введення ПТП, (M ± m) %

Симптоми інтоксикації	I ОГ		II ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Зникли до завершення ІФ	54	96,4 ± 2,5	30	96,8 ± 3,2	48	90,6 ± 4,0
– до 7 дня ІФ	40	74,1±6,0*	23	76,7 ± 7,7*	24	50,0 ± 7,2
– до 14 дня ІФ	9	16,7 ± 5,1	5	16,7 ± 6,8	12	25,0 ± 6,3
– до 21 дня ІФ	4	7,4 ± 3,6	2	6,7 ± 4,6	5	10,4 ± 4,4
– до 28 дня ІФ	1	1,9 ± 1,8*	0	–	6	12,5 ± 4,8
– до 35 дня ІФ	–	–	–	–	1	2,1 ± 2,1
– до 42–60 дня ІФ	–	–	–	–	–	–

Примітка. * − різниця показника у порівнянні з КГ вірогідна ($p < 0,05$).

Таким чином, підсумовуючи дані, що представлені в табл. 4.1 та табл. 4.2, на час завершення ІФ нормалізація загального стану хворих була досягнута у 96,4 % хворих I ОГ, 96,8 % пацієнтів II ОГ групи та у 90,6 % хворих КГ, у всіх представлених групах пацієнтів симптоми зникали раніше визначеного строку контролю (завершення ІФ), переважно до 28 дня від початку хіміотерапії. Збереження інтоксикаційного синдрому у решти пацієнтів після завершення ІФ як в обох ОГ так і в КГ було пов'язане з проявами супутньої патології, а не з проявами основного захворювання.

Динаміку середніх термінів прояву симптомів інтоксикації відображено на рис. 4.1. Середня тривалість симптомів інтоксикації у хворих I ОГ групи становила (9,6 ± 0,7) дні та (9,1 ± 0,8) дні в II ОГ, на противагу КГ, де середня тривалість інтоксикаційного синдрому становила (13,4 ± 1,2) дні.



Примітка. * − різниця показника у порівнянні з КГ вірогідна, $p < 0,05$.

Рис. 4.1 – Динаміка середніх термінів проявів симптомів інтоксикації

З наведених у рис. 4.1 даних видно, що зникнення симптомів інтоксикації у хворих, які отримували в/в хіміотерапію, спостерігалось вірогідно швидше ніж в групі, де пацієнти отримували стандартну терапію із пероральним застосуванням препаратів.

В ході подальшого дослідження аналізували об'єктивні показники, до яких були віднесені дані клінічного та результати рентгенологічного обстежень. При оцінці клінічних даних враховували наявність катаральних явищ в легенях, що проявлялись наявністю сухих, вологих хрипів, також враховували час, за який відбувалась нормалізація аускультативних проявів хвороби.

При вступі до відділення катаральні явища в легенях при аускультації визначались у всіх досліджуваних групах. Так, в I ОГ хрипи вислуховувались у 13 хворих ((20,0 ± 6,5) %), в II ОГ – у 7 чоловік ((18,4 ± 6,3) %), в КГ – у 11 хворих ((16,9 ± 4,7) %), $p > 0,05$.

Динаміка зникнення катаральних явищ у легенях на тлі різних методів введення ПТП, представлена у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка зникнення катаральних явищ у легенях на тлі різних методів введення ПТП, (M ± m) %

Катаральні явища	Групи дослідження					
	I ОГ		II ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
До лікування	13	20,0 ± 6,5	7	18,4 ± 6,3	11	16,9 ± 4,7
Після завершення ІФ	1	1,5 ± 1,5	–	–	1	1,5 ± 1,5

Виходячи із наведених даних, протягом лікування не було відмічено достовірної різниці між пацієнтами основних та контрольної груп, у яких після отримання 60 доз ІФ продовжували визначатись катаральні явища. В І ОГ, так і в КГ на кінець ІФ хіміотерапії хрипи при аускультації зберігались у 1 пацієнта ((1,5 ± 1,5) %).

У подальшому визначалася динаміка термінів припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин деструкцій, а також їх частота. В І ОГ при поступленні бактеріовиділення було визначено мікроскопічно у 40 хворих ((61,5 ± 6,0) %), посівом − у 45 пацієнтів ((69,2 ± 5,7) %). У ІІ ОГ мікроскопічно бактеріовиділення було верифіковане у 24 пацієнтів ((63,2 ± 7,8) %), в КГ у 38 хворих ((58,5 ± 6,1) %), $p > 0,05$. Методом посіву бактеріовиділення було визначене в ІІ ОГ у 27 пацієнтів ((71,1 ± 7,4) %) та у 46 хворих ((70,8 ± 5,6) %) КГ.

В/в застосування препаратів призвело до припинення бактеріовиділення у 100 % хворих, за результатами посіву, а за методом мікроскопії мазка знебацилення було визначене у 97,5 % хворих І ОГ та у 95,8 % пацієнтів ІІ ОГ, що відображено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Частота припинення бактеріовиділення при різних методах введення ПТП, (M ± m) %

Метод дослідження	Групи дослідження					
	I ОГ		II ОГ		КГ	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Перед ІФ:						
– М +	40	61,5 ± 6,0	24	63,2 ± 7,8	38	58,5 ± 6,1
– К +	45	69,2 ± 5,7	27	71,1 ± 7,4	46	70,8 ± 5,6
Після ІФ:						
– М –	38	97,5 ± 2,5	23	95,8 ± 3,5	35	92,1 ± 4,6
– К –	45	100	27	100	43	95,7 ± 3,0

Середні терміни припинення бактеріовиділення методом мазка становили в I ОГ (1,6 ± 0,1) міс., в II ОГ (1,6 ± 0,2) міс. та (1,8 ± 0,1) міс. в КГ. Припинення бактеріовиділення методом посіву в середньому становило – (1,8 ± 0,1) міс. в I ОГ, (1,8 ± 0,1) міс. в II ОГ та (1,9 ± 0,1) міс. в КГ, ($p > 0,05$). В ході дослідження ми окремо виділили 73,3 % хворих I ОГ, 77,8 % пацієнтів з числа II ОГ та 65,2 % хворих з числа КГ, у яких бактеріовиділення (за даними культурального дослідження харкотиння) відбувалось на тлі поширеного процесу.

Середні строки абацилювання в основних групах, де пацієнти отримували ПТП в/в при культуральному дослідженні мокротиння не відрізнялись, проте, було встановлено, що застосування в/в хіміотерапії у хворих, при даному когортуванні, призводить до достовірно більш швидкого припинення бактеріовиділення, аніж в КГ. Так, у хворих з поширеним туберкульозом легень при в/в застосуванні двох або трьох ПТП середні строки абацилювання мокротиння становили (1,7 ± 0,1) та (2,1 ± 0,1) міс. при застосування стандартної пероральної терапії, ($p < 0,05$).

Динамічне спостереження за характером рентгенологічних змін проводилось як за даними оглядових знімків, так і доповнювалось КТ із додатковим записом на CD-носій.

Частота загоєння порожнин розпаду у легенях на тлі різних методів введення ПТП наведена у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Частота загоєння порожнин розпаду у легенях на тлі різних методів введення ПТП, (M ± m) %

Наявність порожнин розпаду у легенях	Групи хворих					
	I ОГ (n = 65)		II ОГ (n = 38)		КГ (n = 65)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Перед ІФ	45	69,2 ± 5,7	24	63,2 ± 7,8	47	72,3 ± 5,6
Після ІФ	26	57,8 ± 7,4	13	54,2 ± 10,2	23	48,9 ± 7,3
Після КХТ	40	88,9 ± 4,7	20	83,3 ± 7,6	35	74,5 ± 6,4

Як свідчать дані, за параметрами загоєння порожнин деструкції протягом лікування I та II ОГ достовірно не відрізнялись від КГ. Була визначена тенденція до більш швидкого загоєння порожнин за перші 2 міс. лікування, тобто за період комплексного застосування в/в хіміотерапії, а також загальної кількості порожнин деструкції, що загоїлись – 13,3 % та 15,2 % відповідно, p > 0,05. На кінець ІФ хіміотерапії рубцювання порожнин деструкції було досягнуто у 26 хворих I ОГ ((57,8 ± 7,4) %), та 13 осіб ((54,2 ± 10,2) %) II ОГ, та у 23 ((48,9 ± 7,3) %) пацієнтів з числа КГ. До завершення підтримуючого етапу основного курсу хіміотерапії, сумарна кількість хворих I ОГ, у яких відбулось рубцювання порожнин деструкції склала 88,9 %, в II ОГ – 83,3 % та 74,5 % – у КГ (p > 0,05).

Середні терміни загоєння порожнин розпаду у легенях на тлі різних методів введення ПТП представлена на рис. 4.2.

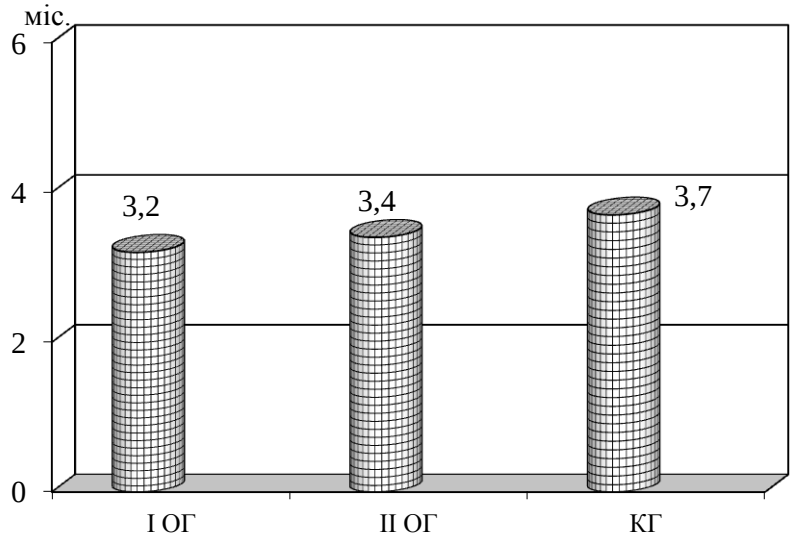


Рис. 4.2 – Середні терміни загоєння порожнин розпаду у легенях на тлі різних методів введення ПТП

Отже, середні терміни загоєння порожнин розпаду в I ОГ склали (3,2 ± 0,2) міс., (3,4 ± 0,4) міс. в II ОГ, в КГ даний показник складав (3,7 ± 0,3) міс., $p > 0,05$. Підсумовуючи викладене вище, слід зауважити, що ОГ відрізнялась більш швидкими темпами рубцювання порожнин розпаду порівняно із КГ.

Таким чином, в ході проведення порівняльного аналізу ефективності хіміотерапії у хворих на ВДТБ із в/в введенням ПТП в ІФ лікування були оцінені динаміка катаральних явищ, частота та строки дезінтоксикації, частота та терміни припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду. За отриманими даними спостереження було встановлено:

– в/в введення 3-х ПТП (ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду) чи 2-х ПТП (ізоніазиду, етамбутолу гідрохлориду) у складі стандартної хіміотерапії на 15,7 % та 18,3 % відповідно, зменшує кількість хворих з проявами інтоксикації в перші 2 тижні лікування у порівнянні із пероральним застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду;

– у хворих з поширеним туберкульозом легень застосування ПТП шляхом в/в введення призводить до вірогідно більш швидкого припинення

бактеріовиділення, у порівнянні з пероральним їх прийомом – (1,7 ± 0,1) та (2,1 ± 0,1) міс. відповідно, $p < 0,05$;

– додаткове в/в застосування рифаміцину натрієвої солі до числа препаратів, що вводять в/в (ізоніазиду та етамбутолу гідрохлориду) у складі стандартної терапії не призводить до подальшого скорочення середніх термінів припинення бактеріовиділення, як за методом мікроскопії мазка – (1,6 ± 0,1) та (1,6 ± 0,2) міс. відповідно, так і при культуральному дослідженні мокротиння – (1,8 ± 0,1) міс. при обох режимах хіміотерапії.

4.2. Ефективність інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні інгаляційного введення препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

У дослідженні взяли участь 48 пацієнтів на ВДТБ із туберкульозним ураженням трахеї та бронхів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМНУ. Всі хворі були розподілені на дві групи – ОГ (21 пацієнт) та КГ (27 пацієнтів).

Додаткова небулайзерна аерозольна терапія ізоніазидом і рифаміцин натрієвою сіллю у поєднанні з бронхолітиком та глюкокортиокстероїдом (сальметерол й флютиказона пропіонат) вже через 1 міс. лікування призводить до достовірно швидшого припинення бактеріовиділення – у 14 (66,7 %) пацієнтів ОГ порівняно із 10 (37 %) хворими КГ, які отримували стандартний режим антимікобактеріальної хіміотерапії (табл. 4.6). По завершенню ІФ хіміотерапії у 19 (90,5 %) пацієнтів ОГ наступило припинення бактеріовиділення, що обумовлено особливостями інгаляційної терапії – створенні високих концентрацій ізоніазиду і рифаміцин натрієвої солі безпосередньо в осередку ураження, збільшенні активної поверхні їх дії. Через 3 міс. антимікобактеріальної хіміотерапії у всіх пацієнтів ОГ наступило припинення бактеріовиділення, у КГ – у 24 (88,9 %), $p < 0,05$.

Таблиця 4.6

Динаміка припинення бактеріовиділення, (M ± m) %

Термін лікування	Групи хворих			
	ОГ (n = 21)		КГ (n = 27)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
1 міс.	14	66,7 ± 10,3*	10	37,0 ± 9,3
2 міс.	19	90,5 ± 6,4	21	77,8 ± 8,0
3 міс.	21	100	24	88,9 ± 6,1
4 міс.	21	100	26	96,3 ± 3,6

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

Загоєння порожнин розпаду через 2 міс. лікування наступило – у 13 ((61,9 ± 10,6) %) хворих ОГ і у 12 ((44,4 ± 9,6) %) пацієнтів КГ, $p > 0,05$.

Позитивний вплив інгаляційної терапії підтверджувався також динамікою розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, що представлено у табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Динаміка розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях, (M ± m) %

Термін лікування	Групи хворих			
	ОГ (n = 21)		КГ (n = 27)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
2 міс.	7	33,3 ± 10,3	9	37,0 ± 9,3
4 міс.	16	76,2 ± 9,3*	14	51,9 ± 9,6
6 міс.	18	85,7 ± 7,6	19	70,4 ± 8,8

Через 2 міс. лікування розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях наступило у третини пацієнтів обох груп – 7 (33,3 %) і 9 (37 %) відповідно, $p > 0,05$. Через 4 міс. розсмоктування вогнищ

дисемінації у легенях в ОГ наступило у 16 (76,2 %) пацієнтів і у 14 (51,9 %) хворих КГ ($p < 0,05$), що підтверджує позитивний вплив інгаляційної терапії на репаративні процеси у легенях.

Необхідність повноцінної, комплексної місцевої терапії підтверджують і терміни зникнення клінічної симптоматики, які наведені у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Терміни зникнення клінічної симптоматики, (M ± m) міс.

Показники	Групи хворих	
	ОГ (n = 21)	КГ (n = 27)
	M ± m	M ± m
Припинення бактеріовиділення	1,4 ± 0,3*	2,5 ± 0,4
Розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях	4,4 ± 0,4*	5,6 ± 0,5
Загоєння порожнин розпаду в легенях	4,2 ± 0,5	5,2 ± 0, 6
Тривалість стаціонарного лікування	2,4 ± 0,4*	3,9 ± 0,4

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

У пацієнтів на ВДТБ з туберкульозним ураженням трахеї та бронхів додаткове застосування до стандартної хіміотерапії ізоніазиду та рифаміцин натрієвої солі в інгаляціях через небулайзер в поєднанні із сальметеролом та флютиказону пропіонатом протягом 2-х міс. ІФ лікування призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення більше ніж на 1 міс. – (1,1 ± 0,3) міс. Відповідна тенденція відмічається і при розсмоктуванні та ущільненні вогнищево-інфільтративних змін у легенях – (4,4 ± 0,5) міс. в ОГ і (5,6 ± 0,5) міс. в КГ ($p < 0,05$).

Ефективна терапія туберкульозу бронхів позитивно впливала на перебіг туберкульозу легень, що в кінцевому результаті призвело і до скорочення

термінів стаціонарного лікування – (2,4 ± 0,4) міс., що достовірно менше ніж при застосуванні способу–прототипу – (3,9 ± 0,5) міс. ($p < 0,05$).

Великі залишкові зміни у легенях після завершення лікування сприяють збільшенню кількості рецидивів у подальшому, погіршуючи епідеміологічну ситуацію з туберкульозу. При аналізі виразності залишкових явищ (табл. 4.9), великі залишкові зміни (туберкульоми, крупні ущільнені вогнища, масивні ділянки фіброзу тощо) діагностувались тільки – у 5 ((23,8 ± 9,3) %) хворих основної і у 18 ((51,9 ± 9,6) %) пацієнтів КГ ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний вплив запропонованої інгаляційної терапії при наявності туберкульозу трахеї та бронхів у даної категорії хворих.

Таблиця 4.9

Залишкові зміни в легенях після завершення лікування, (M ± m) %

Групи хворих	Залишкові зміни в легенях			
	великі		малі	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
ОГ	5	23,8 ± 9,3*	16	76,2 ± 9,3*
КГ	14	51,9 ± 9,6	13	48,1 ± 9,6

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

Найбільшим ускладненням після завершення лікування туберкульозу є рубцеві стенози, які призводять до ателектазу легеневої тканини, розвитку пневмосклерозу, а в деяких випадках і цирозу легені. Аналіз залишкових змін у трахеї та бронхах пацієнтів обох груп наведений у табл. 4.10. Безпосередній вплив самих ефективних ПТП ізоніазиду й рифаміцину натрієвої солі на специфічне ураження слизової бронхів, а також виражена протизапальна і протиалергічна дія флютиказону пропіонату, його спроможність пригнічувати синтез колагену і сполучної тканини, призвели до значного зменшення

рубцевих стенозів – тільки у 3 ((14,3 ± 7,6) %) пацієнтів ОГ після завершення лікування були діагностовані рубцеві стенози II–III ст.

Таблиця 4.10

Залишкові зміни в трахеї та бронхах після завершення лікування, (M ± m) %

Групи хворих	Залишкові зміни в трахеї та бронхах			
	відсутність стенозу або рубцевий стеноз бронхів I ст.		рубцевий стеноз бронхів II–III ст.	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
ОГ	17	81,0 ± 8,6*	3	14,3 ± 7,6*
КГ	10	37,0 ± 9,35	17	63,0 ± 9,3

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

Застосування стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії, без місцевого застосування ПТП і протизапальних засобів, у більшої половини хворих призводить до розвитку незворотних рубцевих стенозів бронхів II–III ст. у 17 ((63,0 ± 9,3) %) пацієнтів, $p < 0,05$.

Отже, запропонований спосіб лікування пацієнтів на ВДТБ із супутнім специфічним ураженням трахеї та бронхів, дозволяє шляхом додаткового призначення до стандартного режиму антимікобактеріальної хіміотерапії ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі у інгаляціях через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату досягти зменшення великих залишкових змін у легенях – на 28,1 %, рубцевих стенозів бронхів II–III ст. – на 48,7 %, загальної тривалості лікування – на (1,5 ± 0,4) міс.

Запропонована інгаляційна хіміотерапія є нескладною у виконанні і може знайти широке застосування в закладах практичної охорони здоров’я фтизіатричного профілю.

Таким чином, застосування інгаляційного введення препаратів в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ з ураженням трахеї та бронхів призводить до:

– підвищення частоти припинення бактеріовиділення – на 29,7 % за 1-й міс. лікування; розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін – на 24,3 %; зменшення великих залишкових змін у легенях – на 28,1 %, рубцевих стенозів бронхів II-III ст. – на 48,7 %;

– скорочення термінів припинення бактеріовиділення – на (1,1 ± 0,3) міс., розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях – на (1,2 ± 0,4) міс. та зменшення загальної тривалості лікування – на (1,5 ± 0,4) міс.

4.3. Ефективність інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні гатифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

З метою вивчення ефективності застосування гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії було обстежено та проліковано 73 хворих на ВДТБ. Хворі ОГ були розподілені на 2 підгрупи: в ІА групі (20 осіб) отримували гатифлоксацин замість ізоніазиду, в ІБ групі (21 особа) отримували гатифлоксацин замість етамбутолу. Хворі II групи (32 чоловіки) приймали стандартний режим хіміотерапії.

Перед початком проведення ІФ хіміотерапії клінічні прояви туберкульозу легень були зафіксовані у більшості пацієнтів, які входили у дослідження. На наявність кашлю скаржилися 19 (95 %) пацієнтів ІА групи, 19 (90,5 %) – ІБ та 29 (90,6 %) пацієнтів II групи. Виділення мокротиння слизового та слизово-гнійного характеру відмічалося у 17 (85 %) пацієнтів ІА групи, 18 (85,7 %) – ІБ та 25 (78,1 %) пацієнтів II групи. Задишку при фізичному навантаженні відмічали більшість пацієнтів всіх груп: 16 (80 %) – у ІА, 15 (71,4 %) – у ІБ та 24 (75 %) пацієнти у II групі відповідно. Динаміку зникнення зазначених вище клінічних проявів туберкульозу представлено у табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Динаміка основних клінічних показників протягом ІФ в залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії,

(M ± m) %

Клінічні ознаки	Групи хворих					
	ІА (n=20)		ІБ (n=21)		ІІ (n=32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
1	2	3	4	5	6	7
Кашель: – до лікування	19	95,0 ± 4,9	19	90,5 ± 6,4	29	90,6 ± 5,2
– через 1 тиж.	6	30,0 ± 10,2	7	33,3 ± 10,3	7	21,9 ± 7,3
– через 2 тиж.	16	80,0 ± 8,9*	15	71,4 ± 9,9	17	53,1 ± 8,8
– через 3 тиж.	17	85,0 ± 8,0	16	76,2 ± 9,3	22	68,8 ± 8,2
– через 4 тиж.	17	85,0 ± 8,0	18	85,7 ± 7,6	25	78,1 ± 7,3
Мокротиння: – до лікування	17	85,0 ± 8,0	19	90,5 ± 6,4	29	87,5 ± 5,8
– через 1 тиж.	6	30,0 ± 10,2	8	38,1 ± 10,6	9	28,1 ± 8,0
– через 2 тиж.	16	80,0 ± 8,9	18	85,7 ± 7,6*	20	62,5 ± 8,6
– через 3 тиж.	16	80,0 ± 8,9	19	90,5 ± 6,4	25	78,1 ± 7,3
– через 4 тиж.	17	85,0 ± 8,0	19	90,5 ± 6,4	29	87,5 ± 5,8
Задишка: – до лікування	16	80,0 ± 8,9	15	71,4 ± 9,9	24	75,0 ± 7,7
– через 1 тиж.	2	10,0 ± 8,9	1	4,8 ± 4,6	3	9,4 ± 5,2
– через 2 тиж.	7	35,0 ± 10,6	6	28,6 ± 9,9	8	25,0 ± 7,7
– через 3 тиж.	10	50,0 ± 11,1	10	47,6 ± 10,9	14	43,8 ± 8,8
– через 4 тиж.	14	70,0 ± 10,2	14	66,7 ± 10,3	21	65,6 ± 8,4

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється від такого у хворих ІІ групи, $p < 0,05$.

Як свідчить табл. 4.11, значне зменшення або припинення кашлю у пацієнтів відмічали у всіх групах вже після першого тижня хіміотерапії – у 6 (30 %) осіб ІА групи, у 7 (33,3 %) – ІБ та у 7 (21,9 %) осіб ІІ групи, $p > 0,05$. Протягом наступного тижня припинення або значне зменшення кашлю спостерігали у переважній більшості пацієнтів у режими терапії яких був включений гатифлоксацин – у 16 (80 %) із 19 ІА групи та у 15 (71,4 %) із 19 ІБ групи, у хворих, які отримували стандартну терапію відсутність кашлю була достовірно меншою – у 17 (53,1 %) із 29 осіб ($p_{ІА-ІІ} < 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$). Це обумовлено тим, що гатифлоксацин володіє високою бактерицидною активністю проти МБТ та широкого спектру грам позитивних та грам негативних мікроорганізмів, які відіграють велику роль у виникненні запалення у бронхах. Через наступних 2 тижні припинення або значне зменшення кашлю наступило майже у всіх пацієнтів у досліджуваних групах – 85 %, 90,5 %, 87,5 % відповідно, $p > 0,05$.

Відповідна картина спостерігалася і при дослідженні динаміки виділення мокротиння – у режимах хіміотерапії, у яких хворим призначали гатифлоксацин, частота припинення (зменшення) мокротиння була достовірно вищою. Так, через 2 тижні лікування пацієнти, які приймали стандартну антимікобактеріальну терапію, скаржилися на кашель із виділенням мокротиння у 20 (62,5 %) випадків, що на 17,5 % більше ніж у пацієнтів ІА групи ($p_{ІА-ІІ} > 0,05$) і на 23,2 % у хворих ІБ групи ($p_{ІБ-ІІ} > 0,05$). Через 1 міс. лікування, виділення мокротиння при кашлі не спостерігали у жодного пацієнта, лише у 2 (10 %) хворих ІА групи, у 1 (4,8 %) – ІБ та 4 (12,5 %) хворих ІІ групи продовжувався сухий кашель, $p > 0,05$.

Зменшення задишки у хворих відбувалося повільно, достовірних відмінностей між групами не встановлено. Так, через два тижні лікування зменшення задишки відмічали лише у 7 (35 %), 6 (28,6 %) і 8 (25 %) осіб у всіх групах хворих відповідно, $p > 0,05$, що пов’язано із особливостями патогенезу туберкульозу, особливостями якого є вкрай повільні репаративні процеси у легеневій паренхімі. Збереження задишки у великої кількості пацієнтів

обумовлено великим, поширеним специфічним процесом із масивним ураженням паренхіми легень.

Динаміка припинення бактеріовиділення в залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії відображена у табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Динаміка припинення бактеріовиділення в залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії, (M ± m) %

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА (n = 20)		ІБ (n = 21)		ІІ (n = 32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
До початку лікування:						
– МБТ+	19	95,0 ± 4,9	20	95,2 ± 4,6	29	90,6 ± 5,2
– МБТ–	1	5,0 ± 4,9	1	4,8 ± 4,7	3	9,1 ± 4,3
– через 2 тижні	3	15,8 ± 8,4	4	20,0 ± 8,9	4	13,8 ± 6,4
– через 4 тижні	10	52,6 ± 11,5	13	65,0 ± 10,7*	11	37,9 ± 9,0
– через 6 тижнів	14	73,7 ± 10,1	16	80,0 ± 8,9	18	62,1 ± 9,0
– через 8 тижнів	18	94,7 ± 5,1	20	100	26	89,7 ± 5,7
– через 12 тижнів	19	100	20	100	28	96,6 ± 3,3

Примітка. * – значення показника між ІБ і ІІ групами вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Оскільки гатифлоксацин володіє бактерицидною дією відносно МБТ, очікували підвищення частоти припинення бактеріовиділення в ІФ хіміотерапії. Заміна ізоніазиду на гатифлоксацин не призводить до достовірного підвищення частоти припинення бактеріовиділення через 4 тижні лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією: 10 (52,6 %) випадків знебацилення у ІА групі та 11 (37,9 %) – у ІІ групі ($p_{IA-II} > 0,05$). Заміна у режимі хіміотерапії препарату із бактеріостатичною активністю (етамбутол) на

препарат, який володіє високою бактерицидною дією проти МБТ (гатифлоксацин), привело до підвищення частоти припинення бактеріовиділення. Так, у пацієнтів ІБ групи через один місяць лікування відсутність МБТ у мокротинні методом бактеріоскопії діагностували у 13 (65 %) випадках у порівнянні із пацієнтами ІІ групи – 11 (37,9 %), $p_{ІБ-ІІ} < 0,05$. Відповідна тенденція спостерігалася і при подальшому лікуванні, але достовірної динаміки вже виявлено не було. Через 6 тижнів ІФ хіміотерапії припинення бактеріовиділення методом мазка наступило у 14 (73,7 %) – ІА, у 16 (80 %) – ІБ та у 18 (62,1 %) хворих ІІ групи ($p_{ІА-ІІ} > 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$).

Після завершення ІФ хіміотерапії відсутність МБТ у мокротинні було діагностовано у всіх 20 пацієнтів, які отримували гатифлоксацин замість етамбутолу (ІБ група); методом бактеріоскопії продовжувалося бактеріовиділення у 1 (5,2 %) хворого ІА групи та у 3 (10,3 %) – ІІ групи ($p_{ІА-ІІ} > 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$), що було обумовлено великим, поширеним специфічним процесом у легенях.

Отже, заміна етамбутолу на гатифлоксацин у стандартному режимі хіміотерапії за 1-й міс. лікування призводить до припинення бактеріовиділення у вірогідно більшої кількості пацієнтів. Заміна ізоніазиду на гатифлоксацин вірогідно не впливає на терміни припинення бактеріовиділення.

Стан розсмоктування запальних змін на рентгенограмі по закінченню ІФ в залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії представлений в табл. 4.13. Включення гатифлоксацину в режим лікування призвело до повного розсмоктування запальних тінеутворень на рентгенограмах після завершення ІФ хіміотерапії у 3 (15 %) осіб у ІА, 4 (19 %) – ІБ та у 5 (15,6 %) осіб ІІ групи, $p_{ІА-ІІ} > 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$. Заміна ізоніазиду (ІА) та етамбутолу (ІБ) на гатифлоксацин не призвела до вірогідного збільшення розсмоктування або ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях після завершення ІФ хіміотерапії у 15 (75 %) і 16 (76,2 %) випадках відповідно, порівняно із стандартною хіміотерапією – 22 (68,8 %) пацієнтів ($p_{ІА-ІІ} > 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$).

Таблиця 4.13

Вплив гатифлоксацину на розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях по закінченню ІФ хіміотерапії, (M ± m) %

Динаміка змін	Групи хворих					
	ІА (n=20)		ІБ (n=21)		ІІ (n=32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Розсмоктування	3	15,0 ± 8,0	4	19,0 ± 8,6	5	15,6 ± 6,4
Зменшення	15	75,0 ± 9,7	16	76,2 ± 9,3	22	68,8 ± 8,2
Без змін	2	10,0 ± 6,7	1	4,8 ± 4,6	4	12,5 ± 5,8
Наростання	–	–	–	–	1	3,1 ± 3,1

Відсутність позитивної динаміки на контрольних рентгенограмах діагностували у 2 (10 %), 1 (4,8 %) і 4 (12,5 %) пацієнтів в усіх групах відповідно, $p > 0,05$. Заміна етамбутолу на гатифлоксацин хоча і призводила до збільшення кількості пацієнтів із позитивною динамікою на 7,4 %, але достовірної динаміки виявлено не було, $p_{IA-II} > 0,05$.

Прогресування процесу (наростання вогнищево-інфільтративних змін у легенях) спостерігали лише у 1 (3,1 %) хворого ІІ групи, що було пов´язано із низькою прихильністю до лікування. У пацієнтів ОГ після завершення ІФ хіміотерапії негативної динаміки не було діагностовано.

Вплив гатифлоксацину на частоту розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях залежно від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії наведено у табл. 4.14. Отже, за перших два місяці лікування після завершення ІФ хіміотерапії у 5-ї частини пацієнтів наступило значне розсмоктування або ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях. Призначення гатифлоксацину, як замість етамбутолу, так і замість ізоніазиду, не сприяло вірогідному підвищенню частоти розсмоктування патологічних змін у легенях – 5 (25 %) осіб у ІА, 5 (23,8 %) – у ІБ, 6 (18,8 %) – у ІІ групі, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IБ-II} > 0,05$.

Таблиця 4.14

Динаміка розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях, (M ± m) %

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА (n = 20)		ІБ (n = 21)		ІІ (n = 32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
2 міс.	5	25,0 ± 9,7	5	23,8 ± 9,3	6	18,8 ± 6,9
4 міс.	12	60,0 ± 11,0	15	71,4 ± 9,9	18	59,4 ± 8,7
6 міс.	19	95,0 ± 4,9	20	95,2± 4,6	28	87,5 ± 5,8

За наступних 2 міс. хіміотерапії частота розсмоктування або ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях була найвищою при застосуванні гатифлоксацину замість етамбутолу у стандартному режимі хіміотерапії – (71,4 ± 9,9) % хворих, що на 11,4 % більше ніж при застосуванні гатифлоксацину замість ізоніазиду та на 12 % більше, ніж при застосуванні стандартного режиму хіміотерапії, але вірогідної різниці між групами виявлено не було, p > 0,05. Після завершення основного курсу лікування, незалежно від застосування гатифлоксацину, у більшості пацієнтів наступило розсмоктування або ущільнення патологічних змін у легенях – у 19 (95 %), 20 (95,2 %) і 28 (87,5 %) хворих відповідно в усіх групах, p > 0,05. Торпідна рентгенологічна динаміка процесу була обумовлена низькою прихильністю до лікування (1 пацієнт у ІА і у ІІ групі) та великим, поширеним туберкульозним процесом у легенях (1 пацієнт у ІБ і 3 пацієнта у ІІ групі). При подальшому спостережені у терміни від 2-х до 4-х міс. наступило розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях.

Загоєння порожнин деструкції в легенях відносилося до одного з головних критеріїв оцінки режиму антимікобактеріальної хіміотерапії. З появою фторхінолонів IV покоління (зокрема гатифлоксацину, у якого виявилася потужна бактерицидна і стерилізаційна активність щодо МБТ,

сприятлива фармакокінетика та хороші профілі безпеки) припускали, що їх використання разом з іншими ПТП I ряду може призвести до скорочення загальної тривалості лікування туберкульозу легень. Результати застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду та етамбутолу у режимах ІФ хіміотерапії на частоту загоєння порожнин розпаду у легенях представлений у табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Вплив гатифлоксацину на інтенсивність регресії порожнин розпаду по закінченню ІФ хіміотерапії, (M ± m) %

Динаміка деструктивних змін	Групи хворих					
	ІА (n = 20)		ІБ (n = 21)		II (n = 32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Загоєння	4	20,0 ± 8,9	5	23,8 ± 9,3	5	15,6 ± 6,4
Регресія	12	60,0 ± 10,1	14	66,7 ± 10,3	18	56,3 ± 8,8
Без змін	3	15,0 ± 8,0	1	4,8 ± 4,6	6	18,8 ± 6,9
Збільшення	1	5,0 ± 4,9	–	–	2	6,3 ± 4,3

Застосування гатифлоксацину замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії призводить до загоєння порожнин розпаду у 5 (23,8 %) хворих, що на 8,2 % більше ніж при застосуванні стандартної хіміотерапії, $p_{ІБ-II} > 0,05$. Застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду призвело до збільшення частоти рубцювання каверн тільки 4,4 % у порівнянні із загальноприйнятою терапією, $p_{IA-II} > 0,05$. Позитивна динаміка (зменшення розмірів каверн, стоншення стінок) відмічалася у хворих всіх груп, вірогідного впливу гатифлоксацину не відмічали у 12 ((60,0 ± 10,1) %) осіб ІА, у 14 ((66,7 ± 10,3) %) – ІБ та у 18 ((56,3 ± 8,8) %) II груп, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{ІБ-II} > 0,05$. Відсутність позитивної динаміки (без змін) діагностували у 4 (15 %) пацієнтів ІА групи, 1 (4,8 %) – ІБ та у 6 (18,8 %) хворих II групи, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{ІБ-II} > 0,05$. Негативна динаміка (прогресування специфічного процесу після завершення ІФ), як

зазначалося вище, була пов'язана із низькою прихильністю до лікування та поганою переносимістю ПТП.

Частота загоєння порожнин розпаду в залежності від застосування гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії наведена в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Динаміка загоєння порожнин розпаду в залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії, (M ± m) %

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА (n = 20)		ІБ (n = 21)		ІІ (n = 32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
2 міс.	4	20,0 ± 8,9	5	23,8 ± 9,3	5	15,6 ± 6,4
4 міс.	14	70,0 ± 10,3	16	76,2 ± 9,3	22	68,8 ± 8,2
6 міс.	19	95,0 ± 4,9	21	100	30	93,8 ± 4,3

Після завершення ІФ хіміотерапії призначення гатифлоксацину не призвело до підвищення частоти загоєння порожнин розпаду. Найбільш ефективним виявився режим із використанням гатифлоксацину замість етамбутолу – загоєння деструкцій у легенях спостерігалося у 5 (23,8 %) пацієнтів, але у порівнянні із стандартною хіміотерапією вірогідної різниці в частоті загоєння каверн не встановлено – 5 (15,6 %) хворих, $p_{IA-II} > 0,05$.

Найбільша частота загоєння порожнин розпаду відмічалася після завершення 4-го міс. хіміотерапії – біля 70 % у кожній із груп. Найбільш ефективними виявилися режими хіміотерапії із включення гатифлоксацину – рубцювання каверн спостерігалося у 14 (70 %) хворих ІА групи та у 16 (76,2 %) – ІБ групи, що було на 1,2 % і 7,4 % більше ніж при застосуванні стандартної антимікобактеріальної терапії, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IБ-II} > 0,05$.

Після завершення підтримуючої фази хіміотерапії у всіх пацієнтів ІБ групи наступило загоєння порожнин розпаду у легенях. У 1 ((5,0 ± 4,9) %) хворого ІА групи та у 2 ((6,3 ± 4,3) %) хворих ІІ групи ($p > 0,05$) зберігалися

деструкції у легенях, що було обумовлено, як вже зазначалося вище, низькою прихильністю до лікування та великим, поширеним специфічним процесом у легенях.

Отже, призначення гатифлоксацину замість етамбутолу в стандартних режимах антимікобактеріальної хіміотерапії не призвело до підвищення частоти розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнин розпаду у легенях, як по завершенні ІФ хіміотерапії, так і після завершення основного курсу лікування.

Ефективність лікування хворих ІА групи не поступалася стандартній хіміотерапії, як за частотою розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях – (25,0 ± 9,7) % і (18,8 ± 6,9) % відповідно після 2-х міс. лікування ($p_{IA-II} > 0,05$), так і за частотою загоєння порожнин розпаду у легенях (20,0 ± 8,9) % і (15,6 ± 6,4) % відповідно після 2-х міс. хіміотерапії ($p_{IA-II} > 0,05$).

Таким чином, гатифлоксацин може бути призначений замість ізоніазиду в ІФ при його непереносимості.

Приведені дані по частоті зникнення клінічних симптомів (припинення кашлю, мокротиння, задишки) та частоті припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду показали неоднозначні результати по ефективності гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії. З метою визначення спроможності гатифлоксацину скоротити основний курс лікування, проаналізовані терміни зникнення клінічної та рентгенологічної симптоматики у залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії, дані наведені у табл. 4.17.

Враховуючи те, що гатифлоксацин відноситься до IV покоління фторхінолонів, які характеризуються високою активністю у відношенні до МБТ, так і до грам (+) і грам (–) аеробів, внутрішньоклітинних збудників ІАнаеробів, порівняно з ізоніазидом та етамбутолом, його призначення в ІФ хіміотерапії дозволяє швидко зменшити кашель із виділенням харкотиння.

Таблиця 4.17

Терміни зникнення клінічної симптоматики у пацієнтів різних груп в залежності від режиму антимікобактеріальної хіміотерапії, (M ± m)

Показники	Групи хворих		
	ІА	ІБ	ІІ
	(M ± m)	(M ± m)	(M ± m)
Кашель (тижд.)	1,6 ± 0,1*	1,8 ± 0,2	2,2 ± 0,2
Мокротиння (тижд.)	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,1*	2,1 ± 0,2
Задишка (тижд.)	2,6 ± 0,3	2,5± 0,3	2,9 ± 0,2
Припинення бактеріовиділення (тижд.)	5,2 ± 0,6	4,7 ± 0,4*	5,9 ± 0,5
Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін (міс.)	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,3
Загоєння порожнин розпаду (міс.)	4,2 ± 0,3	4,0 ± 0,3	4,4 ± 0,2
Тривалість стаціонарного лікування (міс.)	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,6 ± 0,2

Примітка. * – ступінь достовірності показників між основними групами та контролем ($p < 0,05$).

Так, при застосуванні гатифлоксацину замість ізоніазиду у стандартному режимі хіміотерапії припинення кашлю наступило за (1,6 ± 0,1) тижні, що вірогідно менше ніж у пацієнтів, які отримували загальноприйняту терапію – за (2,2 ± 0,2) тижні, $p_{IA-II} < 0,05$. При застосуванні гатифлоксацину замість етамбутолу у пацієнтів ІБ групи відмічали вірогідне зменшення термінів припинення виділення мокротиння – (1,5 ± 0,1) тижні у порівнянні із хворими КГ – (2,1 ± 0,2) тижні, $p_{IБ-II} < 0,05$.

Застосування гатифлоксацину не вплинуло на терміни зникнення (зменшення) симптомів задишки, які у всіх досліджуваних групах були більше 2-х тижнів – (2,6 ± 0,3), (2,5± 0,3), (2,9 ± 0,2) тижнів відповідно в усіх групах хворих, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IБ-II} > 0,05$.

Метою заміни етамбутолу на гатифлоксацин у стандартному режимІАнтимікобактеріальної хіміотерапії було створення режиму у якому всі препарати (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, гатифлоксацин) володіють

бактерицидною активністю проти МБТ. Застосувавши даний режим у пацієнтів ІБ групи, отримали вірогідне скорочення термінів припинення бактеріовиділення бактеріоскопічним методом (4,7 ± 0,4) тижні у порівнянні із стандартною терапією (5,9 ± 0,4) тижні ($p_{ІБ-II} < 0,05$). Заміна препарата із бактерицидною активністю ізоніазида на гатифлоксацин (ІА група) не призвела до скорочення термінів припинення бактеріовиділення – (5,2 ± 0,6) – і (5,9 ± 0,5) тижнів, ($p_{IA-II} > 0,05$).

Заміна ізоніазиду на гатифлоксацин в ІФ хіміотерапії не призвела до покращення репаративних процесів у легенях – терміни розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін – (4,1 ± 0,3) міс. та загоєння порожнин деструкції – (4,2 ± 0,3) міс. вірогідно не відрізнялися від стандартної терапії – (4,6 ± 0,3) міс. і (4,4 ± 0,2) міс. відповідно, $p_{ІБ-II} > 0,05$.

По завершенні ІФ хіміотерапії частота припинення бактеріовиділення була однаково високою у всіх хворих (у 94,7 % – ІА, у 100 % – ІБ та у 89,7 % хворих ІІ групи, $p > 0,05$). Більшість зазначених пацієнтів продовжувала підтримуючу фазу хіміотерапії в амбулаторних умовах, тому і тривалість стаціонарного лікування також не відрізнялася – (2,4 ± 0,2) міс. у ІА групі, (2,2 ± 0,2) міс. у ІБ та (2,6 ± 0,2) міс. у ІІ групі, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{ІБ-II} > 0,05$.

Таким чином, застосуванням гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ призводить до:

– підвищення частоти зникнення клінічних проявів захворювання через 2 тижні лікування: кашлю на 26,9 %, мокротиння на 23,2 %, порівняно з стандартним режимом хіміотерапії, $p < 0,05$;

– підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 27,1 % за 1-й міс. лікування, $p < 0,05$;

– скорочення термінів припинення бактеріовиділення до (4,7 ± 0,4) тижні у порівнянні із стандартною схемою лікування – (5,9 ± 0,5) тижні, $p < 0,05$.

− вірогідно не впливає на частоту розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін та загоєння порожнин розпаду в легенях.

4.4. Частота та характер побічних реакцій при парентеральному введенні протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії

Враховуючи дані літератури, щодо побічної дії похідних гідразиду нікотинової кислоти, рифаміцинів та етамбутолу, до уваги брали частоту виникнення ПР та їх клінічні прояви. В ході дослідження суміжні ПР потрібно було диференціювати з побічною дією інших препаратів. За основу брали дані авторів, де в ході дослідження враховували наявність інших клінічних ознак прояву ПР хіміотерапії, а при неможливості точного встановлення препарату, що викликав розвиток ускладнень, застосовували відміну одного чи декількох ПТП. При зменшенні або зникненні проявів ПР після відміни того чи іншого ПТП, його вважали причинним вказаної недуги.

Частота та вид ПР в ІФ хіміотерапії наведені у табл. 4.18.

Таблиця 4.18

Частота та вид ПР в ІФ хіміотерапії, (M ± m), %

Вид ПР	Групи хворих					
	I ОГ (n=65)		II ОГ (n=38)		КГ (n=65)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Шлунково-кишкові	3	4,6 ± 2,6*	1	2,6 ± 2,6*	10	15,4 ± 4,5
Гепатотоксичні	10	15,4 ± 4,5	5	13,2 ± 5,5	14	21,5 ± 5,1
Неврологічні	–	–	1	2,6 ± 2,6	4	6,2 ± 3,0
Алергічні	2	3,1 ± 2,1*	2	5,3 ± 3,6	11	16,9 ± 4,7
Артралгії	1	1,5 ± 1,5	–	–	1	1,5 ± 1,5
Нефротоксичні	1	1,5 ± 1,5	1	2,6 ± 2,6	1	1,5 ± 1,5
Поєднання декількох видів ПР	4	6,2 ± 3,0*	2	5,3 ± 3,6*	13	20,0 ± 5,0
Всього хворих з ПР	13	20,0 ± 5,0	8	21,1 ± 6,6	23	35,4 ± 5,9

Примітка. * − різниця показника між ОГ та КГ достовірна ($p < 0,05$).

До ПР з боку ШКТ відносили: печію, послаблення випорожнень, нудоту та блювоту без змін у біохімічному дослідженні крові. При оцінці частоти

проявів ПР з боку ШКТ була виявлена достовірна різниця між ОГ та КГ. В І ОГ ПР визначались у 4,6 % хворих, у 2,6 % пацієнтів ІІ ОГ групи та у 15,4 % хворих КГ, $p < 0,05$.

Як свідчить табл. 4.18. у всіх досліджуваних групах були виявлені поодинокі випадки таких ПР, як артралгії та нефротоксичність. Нейротоксичний вплив препаратів, що проявлялось головним болем, головокружінням, парестезіями був виявлений у 1 хворого ((2,6 ± 2,6) %) ІІ ОГ групи та 4 пацієнтів ((6,2 ± 3,0) %) КГ, $p > 0,05$. Розвиток медикаментозної алергії був достовірно нижчим у групі, що отримувала 3 в/в ПТП та визначався у 2 хворих ((3,1 ± 2,1) %) – І ОГ та у 11 пацієнтів ((16,9 ± 4,7) %) КГ, $p < 0,05$. За частотою прояву алергічних реакцій ІІ ОГ (5,3 %) наближалась до І ОГ, проте порівняно з КГ їх частота не набувала достовірних значень, тобто при застосуванні 2-х ПТП в/в ми бачили виражену тенденцію до зменшення частоти прояву медикаментозної алергії порівняно з пероральним прийомом всіх ПТП.

Наявність гепатотоксичних реакцій оцінювали за наступними показниками: нудота, блювота, підвищення рівня амінотрансфераз, білірубіну, ГГТП. Основні біохімічні маркери цитолітичного та холестатичного синдрому представлені в табл. 4.19. Як вказують дані, рівень загального білірубіну змінювався у межах нормальних величин протягом терміну спостереження у обох ОГ та КГ, а також між внутрішньогруповими показниками, проте достовірної різниці між показниками виявлено не було. При аналізі, як внутрішньогрупових, так і міжгрупових середніх значень рівня прямого білірубіну та показника ГГТП (маркерів холестазу), також не було встановлено достовірної різниці у досліджуваних групах.

Таблиця 4.19

Вплив різних режимів антимікобактеріальної хіміотерапії в ІФ на біохімічні показники крові, (M ± m)

Показник	Групи хворих					
	І ОГ		ІІ ОГ		КГ	
	До лікування	60 доз ІФ	До лікування	60 доз ІФ	До лікування	60 доз ІФ
Білірубін загальний (нкмоль/л)	13,4 ± 0,7	12,6 ± 1,0	13,5 ± 0,9	13,1 ± 0,7	13,8 ± 0,9	14,8 ± 1,1
прямий (нкмоль/л)	2,2 ± 0,3	3,4 ±0,6	2,3 ± 0,3	3,1 ± 0,6	2,4 ± 0,2	3,3 ± 0,3
АлАТ (од/л)	15,6 ± 1,9	28,9 ± 2,8 $^{*\#}$	18,6 ± 2,0	33,5 ± 3,1$^{\#}$	17,6 ± 2,5	37,8 ± 3,1$^{\#}$
ГГТП (ммоль/л)	17,9 ± 2,1	29,4 ± 5,8	16,4 ± 1,6	20,9 ± 1,7	15,6 ± 3,1	23,3 ± 2,5
Креатинін (мкмоль/л)	86,4 ± 2,2	89,6 ± 3,1	84,9 ± 2,6	87,0 ± 2,0	85,2 ± 1,6	91,1 ± 2,5

Примітки:

1. * − різниця показника між ОГ та КГ вірогідна ($p < 0,05$).

2. # − різниця показника до лікування та після 60 доз ІФ вірогідна ($p < 0,05$).

Дослідження наявності цитолітичного синдрому встановило, що в ході лікування відбувалось достовірне збільшення рівня показника, що вивчався в кожній з досліджуваних груп на тлі лікування: з (15,6 ± 1,9) од/л до (28,9 ± 2,8) од/л в І ОГ, з (18,6 ± 2,0) од/л до (33,5 ± 3,1) од/л в ІІ ОГ та з (17,6 ± 2,5) од/л до (37,8 ± 3,1) од/л в КГ, $p < 0,05$. Також рівень розвитку синдрому цитолізу був достовірно вищим в КГ – (37,8 ± 3,1) од/л у порівнянні з І ОГ (28,9 ± 2,8) од/л, в якій пацієнти замість перорального застосування ПТП – ізоніазид, рифаміцин натрієву сіль та етамбутолу гідрохлорид отримували шляхом в/в інфузії, $p < 0,05$. Слід також зауважити, що попри достовірне підвищення рівня

показника АлАТ він не виходив за межі референтних значень норми у кожній з досліджуваних груп.

Аналізуючи дані частоти ПР при застосуванні схем лікування із заміною перорального застосування деяких препаратів на в/в введення їх застосування слід зауважити:

– між групами із різними способами застосування препаратів достовірна різниця виявлена при проявах ПР з боку ШКТ. У І ОГ ПР визначались у 4,6 % хворих та в 2,6 % пацієнтів ІІ ОГ, що значно менше, ніж у хворих КГ.

– гепатотоксичність, яку оцінювали за наявністю нудоти, блювоти, підвищення рівня трансаміназ, білірубіну, ГГТП, на 6 % частіше відмічалась у хворих КГ.

– при комплексному в/в застосуванні ПТП спостерігалась виражена тенденція до зменшення частоти прояву алергічних реакцій у порівнянні з пероральним прийомом. У всіх досліджуваних групах виявлялись поодинокі випадки таких ПР, як артралгії та нефротоксичність.

4.5. Частота та характер побічних реакцій при застосуванні гатифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії

ПР різного ступеня тяжкості у досліджуваних хворих реєстрували в різні періоди проведення ІФ хіміотерапії – з перших тижнів до її завершення. Тяжкими ПР вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами, зміненими лабораторними показниками, що вимагало відміни препарату або всього режиму хіміотерапії без подальшого відновлення прийому препарату або продовження його прийому у зміненому режимі (дозування, кратність прийому).

Під час прийому ПТП, в одного хворого могли реєструвати одну та більше ПР. Частота ПР, в тому числі із тяжкими проявами, при застосуванні гатифлоксацину наведені у табл. 4.20.

Таблиця 4.20

Переносимість гатифлоксацину в ІФ антимікобактеріальної хіміотерапії, (M ± m)

Групи хворих	n	Кількість хворих із побічними реакціями			
		всього		з тяжкими проявами	
		абс.	M ± m	абс.	M ± m
ІА	20	5	25,0 ± 9,7	1	5,0 ± 4,9
ІБ	21	6	28,6 ± 9,9	1	4,8 ± 4,6
ІІ	32	7	21,9 ± 7,3	2	6,3 ± 4,3

При застосуванні гатифлоксацину замість етамбутолу (ІБ група) у стандартній антимікобактеріальній хіміотерапії збільшується кількість побічних дій – на 6,7 % порівнянні із загальноприйнятою терапією – 21,9 %, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$. При застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду, кількість пацієнтів із ПР також збільшилася, але вірогідної різниці порівняно зі стандартною терапією також не виявлено – 5 (25 %) осіб у ІА групі та 7 (21,9 %) осіб у ІІ групі, $p_{IA-II} > 0,05$.

ПР, які вимагали тимчасової відміни препарату або всього режиму хіміотерапії, зустрічалися не часто і свідчать про відносно задовільну переносимість гатифлоксацину протягом 2-х міс. ІФ лікування. По одному випадку ПР із важкими проявами було діагностовано в ОГ – 1 (5 %) пацієнт у ІА групі, 1 (4,8 %) – у ІБ та 2 (6,3 %) пацієнти у ІІ групі, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$.

ПР, які виникали у пацієнтів в ІФ хіміотерапії із використанням гатифлоксацину, були різноманітними – від шлунково-кишкових до ендокринних, дані про їх частоту наведені у табл. 4.21.

Аналіз наведених даних вказує, що кількість ПР з боку ШКТ (біль у животі, печія, порушення апетиту, блювання, нудота, спрага, метеоризм) при використанні гатифлоксацину замість етамбутолу та ізоніазиду не збільшилася

у порівнянні із стандартною хіміотерапією – 2 (10 %), 1 (4,8 %), 2 (6,3 %) випадків відповідно в усіх групах хворих, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IБ-II} > 0,05$.

Також режими хіміотерапії з використанням гатифлоксацину відзначаються низькою гепатотоксичністю – всього по одному випадку у кожній із груп.

Таблиця 4.21

Частота та вид побічних реакцій при застосуванні гатифлоксацину в ІФ антимікобактеріальної хіміотерапії, (M ± m)

Вид побічних реакцій	Групи хворих					
	ІА (n = 20)		ІБ (n = 21)		ІІ (n = 32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Шлунково-кишкові	2	10,0 ± 6,7	1	4,8 ± 4,6	2	6,3 ± 4,3
Гепатотоксичні	1	5,0 ± 4,9	1	4,8 ± 4,6	2	6,3 ± 4,3
Неврологічні	1	5,0 ± 4,9	–	–	1	3,1 ± 3,1
Алергічні	–	–	1	4,8 ± 4,6	2	6,3 ± 4,3
Серцево-судинні	1	5,0 ± 4,9	2	9,5 ± 6,4	–	2,3 ± 2,2
Ендокринні	–	–	1	4,8 ± 4,6	–	2,3 ± 2,2
Всього	5	25,0 ± 9,7	6	28,6 ± 9,9	7	21,9±7,3

У ІА групі був діагностований 1 (5 %) випадок неврологічних (нервозність, неспокій, порушення сну, безсоння, головний біль)ускладнень, у ІБ групі було констатовано по 1 (4,8 %) випадку алергічних реакцій (шкірні висипання, відчуття свербежу, фото сенсибілізація) та ендокринних порушень (коливання рівня цукру у крові, гіпоглікемія). Необхідно звернути увагу на ПР із сторони серцево-судинної системи (тахікардія, брадикардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, периферичні набряки, подовження інтервалу QT на ЕКГ), які при застосуванні гатифлоксацину зустрічалися не часто – 1 (5 %) випадок у ІА групі і 2 (9,5 %) – у ІБ, але практично не

зустрічаються при стандартній хіміотерапії, $p > 0,05$. Тому, при наявності у хворих супутньої патології з боку серцево-судинної системи призначення гатифлоксацину повинно проводитись під ретельним спостереженням. Оскільки гатифлоксацин може подовжувати інтервал QT у деяких пацієнтів, перед його призначенням необхідно обов'язкове проведення ЕКГ, щоб уникнути ризику виникнення вентрикулярних аритмій.

Отже, застосування гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії замість етамбутолу призводить до виникнення ПР у 28,6 %, замість ізоніазиду – у 25 % випадків, що вірогідно не відрізняється від застосування стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії – у 21,9 % хворих; найбільш часто зустрічаються ПР з боку серцево-судинної системи та ШКТ.

РОЗДІЛ 5
ЗАСТОСУВАННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Для визначення ефективності лікування був проведений аналіз результатів обстеження в динаміці 2 груп хворих на ВДТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ. ОГ склали 48 хворих, які отримували в/в форми ПТП, в КГ 41 хворого застосовували стандартний режим хіміотерапії перорально. В кожного хворого обох груп було відібрано по одному найбільш інформативному вогнищу без деструкції, розміри якого дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі даних КТ. Всім хворим проводилась вихідна КТ і контрольні, після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. Для подальшого аналізу створений електронний архів даних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюдженої програми K-Pacs. Вимірювання денситометричних показників проводилося із застосуванням програм K-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS.

Технологію проведення оцінки результатів дослідження із застосуванням даних програм можна продемонструвати на конкретних прикладах обстеження хворих (рис. 5.1 та 5.2).

На рис. 5.1 зліва на вихідному обстеженні відзначено два вогнища, з різною щільністю на вимірюваній площі. Більше вогнище має середню щільність 50 HU, мінімальну щільність – - 42 HU, максимальну – 84 HU, та стандартне відхилення щільності – - 33,3 HU. Менше вогнище має середню щільність 30 HU, мінімальну щільність – 11 HU, максимальну – 50 HU, та стандартне відхилення щільності – 14,1 HU. Таким чином, ці два вогнища значно відрізняються по своїй морфологічній структурі, що знаходить своє відображення в різниці щільності. Більше вогнище по своїй структурі значно щільніше, але його структура неоднорідна включає ділянки з низькою та

високою щільністю. Менше вогнище має середню щільність нижчу, та більш однорідне по щільності. В ньому відсутні ділянки з високою щільністю, тобто вогнища знаходяться на різних фазах розвитку, і в меншому вогнищі ще не розпочалося відкладення кальцію. При контрольному обстеженні через 2 міс., яке представлено справа, видно, що верхнє менше вогнище розсмокталось повністю, а більше нижнє вогнище лише незначно зменшилось в розмірах та зросла середня щільність до 57 HU, мінімальна щільність зросла до 3 HU, максимальна до 94 HU, та стандартне відхилення щільності зменшилось до 30,8 HU, тобто вогнище стало щільнішим та одноріднішим по морфологічній структурі.

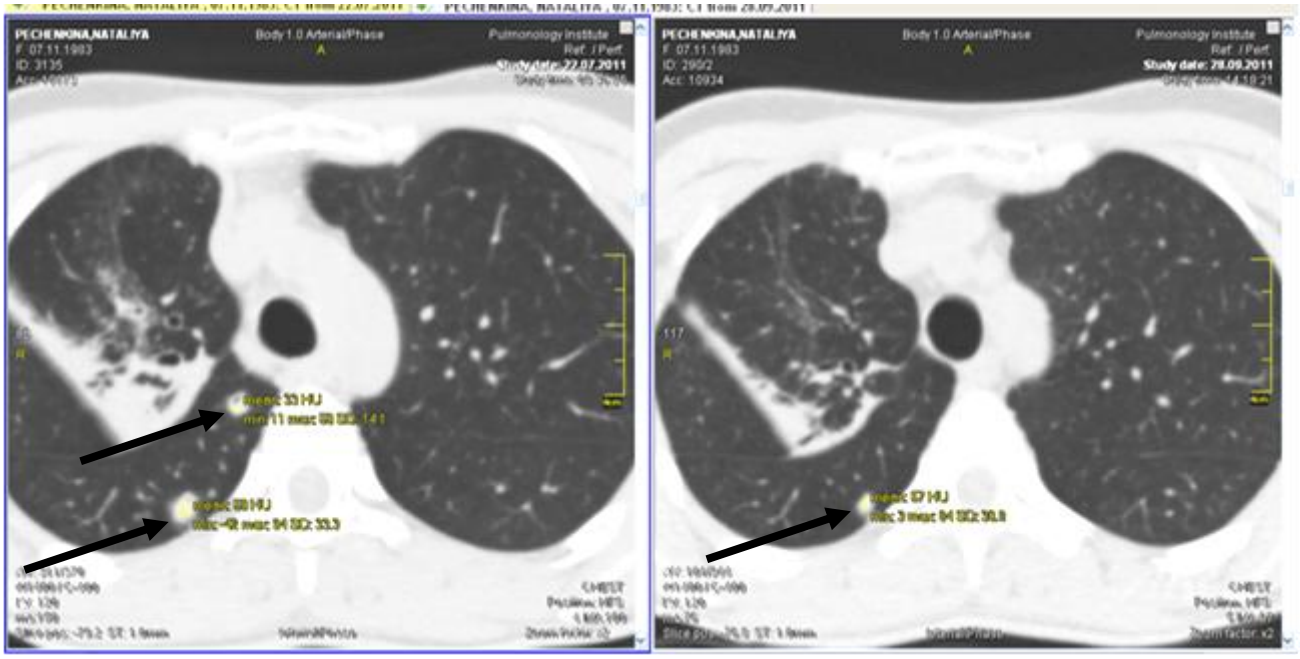


Рис. 5.1. Аксіальні зрізи КТ хворого Р. до початку лікування (зліва) та після ІФ хіміотерапії з даними денситометричних показників (стрілкою вказані вогнища)

Використання програми DICOM VIEVER PHILIPS дозволяє створювати таблиці щільності одного вогнища та їх документувати. Проведені денситометричні виміри, які представлені на рис. 5.2 дозволяють об´єктивізувати отримані результати досліджень, проводити їх аналіз, оцінювати динаміку вогнищ в процесі лікування.

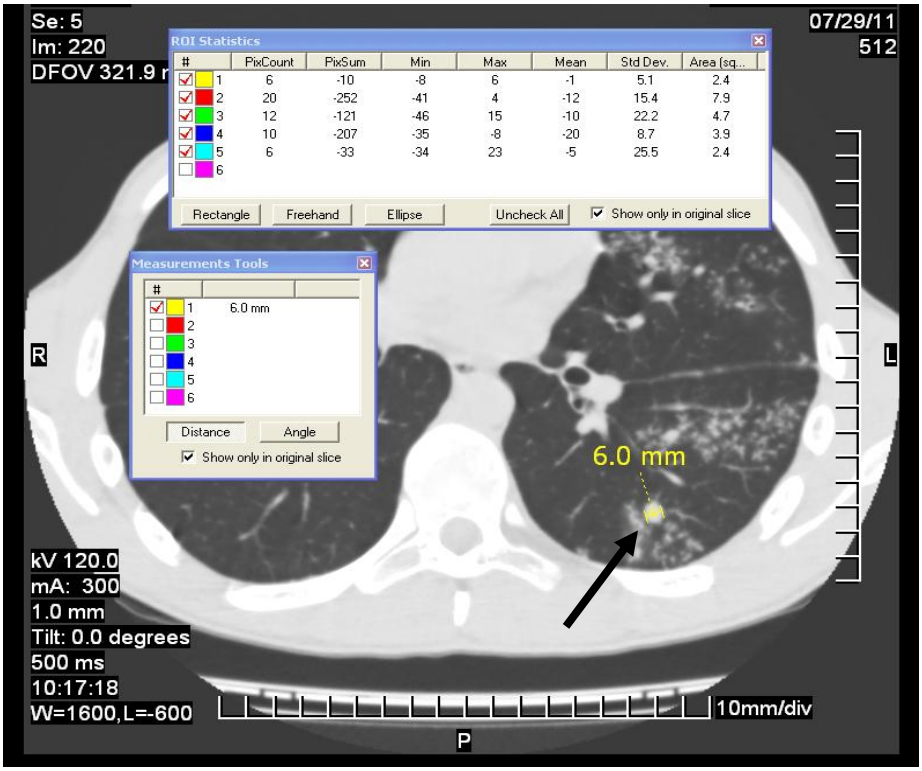


Рис. 5.2. Аксіальний зріз КТ хворого С. з дайком-в´ювером DICOM VIEVER PHILIPS та таблицями денситометричних показників вогнища нижньої долі лівої легені хворого (вогнище вказано стрілкою)

Вихідні середні денситометричні показники вогнищ основної та контрольної груп статистично достовірно не відрізнялись та становили (18,8 ± 16,7) і (20,3 ± 17,6) HU відповідно, що дозволило порівняти дані групи хворих (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вихідні середні значення денситометричних показників вогнищ (HU)

Показник	ОГ (n = 48)	КГ (n = 41)
	M ± m	M ± m
Щільність вогнищ	18,8 ± 16,7	20,3 ± 17,6

Достовірної різниці розмірів вогнищ ОГ та КГ перед початком лікування не відмічалось та відповідно становило (8,8 ± 3,9) мм. та (8 ± 2,9) мм.

Динаміка щільності вогнищ у хворих ОГ, які отримували внутрішньовенну антимікобактеріальну хіміотерапію представлена на рис. 5.3.

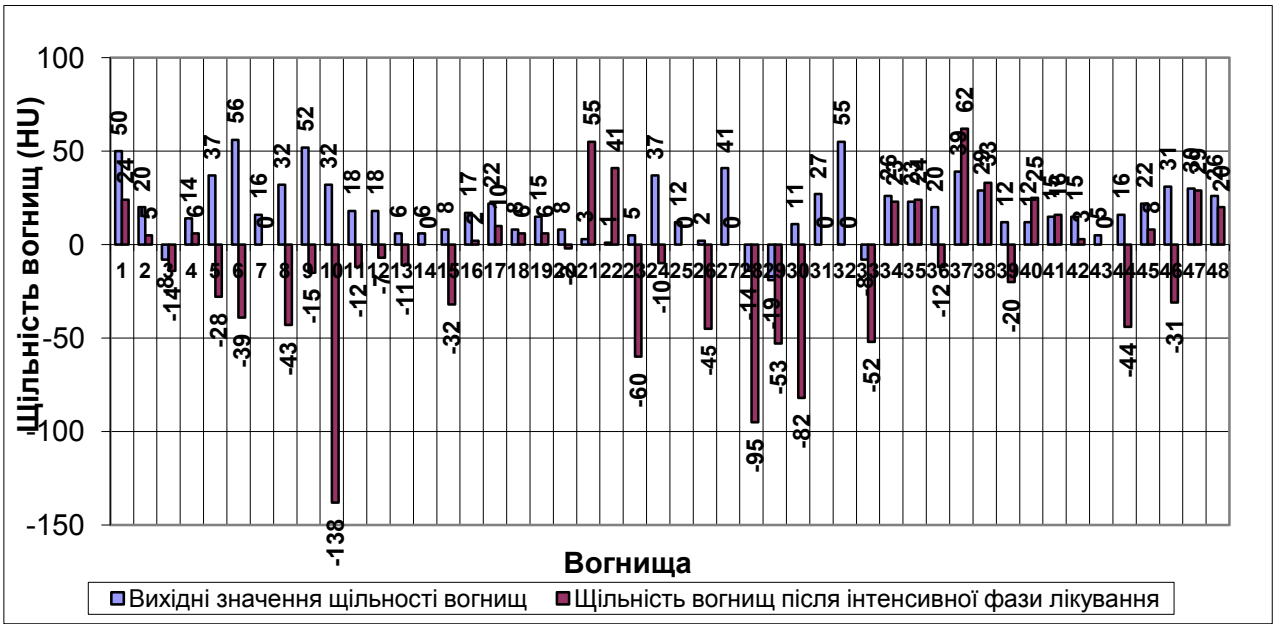


Рис. 5.3. Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих ОГ

З представленої гістограми видно, що після закінчення ІФ лікування 6 (12,5 %) вогнищ розсмокталися, тільки 5 (10,4 %) вогнищ почали ущільнюватись, а решта 37 (77,1 %) вогнищ мають тенденцію до розсмоктування.

Динаміка середніх значень вогнищ у хворих КГ, які отримували стандартну антимікобактеріальну хіміотерапію перорально представлена на рис. 5.4.

На представленій гістограмі видно, що після ІФ хіміотерапії у хворих КГ розсмокталися 4 (9,7 %) вогнища, 11 (26,8 %) почали ущільнюватись, і лише 26 (63,4 %) вогнищ мали тенденцію до розсмоктування.

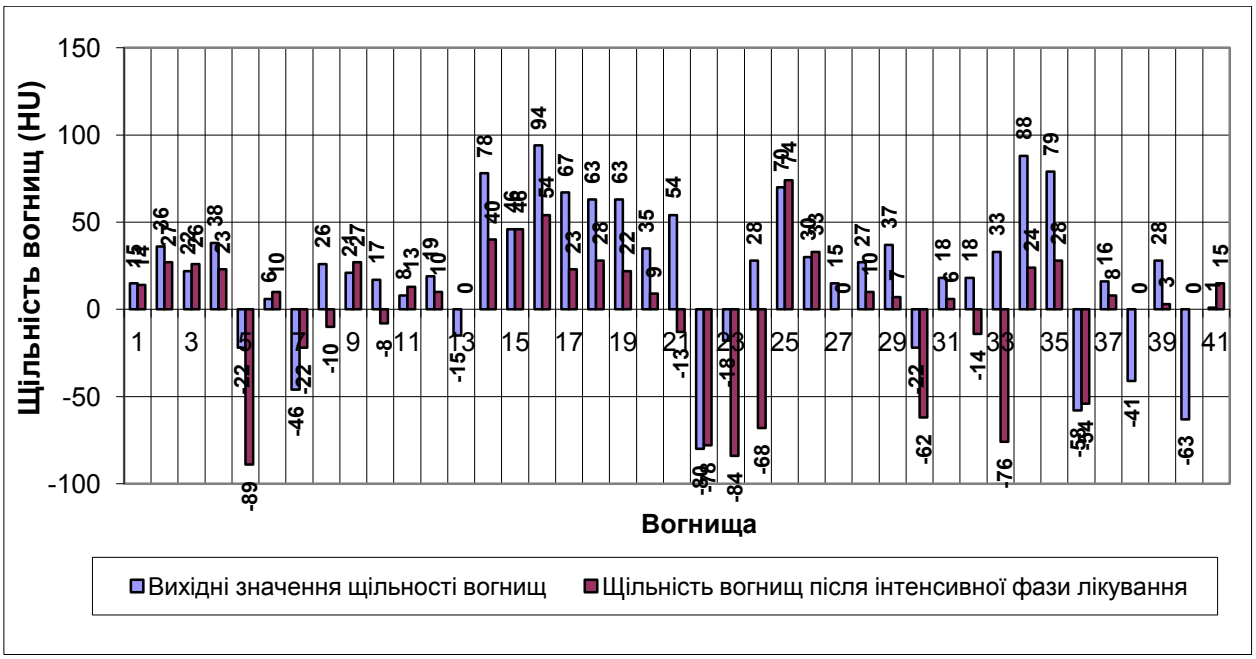


Рис. 5.4. Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих КГ

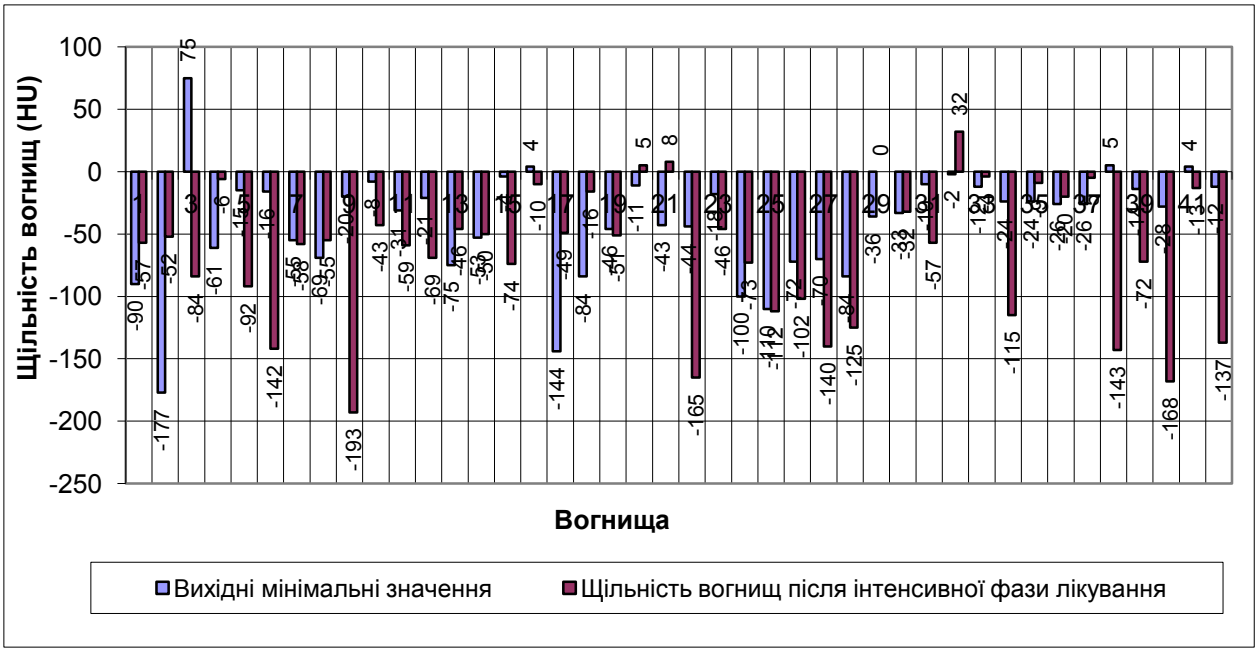


Рис. 5.5. Динаміка мінімальних значень щільності вогнищ хворих ОГ

Аналізуючи динаміку мінімальних значень щільності вогнищ (рис. 5.5 та 5.6) видно, що більшість вогнищ (28 (66,7 %)) у хворих ОГ мають тенденцію до розсмоктування за цими показниками, лише 14 (33,3 %) вогнищ з тенденцією до ущільнення, на відміну від хворих КГ у яких можуть розсмоктатись лише 54,1 % вогнищ, ущільнитись 29,7 %. А 6 вогнищ КГ за

даними мінімальної щільності зупинились в своїй динаміці. Прогнозувати подальший розвиток даних вогнищ можна враховуючи загальні дані щільності.

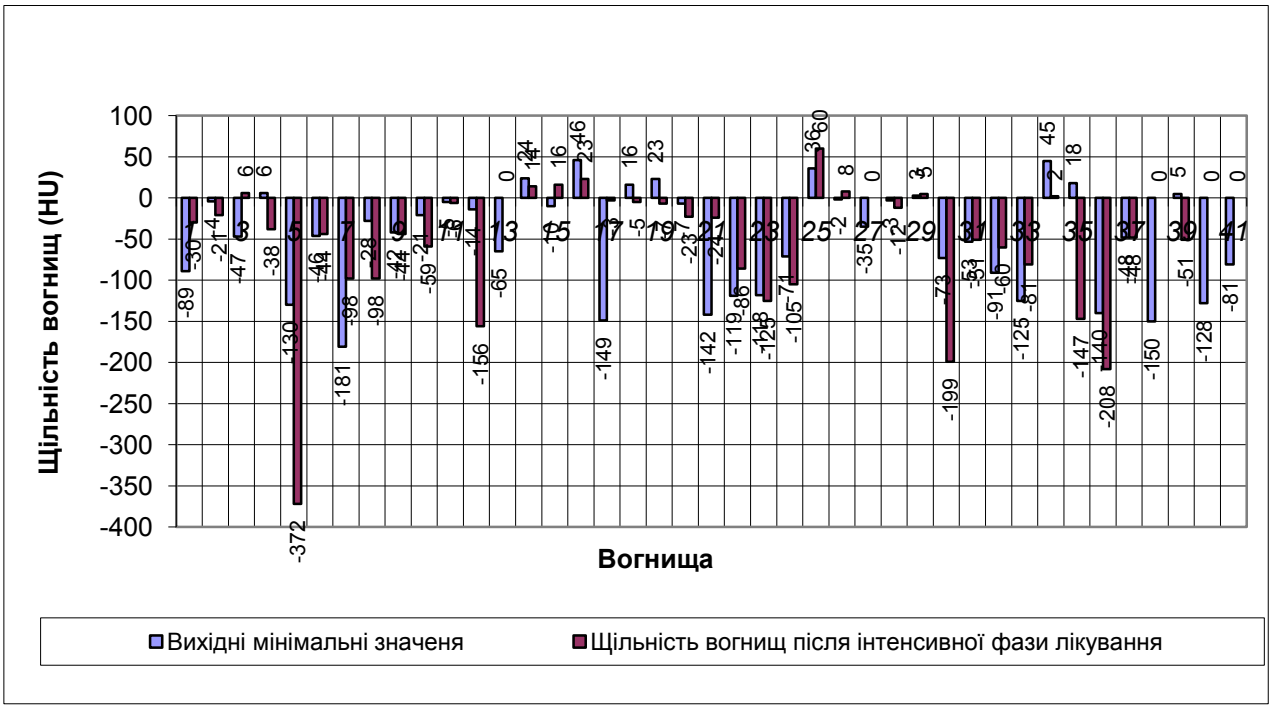


Рис. 5.6. Динаміка мінімальних значень щільності вогнищ хворих КГ

За результатами даних максимальної щільності вогнища хворих основної та контрольної груп мають майже однакову тенденцію до розсмоктування, яка спостерігається у 29 (70,7 %) та 26 (70,3 %) вогнищ відповідно. З тенденцією до ущільнення відмічається 12 (29,3 %) вогнищ ОГ проти 8 (21,6 %) вогнищ КГ. Без змін за даними значеннями залишились 3 (8,1 %) вогнища КГ, щільність яких все ж таки збільшувалась після ІФ хіміотерапії за даними середніх показників.

Результати ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ за даними КТ представлені в табл. 5.2. Отже, після в/в терапії більшість вогнищ розсмоктуються (12,5 %) або мають тенденцію до розсмоктування (77,1 %), на відміну від стандартної терапії, при якій більш характерна тенденція до ущільнення вогнищ (26,8 %).

Таблиця 5.2

Динаміка вогнищ після закінчення ІФ хіміотерапії

Показники	ОГ (n=42)		КГ (n=37)	
	абс.	%	абс.	%
Розсмоктування вогнищ	6	12,5	4	9,7
Тенденція до ущільнення вогнищ	5	10,4	11	26,8
Тенденція до розсмоктування вогнищ	37	77,1	26	63,4

Достовірної різниці середніх значень щільності вогнищ після закінчення ІФ лікування у хворих на ВДТБ залежно від способу прийому специфічної антимікобактеріальної хіміотерапії не спостерігалось (табл. 5.3)

Таблиця 5.3

Середні значення денситометричних показників вогнищ після ІФ хіміотерапії (HU)

Показник	Групи хворих	
	ОГ (n=42)	КГ (n=37)
	M ± m	M ± m
Щільність вогнищ	- 10.6 ± 39.2	1 ± 40.5

Щільність вогнищ основної та контрольної груп, які розсмоктались представлені на рис. 5.7 та 5.8 відповідно.

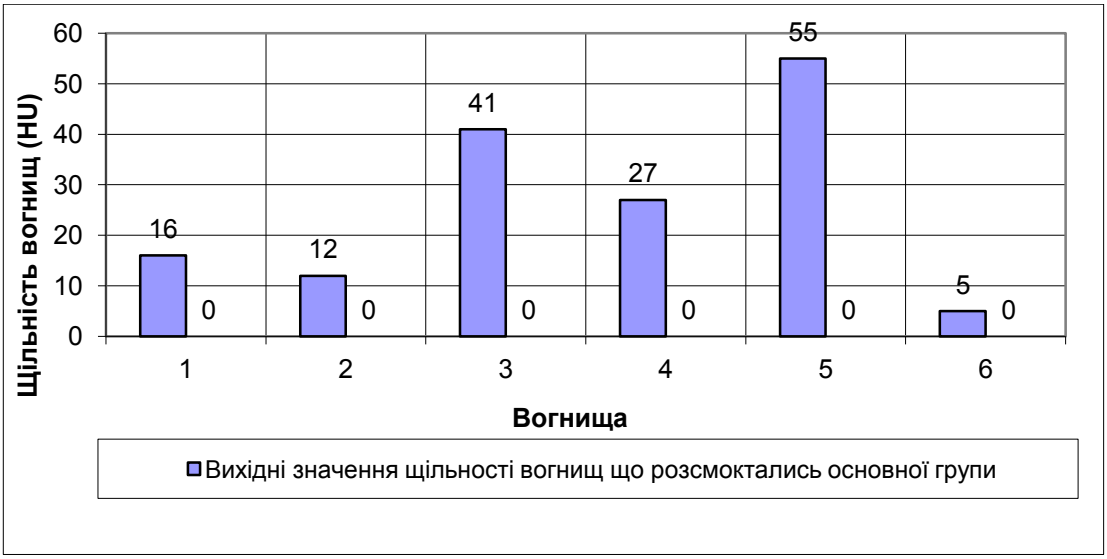


Рис. 5.7. Щільність вогнищ, які розсмоктались ОГ

Вогнища, які розсмоктались у хворих обох груп були різними за щільністю. В ОГ переважали більш щільні вогнища, від 5 до 55 (26 ± 17,3) HU, в КГ більшість вогнищ були «м´якими» із щільністю до - 63 (- 26 ± 29,1) HU, $p < 0,05$. Такі дані свідчать про те, що під дією парентеральних форм ПТП в ІФ хіміотерапії розсмоктался не тільки більш м´які вогнища, а навіть щільні вогнища, при пероральному застосуванні препаратів розсмоктался тільки м´які вогнища.

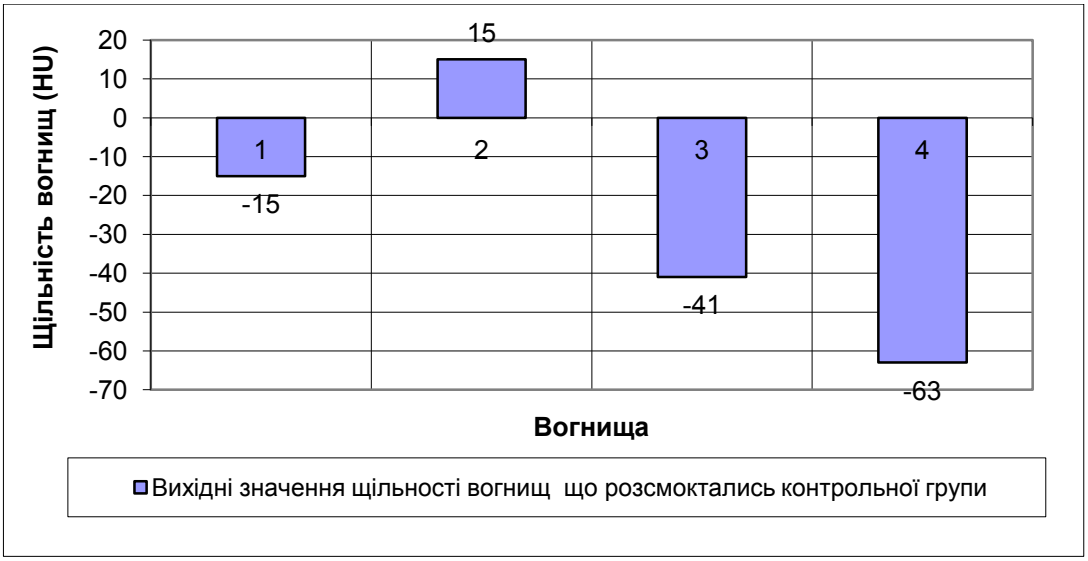


Рис. 5.8. Щільність вогнищ, які розсмоктались КГ

Динаміка розмірів вогнищ ОГ та КГ наведена на рис. 5.9 та 5.10.

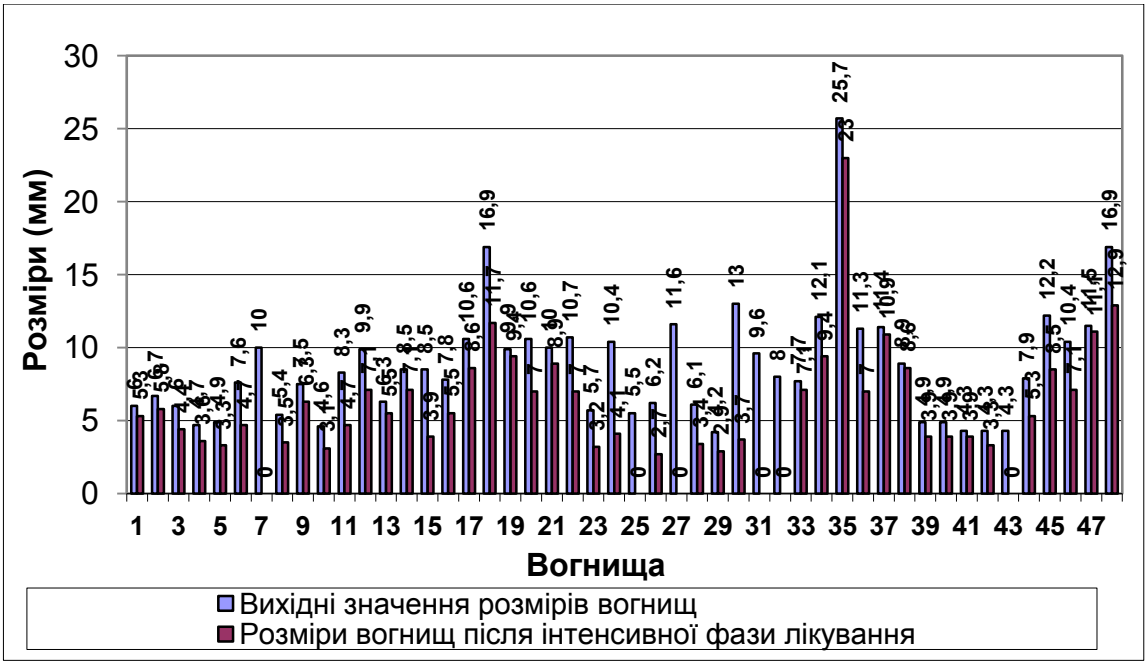


Рис. 5.9. Динаміка розмірів вогнищ ОГ

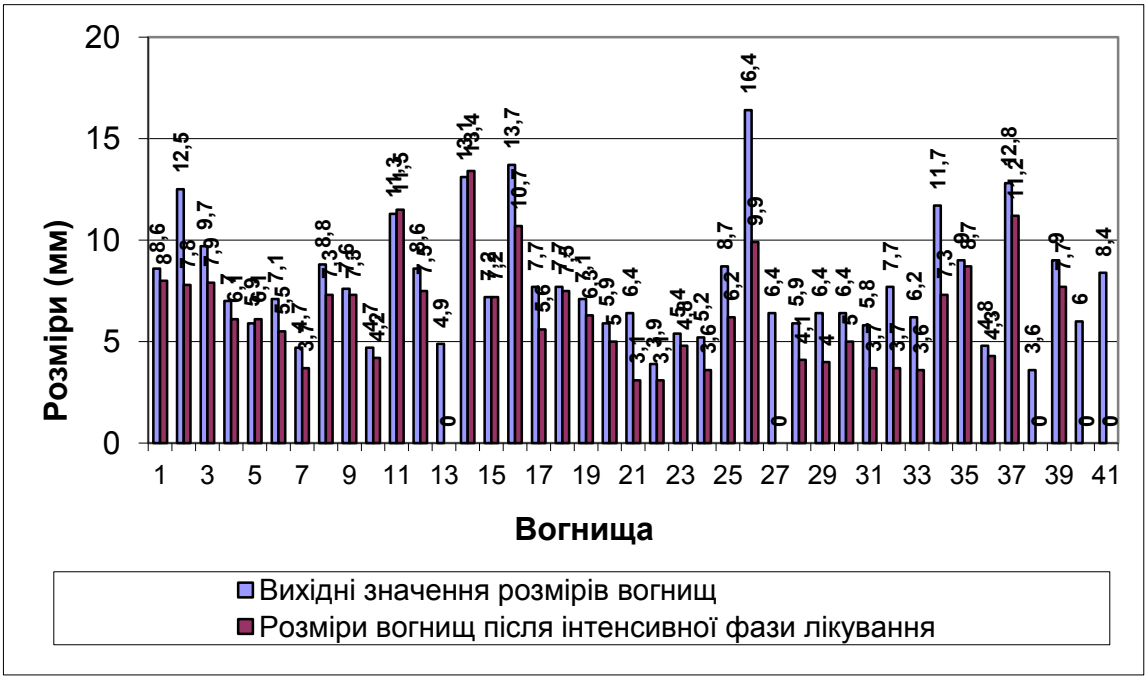


Рис. 5.10. Динаміка розмірів вогнищ КГ

Впродовж ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ розміри вогнищевих змін поступово зменшувались та на кінець склали в середньому у хворих ОГ (5,7 ± 4,1) мм., що на 35,2 % менше ніж перед початком лікування; у хворих КГ

відмічалась менша динаміка – (6,5 ± 3,2) мм., що менше порівняно з початком лікування на 25 %.

Аналіз динаміки розмірів вогнищ впродовж даного періоду в обох групах хворих дозволяє зробити висновок, що вогнища ОГ на кінець ІФ хіміотерапії менші на 10,2 % ніж вогнища КГ.

Після завершення основного курсу лікування визначалась динаміка вогнищ, які після закінчення ІФ хіміотерапії мали тенденцію до розсмоктування (табл. 5.4).

Вогнища, які мали тенденцію до розсмоктування після ІФ хіміотерапії із застосуванням парентеральних форм ПТП в більшості випадків (91,9 %) при подальшому контрольному обстеженні (після закінчення основного курсу лікування) розсмоктались та майже в 1,5 рази перевищували аналогічні показники при застосуванні пероральних форм препаратів, які розсмоктались у 65,4 % випадків. Інша частина даних вогнищ обох груп ущільнилась: 3 (8,1 %) вогнища ОГ та 9 (34,6 %) вогнищ КГ.

Таблиця 5.4

Динаміка вогнищ з тенденцією до розмоктування після завершення основного курсу лікування

Показники	ОГ (n=37)		КГ (n=26)	
	абс.	%	абс.	%
Розсмоктування вогнищ	34	91,9	17	65,4 *
Ущільнення вогнищ	3	8,2	9	34,6

Примітка. * − міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

Всі вогнища (основної та контрольної груп) з тенденцією до ущільнення після ІФ лікування по закінченні основного курсу лікування у 100 % випадків кальцинувались.

На основі проведеного аналізу денситометричних показників можна стверджувати, що при проведенні ІФ хіміотерапії туберкульозу із застосуванням в/в форм ПТП більшість вогнищ розсмоктался (12,5 %) або

мали тенденцію до розсмоктування (77,1 %), при чому розсмоктування характерне для більш щільних вогнищ ((26 ± 17,3) HU). При застосуванні стандартної пероральної хіміотерапії протягом даного періоду лікування навпаки, характерна тенденція до ущільнення вогнищ у 26,8 % із розсмоктуванням більш м´яких ((- 26 ± 29,1) HU).

Після завершення основного курсу лікування в/в застосування ПТП у хворих на ВДТБ достовірно призводить до подальшого розсмоктування 91,9 % вогнищ, у яких після ІФ хіміотерапії передбачалась відповідна тенденція.

Комп`ютерна денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень є інформативним методом оцінки ефективності лікування і дозволяє об'єктивно оцінювати і порівнювати різні методи і схеми антимікобактеріальної хіміотерапії ВДТБ.

РОЗДІЛ 6
РОЗРОБЛЕННЯ АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ХІМІОТЕРАПІЇ

Для лікування пацієнтів на ВДТБ чинними наказами МОЗ України рекомендований курс хіміотерапії протягом 6 міс. Даний курс лікування складається із двох фаз: початкової або ІФ, і фази продовження або доліковування. В ІФ здійснюється переважно стаціонарна щоденна антимікобактеріальна хіміотерапія з метою пригнічення розмноження мікобактеріальної популяції, досягнення її суттєвого зменшення й часткової стерилізації ділянки ураження. У фазі продовження проводять щоденну або інтермітуючу терапію в стаціонарі, санаторії чи амбулаторно з метою досягнення клінічної ефективності (припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду, запального процесу або проведення передопераційної підготовки).

Вперше діагностовані хворі на туберкульоз відносяться до 1 і 3 категорій лікування. До 1 категорії належать хворі на туберкульоз різних локалізацій з бактеріовиділенням, а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення: міліарним, дисемінованим, деструктивним легеневим туберкульозом (при поодиноких порожнинах понад 3 см або при наявності більш ніж 3-х порожнин меншого розміру; менінгітом, казеозною пневмонією). Тобто до даної категорії хворих відносяться пацієнти із важким, розповсюдженим специфічним процесом різних локалізацій, який вимагає диференційованого підходу до лікування, зокрема застосування більш інтенсивних режимів хіміотерапії із різними способами введення препаратів.

Неефективність лікування ВДТБ в багатьох випадках обумовлена розповсюдженими та занедбаними процесами, супутнім специфічним

ураженням трахеї та бронхів, непереносимістю хіміотерапії, наявністю супутніх захворювань та резистентністю.

Продовження тривалості хіміотерапії призводить до значного зростання перерв у лікуванні, недотримання режиму хіміотерапії, збільшення кількості побічних реакцій, зростання вартості лікування.

Враховуючи вище зазначене, нами були проведені дослідження з вивчення ефективності застосування в/в введення ПТП у хворих з важким. поширеним процесом, які переконливо довели, що застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду шляхом в/в введення в ІФ хіміотерапії призводить до вірогідно більш швидкого припинення бактеріовиділення, у порівнянні з пероральним прийомом хіміопрепаратів (1,7 ± 0,1) та (2,1 ± 0,1) міс. Також було встановлено, що в/в введення препаратів на 15,7 % зменшує кількість хворих з проявами інтоксикації в перші 2 тижня лікування у порівнянні із пероральним застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду.

У пацієнтів на туберкульоз легень із супутнім специфічним процесом у бронхах та трахеї тільки призначення ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі додатково через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату до ІФ стандартної хіміотерапії призводить до підвищення частоти припинення бактеріовиділення– на 29,7 % за 1-й міс. лікування; розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін – на 14,3 %; зменшення великих залишкових змін у легенях – на 28,1 %, рубцевих стенозів бронхів II–III ст. – на 38,7 %.

Також було встановлено, що застосування гатифлоксацину замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення на 27,1 % за 1-й міс. лікування, призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення на (1,2 ± 0,4) тижні у порівнянні із стандартною схемою лікування. Застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду протягом ІФ вірогідно не призводить до погіршення результатів лікування. Виходячи із проведених досліджень нами розроблений алгоритм

ведення випадку ВДТБ в залежності від важкості та розповсюдженості процесу, переносимості ПТП (рис. 6. 1).

За данним алгоритмом передбачається:

1. Проведення перед початком антимікобактеріальної хіміотерапії дослідження мокротиння на МБТ молекулярно-генетичним методом та методом посіву (BACTEC). Антимікобактеріальна хіміотерапія проводиться в залежності від резистентності МБТ та поширеності і локалізації процесу:

1.1. При відсутності резистентності МБТ до ПТП призначається стандартна хіміотерапія – ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід протягом 2-х міс;

1.1.1. При наявності поширеного специфічного процесу у легенях (міліарний, дисемінований туберкульоз, деструктивний легеневий процес (поодинокі порожнини понад 3 см або більш ніж 3-х порожнин меншого розміру, казеозна пневмонія), наявність супутньої патології ШКТ, при якій знижується всмоктування ПТП (синдром мальабсорбції та ін.) – призначається ізоніазид, рифаміцин натрієва сіль, етамбутолу гідрохлорид в/в та піразинамід перорально протягом 2-х міс.;

1.1.2. При наявності супутнього ураження специфічним процесом трахеї та бронхів призначається до стандартного режиму антимікобактеріальної хіміотерапії (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід) інгаляційно через небулайзер ізоніазид і рифаміцин натрієва сіль та інгаляційно сальметерол і флютиказону пропіонат протягом 2-х міс.

1.2. При наявності непереносимості ізоніазиду призначається гатифлоксацин, рифампіцин, етамбутол, піразинамід протягом 2-х міс.;

1.3. При наявності непереносимості етамбутолу призначається гатифлоксацин, рифампіцин, етамбутол, піразинамід протягом 2-х міс.

Запропонований алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії доступний, простий у використанні і дозволяє досягти високих результатів лікування в короткі терміни незважаючи на тяжкість і розповсюдженість процесу та непереносимість ізоніазиду та етамбутол.

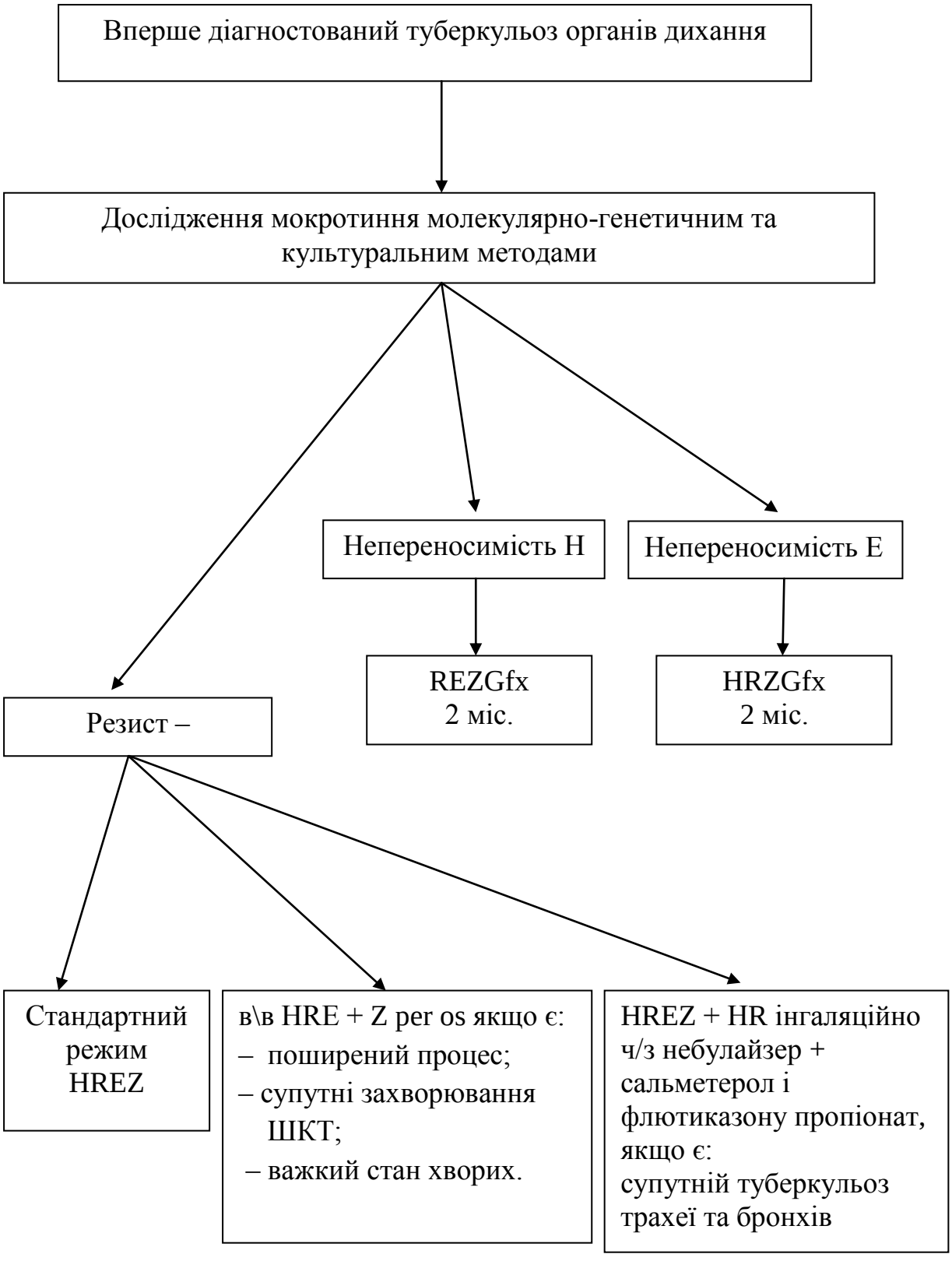


Рис. 6.1. Алгоритм ведення випадку ВДТВ в ІФ хіміотерапії

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Однією з причин серйозної епідеміологічної ситуації з туберкульозу легень та зниження ефективності антимікобактеріальної хіміотерапії в значній мірі пов´язане із поширенням розповсюджених занедбаних форм туберкульозу легень з наявністю множинних порожнин розпаду, поєднанні легеневого туберкульозу з ураженням трахеобронхіального дерева та іншою супутньою патологією, поганою переносимістю ПТП, низькою прихильністю до лікування тощо [52, 138, 218].

Одним із пріорітетних завдань фтизіатрії є ефективне лікування хворих на ВДТБ, що попереджує розвиток рецидивів, МРТБ та розповсюдженню нових випадків захворювання [113].

Тактика у відношенні випадків ВДТБ на сьогодні вже розроблена [82] і полягає у застосуванні основних ПТП І ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та їх комбінації) з тривалістю ІФ 2 міс. Але, незважаючи на науково-практичне обгрунтування наявних стандартів хіміотерапії хворих на туберкульоз, ефективність лікування залишається низькою і загоєння порожнин розпаду наступає в 70 – 85 % хворих після 6 – 12 міс. хіміотерапії, у 27,3 % пацієнтів лікування виявлялось неефективним, в 11,1 % з них продовжувалося бактеріовиділення [77]. Все це обумовлює пошук шляхів підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ.

Враховуючи наведене, основною метою роботи було підвищення ефективності та скорочення термінів лікування хворих на ВДТБ шляхом оптимізації режимів ІФ антимікобактеріальної хіміотерапії, в/в та інгаляційного способів введення протитуберкульозних препаратів.

У проведеному дисертаційному дослідженні вирішувались наступні задачі:

1. Вивчити БАК при різних режимах антимікобактеріальної хіміотерапії та способах введення ПТП у хворих на ВДТБ.

2. Дослідити створювані концентрації ПТП в сироватці крові в

залежності від способу їх введення.

3. Визначити клінічну ефективність ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ при застосовуванні різних режимів хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного введення препаратів.

4. Вивчити частоту ПР при застосовуванні короткострокових та стандартних режимів хіміотерапії для лікування хворих на ВДТБ.

5. Вивчити можливість використання комп´ютерної денситометрії для об´єктивізації результатів в ІФ та в кінці лікування у хворих на ВДТБ.

6. Розробити алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, біохімічних, мікробіологічних, функціональних та статистичних методів дослідження.

З´ясування даних питань вирішувались в рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому вивчали безпосередні результати ІФ хіміотерапії 168 хворих на ВДТБ. Ці пацієнти були розподілені на три групи: І ОГ – 65 хворих, у яких застосовувалось в/в введення ізоніазиду, рифаміцин натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду + пероральне застосування піразинаміду, ІІ ОГ − 38 хворих, у яких застосовувалось в/в введення ізоніазиду та етамбутолу гідрохлориду + пероральне застосування рифампіцину і піразинаміду та КГ (65 хворих), які приймали стандартну пероральну терапію.

Хворі в основних та контрольній групах не відрізнялись за віком та статтю, однаково часто в усіх групах були пацієнти працездатного віку, переважали чоловіки. У переважної кількості хворих всіх груп був виявлений інфільтративний, поширений, частіше деструктивний туберкульозний процес.

Для вивчення ефективності застосування гатифлоксацину в ІФ хіміотерапії було включено 73 хворих на ВДТБ. З метою визначення найбільш ефективного режиму хіміотерапії пацієнти ОГ були розподілені дві підгрупи: пацієнти ІА (20 осіб) отримували гатифлоксацин замість ізоніазиду, пацієнти

ІБ (21 особа) отримували гатифлоксацин замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії. Хворі КГ (32 чоловіки) приймали стандартну терапію.

Всі хворі між собою не відрізнялись за віком та статтю, переважали чоловіки працездатного віку. У переважної кількості хворих всіх груп був виявлений інфільтративний туберкульоз легень. Обов'язковим критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність порожнини розпаду в легенях. У переважної частини пацієнтів всіх груп туберкульозом була вражена частина долі легені, у кожного четвертого хворого діагностували двобічне ураження. У більшості пацієнтів, бактеріовиділення виявляли методом посіву та мазка харкотиння. У частини пацієнтів МБТ виявили тільки культуральним методом.

При вивченні ІФ антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих на ВДТБ з туберкульозним ураженням трахеї та бронхів із застосуванням інгаляційного введення препаратів взяли участь 48 пацієнтів. Всі хворі були розподілені на дві групи – ОГ (21 пацієнт), яким додатково до ПТП I ряду призначали ізоніазид 0,15 г і рифаміцин натрієву сіль 0,15 г інгаляційно через небулайзер, бронхолітик сальметерол 50 мкг + флютиказону пропіонат 250 мкг по 1 вдиху двічі на добу щоденно протягом 2-х міс. ІФ лікування та КГ (27 пацієнтів), які одержували стандартну антимікобактеріальну хіміотерапію за 1 категорією.

У пацієнтів із супутнім специфічним ураженням бронхів та/або трахеї специфічний процес у легенях характеризувався наявністю порожнин розпаду і супроводжувався бактеріовиділенням. Пацієнти із МРТБ з дослідження виключалися.

Відповідно до протоколу ефективність лікування оцінювали за критеріями комплексу клініко-рентгенологічних та мікробіологічних показників: зникнення клінічної симптоматики, терміни припинення бактеріовиділення (мікроскопічно та культурально), динаміка патологічних змін в легенях та бронхах, термінами тривалості стаціонарного лікування, частотою та характером ПР в ІФ хіміотерапії.

Клінічний огляд та всі загально-клінічні дослідження пацієнтів проводили на початку, в ході та наприкінці лікування. Загальні аналізи крові й сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз на міс. Мікроскопічне дослідження харкотиння проводилось кожні два тижні протягом ІФ лікування, молекулярно-генетичне («GeneXpert») – на початку лікування, культуральне дослідження харкотиння – 1 раз у 2 міс. протягом всього основного курсу лікування, рентгенологічне обстеження легень – на початку лікування, наприкінці ІФ та в кінці основного курсу хіміотерапії.

Була визначена антимікобактеріальна активність препаратів фторхінолонового ряду (III покоління – левофлоксацину та IV покоління – гатифлоксацину) й етамбутолу гідрохлориду, визначено їх МІК на тест–штамі МБТ (тип Humanus штам H37Rv) (результати наведені в 2 розділі).

При дослідженні різних лікарських форм гатифлоксацину (для інфузійного та перорального застосування) була визначена його тотожність, що полягала в однаковому рівні МІК і становить 0,06 мкг/мл, що в 10 разів менше ніж МІК левофлоксацину − 0,6 мкг/мл незалежно від форми введення обох препаратів.

Етамбутолу гідрохлорид має не тотожні МІК: МІК розчинної форми майже в тричі менша – 0,6 мкг/мл за пероральну форму лікарського засобу, МІК якої становить 2,0 мкг/мл.

З метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препаратів III − IV покоління фторхінолонів та препаратів І ряду в залежності від способу їх введення вивчали БАК через 1, 3 та 6 год.

Застосування фторхінолонів III – IV покоління протягом 3 год спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та високими рівнями БАК. Лише на 6 год відмічалося зменшення рівня сумарного показника БАК, який зберігався на рівні середніх та високих розведень у 75 % хворих, що отримували левофлоксацин та 83,3 % хворих, які застосовували гатифлоксацин. При застосуванні гатифлоксацину вірогідно частіше, аніж при

застосуванні левофлоксацину − у 66,7 % та 33,3 % випадків, вдається досягти високого рівня БАК.

У 100 % пацієнтів, що отримували ізоніазид, рифаміцин натрієву сіль та етамбутолу гідрохлорид шляхом в/в інфузії через 1 год після отримання препаратів були досягнуті високі рівнів БАК. При застосуванні ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу перорально, високих рівнів БАК було досягнуто у (73,3 ± 11,4) % пацієнтів, у решти були визначені середні рівні БАК (26,7 ± 11,4) %. Результати рівнів БАК на 3 год 1-ї та 2-ї груп свідчили про збереження показників у межах високих та середніх рівнів. Комплексне в/в застосування ПТП призводить до виключно великих та середніх рівнів БАК – на 6 год дослідження в/в застосування ПТП супроводжується великими (80 %) та середніми (20 %) рівнями БАК. У хворих із комплексним пероральним застосуванням ПТП високі рівні БАК відмічені у 26,7 %, а в 46,7 % осіб зафіксовано середній рівень БАК.

У хворих на ВДТБ з метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препаратів проведено дослідження фармакокінетичних характеристик етамбутолу гідрохлориду та препаратів фторхінолонового ряду: левофлоксацину та гатифлоксацину в залежності від способу їх введення.

В/в введення етамбутолу гідрохлориду супроводжувалось вищими показниками концентрації препарату в крові ніж пероральне його застосування. Зменшення рівня концентрації етамбутолу гідрохлориду при в/в введенні у 100 % випадків спостерігалось вже на 1 год обстеження. Середні значення пікових концентрацій перевищували значення МІК у 14 разів при в/в застосуванні етамбутолу гідрохлориду та у 1,6 рази при пероральному вживанні препарату. Середнє значення пікової концентрації етамбутолу гідрохлориду після в/в введення становить (8,4 ± 0,3) мкг/мл, що достовірно перевищує концентрацію етамбутолу гідрохлориду (3,2 ± 0,4) мкг/мл, при прийомі препарату перорально ($p < 0,05$).

Середні концентрації фторхінолонів (левофлоксацину та гатифлоксацину), досягають пікових концентрацій за короткий період часу на

протязі 1 – 2 год, і зберігаються на високому рівні протягом доби, незалежно від способу введення.

При використанні гатифлоксацину перорально пікові концентрації становили (4,2 ± 0,1) мкг/мл, а при використанні препарату в/в – (5,6 ± 0,2) мкг/мл ($p < 0,05$). Це вказує на те, що при використанні гатифлоксацину, для створення високих концентрацій препарату в крові доцільно використовувати парантеральний спосіб введення. Застосування гатифлоксацину, незалежно від способу введення препарату, дозволяє створювати концентрації, які перевищують МІК у багато разів протягом всієї доби.

Левофлоксацин незалежно від способу застосування створює в сироватці крові високі концентрації протягом 8 год: при застосуванні per os – від (15,2 ± 1,2) мкг/мл до (7,7 ± 0,7) мкг/мл, при в/в введенні – від (17,8 ± 1,2) мкг/мл до (7,1 ± 0,5) мкг/мл ($p > 0,05$). Через 24 год концентрація левофлоксацину в сироватці крові становить (0,5 ± 0,1) мкг/мл та (0,4 ± 0,1) мкг/мл при пероральному та парантеральному введеннях відповідно, що нижче від МІК препарату.

Дані щодо ефективності хіміотерапії у хворих ОГ та КГ при застосовуванні ПТП І ряду на тлі різних способів введення показали, що на час завершення ІФ нормалізація загального стану хворих була досягнута у 96,4 % хворих І ОГ, 96,8 % пацієнтів ІІ ОГ та у 90,6 % хворих КГ, у всіх представлених групах пацієнтів симптоми зникали раніше визначеного строку контролю (завершення ІФ), переважно до 28 дня від початку хіміотерапії. Середня тривалість симптомів інтоксикації у хворих І ОГ становила (9,6 ± 0,7) дні та (9,1 ± 0,8) дні в ІІ ОГ, на противагу КГ, де середня тривалість інтоксикаційного синдрому становила (13,4 ± 1,2) дні. Не було відмічено достовірної різниці між пацієнтами даних груп, у яких після отримання 60 доз ІФ продовжували визначатись катаральні явища. В І ОГ, так і в КГ на кінець ІФ хіміотерапії хрипи при аускультації зберігались в середньому (1,5 ± 1,5) % пацієнтів. Парентеральне застосування препаратів призвело до припинення бактеріовиділення у 100 % хворих, за результатами посіву, а за методом

мікроскопії мазка знебацилення було визначене у 97,5 % хворих І ОГ та у 95,8% пацієнтів ІІ ОГ. У хворих з поширеним туберкульозом легень застосування препаратів шляхом в/в введення призводить до вірогідно більш швидкого припинення бактеріовиділення, у порівнянні з пероральним прийомом хіміопрепаратів, (1,7 ± 0,1) та (2,1 ± 0,1) міс. відповідно, $p < 0,05$. На кінець ІФ хіміотерапії рубцювання порожнин деструкції було досягнуто в середньому у (57,8 ± 7,4) % хворих І ОГ, (54,2 ± 10,2) % ІІ ОГ, та у (48,9 ± 7,3) % пацієнтів з числа КГ. Середні терміни загоєння порожнин розпаду в І ОГ групі склали (3,2 ± 0,2) міс., (3,4 ± 0,4) міс. в ІІ ОГ, в КГ даний показник складав (3,7 ± 0,3) міс., ($p > 0,05$). При чому застосування ізоніазиду, ріфаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду шляхом в/в інфузії призводить до зменшення частоти розвитку ПР з боку ШКТ на 10,8 % та до зменшення медикаментозної алергії на 13,8 % у порівнянні із стандартним застосуванням ПТП перорально.

У пацієнтів на ВДТБ із туберкульозним ураженням трахеї та бронхів додаткове застосування до стандартної хіміотерапії ізоніазиду та рифаміцин натрієвої солі у інгаляціях через небулайзер в поєднанні із сальметеролом та флютиказону пропіонатом протягом 2-х міс. ІФ лікування призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення більше ніж на 1 міс. – (1,1 ± 0,3) міс. Відповідна тенденція відмічається і при розсмоктуванні та ущільненні вогнищево-інфільтративних змін у легенях – (4,4 ± 0,5) міс. в ОГ і (5,6 ± 0,5) міс. в КГ, ($p < 0,05$). Ефективна терапія туберкульозу бронхів позитивно впливала на перебіг туберкульозу легень, що в кінцевому підсумку дозволило досягти зменшення великих залишкових змін у легенях – на 28,1 %, рубцевих стенозів бронхів ІІ–ІІІ ст. – на 48,7 %, загальної тривалості лікування – на (1,5 ± 0,4) міс., що свідчить про позитивний вплив запропонованої інгаляційної терапії при наявності туберкульозу бронхів у даної категорії хворих.

В останні роки вивчена та встановлена висока протитуберкульозна активність фторхінолонів ІІІ−ІV поколінь (левофлоксацин, гатифлоксацин) по

відношенню до МБТ. Гатифлоксацин дозволяє досягти додатковий ефект по припиненню бактеріовиділення у 50 % хворих з мультирезистентністю, які неефективно лікувались режимами хіміотерапії із застосуванням офлоксацину і ципрофлоксацину [122]. Проте спільної думки дослідників щодо дози препарату та термінів його застосування у складі антимікобактеріальної хіміотерапії хворих на ВДТБ не існує.

Завдяки тому, що гатифлоксацин проявляє високу бактерицидну активність проти МБТ та широкого спектру грам (+) та грам (–) мікроорганізмів, які відіграють велику роль у виникненні запалення у бронхах вже через 2 тижні лікування припинення або значне зменшення кашлю спостерігали у переважної більшості пацієнтів у режими лікування яких був включений гатифлоксацин – у 16 (80 %) із 19 ІА групи та у 15 (71,4 %) із 19 ІБ групи, у хворих, які отримували стандартну хіміотерапію відсутність кашлю була достовірно меншою – у 17 (53,1 %) із 29 осіб (рІА-ІІ < 0,05, рІБ-ІІ > 0,05). При визначенні найбільш ефективного режиму ІФ хіміотерапії із застосування гатифлоксацину також було визначено, що заміна ізоніазиду на гатифлоксацин (ІА група) не призводить до достовірного підвищення частоти припинення мікобактеріовиділення через 4 тижні лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією: 10 (52,6 %) випадків знебацилення харкотиння у ІА групі та 11 (37,9 %) у ІІ групі (рІА-ІІ > 0,05). Також даний режим не поступався стандартній хіміотерапії, як за частотою розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях – у 60 % і 59,4 % хворих відповідно (рІА-ІІ > 0,05), так і за частотою загоєння порожнин розпаду у легенях 20 % і 15,6 % відповідно (рІА-ІІ > 0,05) після 2-х міс. хіміотерапії. Таким чином, гатифлоксацин може бути призначений замість ізоніазиду в ІФ при його непереносимості.

При застосуванні гатифлоксацину замість етамбутолу у пацієнтів ІБ групи відмічали вірогідне зменшення термінів припинення виділення мокротиння – (1,5 ± 0,1) тижні у порівнянні із хворими ІІ групи – (2,1 ± 0,2) тижні (рІБ-ІІ < 0,05). Після завершення ІФ хіміотерапії відсутність МБТ у

мокротинні було діагностовано у всіх 20 пацієнтів, які отримували гатифлоксацин замість етамбутолу (ІБ група), загоєння деструкцій у легенях спостерігалося у 5 (23,8 %) пацієнтів, що на 8,2 % більше ніж при застосуванні стандартної хіміотерапії, але вірогідної різниці не встановлено. Найбільша частота загоєння порожнин розпаду відмічалася після завершення 4 міс. хіміотерапії – біля 70 % у кожній із груп. Після завершення підтримуючої фази хіміотерапії у всіх пацієнтів ІБ групи наступило загоєння порожнин розпаду в легенях. Після завершення основного курсу антимікобактеріальної хіміотерапії, незалежно від застосування гатифлоксацину, у більшості пацієнтів наступило розсмоктування або ущільнення патологічних змін у легенях – у 19 (95 %), 20 (95,2 %) і 28 (87,5 %) хворих відповідно в усіх групах ($p > 0,05$).

Замінивши етамбутол на гатифлоксацин у пацієнтів ІБ групи, отримали вірогідне скорочення термінів припинення бактеріовиділення бактеріоскопічним методом (4,7 ± 0,4) тижнів у порівнянні із стандартною терапією (5,9 ± 0,4) тижнів ($pІБ\text{-}II < 0,05$), чого не спостерігалось при заміні препарата із бактерицидною активністю ізоніазида на гатифлоксацин (ІА група) – (5,2 ± 0,6) тижні ($pIA\text{-}II > 0,05$). При заміні ізоніазиду на гатифлоксацин в ІФ хіміотерапії також не спостерігалось покращення репаративних процесів у легенях – терміни розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін – (4,1 ± 0,3) міс. та загоєння порожнин деструкції – (4,2 ± 0,3) міс. вірогідно не відрізнялися від стандартної терапії – (4,6 ± 0,3) міс. і (4,4 ± 0,2) міс. відповідно ($pІБ\text{-}II > 0,05$).

Більшість зазначених пацієнтів продовжувала хіміотерапію (в підтримуючу фазу) в амбулаторних умовах, тому і тривалість стаціонарного лікування також не відрізнялася – (2,4 ± 0,2) міс. у ІА групі, (2,2 ± 0,2) міс. у ІБ та (2,6 ± 0,2) міс. у ІІ групі ($pIA\text{-}II > 0,05$, $pІБ\text{-}II > 0,05$).

Переносимість хіміотерапії вивчалась у всіх хворих даних груп. При застосуванні гатифлоксацину замість етамбутолу (ІБ група) у стандартній

антимікобактеріальній хіміотерапії збільшується кількість ПР – на 6,7 % до 28,6 % у порівнянні із загальноприйнятою терапією – 21,9 % (рІБ-ІІ > 0,05). При застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду, кількість пацієнтів із ПР також збільшилася, але вірогідної різниці у порівнянні із стандартною терапією також не виявлено – 5 (25 %) осіб у ІА групі та 7 (21,9 %) – у ІІ групі (рІА-ІІ > 0,05). По одному випадку ПР із важкими проявами було діагностовано в ОГ – 1 (5 %) пацієнт у ІА групі і 1 (4,8 %) – у ІБ та 2 (6,3 %) хворих у ІІ групі (рІА-ІІ > 0,05, рІБ-ІІ > 0,05).

ПР, які виникали у пацієнтів при проведені ІФ хіміотерапії із використанням гатифлоксацину, були різноманітним. Але кількість ПР з боку ШКТ (біль у животі, печія, порушення апетиту, блювання, нудота, спрага, метеоризм) при використанні гатифлоксацину не збільшилася у порівнянні із стандартною хіміотерапією – 2 (10 %), 1 (4,8 %), 2 (6,3 %) випадків відповідно в усіх групах хворих (рІА-ІІ > 0,05, рІБ-ІІ > 0,05). Також такі режими хіміотерапії відзначаються низькою гепатотоксичністю – всього по одному випадку у кожній із груп. У ІА групі було діагностовано 1 (5 %) випадок неврологічних (нервозність, неспокій, порушення сну, безсоння, головний біль), у ІБ групі було констатовано по 1 (4,8 %) випадку алергічних реакцій (шкірні висипання, відчуття свербежу, фото сенсибілізація) та ендокринних порушень (коливання рівня цукру у крові, гіпоглікемія). ПР із сторони серцево-судинної системи (тахікардія, брадикардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, периферичні набряки, подовження інтервалу QT на ЕКГ) при застосуванні гатифлоксацину зустрічалися не часто – 1 (5 %) випадок у ІА групі і 2 (9,5 %) – у ІБ, але практично не зустрічаються при стандартній хіміотерапії (р > 0,05). Тому, при наявності у хворих супутньої патології з боку серцево-судинної системи призначення гатифлоксацину повинно проводитись під ретельним спостереженням.

Використовували КТ для визначення ефективності результатів лікування. Для цього був проведений аналіз результатів обстеження 2 груп хворих на ВДТБ. ОГ склали 48 хворих, які отримували в/в форми ПТП, в КГ

41 хворого застосовували стандартну пероральну хіміотерапію. В кожного хворого обох груп було відібрано по одному найбільш інформативному вогнищу без деструкції, розміри якого дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Динаміку вогнищ в процесі лікування оцінювали за допомогою комп`ютерної денситометрії – вимірів щільності паренхіми легеневої тканини. Всім хворим проводилась вихідна КТ і контрольні, після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. При проведенні ІФ хіміотерапії туберкульозу із застосуванням ПТП в/в 12,5 % вогнищ розсмоктались або мали тенденцію до розсмоктування (77,1 %), при чому розсмоктування характерне для більш щільних вогнищ ((26 ± 17,3) HU). При застосуванні стандартної пероральної хіміотерапії протягом даного періоду лікування навпаки, характерна тенденція до ущільнення вогнищ у 26,8 % із розсмоктуванням більш м´яких ((−26 ± 29,1) HU). Після завершення основного курсу лікування достовірно в/в застосування ПТП у хворих на ВДТБ призводить до подальшого розсмоктування 91,9 % вогнищ, у яких після ІФ лікування передбачалась відповідна тенденція.

Виходячи із проведених досліджень, нами розроблений індивідуальний алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії в залежності від важкості процесу та обтяжуючих факторів.

За даним алгоритмом передбачається:

1. Антимікобактеріальна хіміотерапія проводиться в залежності від резистентності МБТ (за даними Gene Xpert, посіву харкотиння) та поширеності і локалізації процесу:

1.1. При відсутності резистентності МБТ до ПТП призначається стандартна хіміотерапія – ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід протягом 2-х міс.;

1.1.1. При наявності поширеного специфічного процесу у легенях, супутньої патології ШКТ призначається ізоніазид, рифаміцин натрієва сіль та етамбутолу гідрохлорид в/в та піразинамід перорально протягом 2-х міс.;

1.1.2. При наявності супутнього ураження специфічним процесом трахеї і бронхів призначається до стандартного режиму антимікобактеріальної хіміотерапії (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід) інгаляційно через небулайзер ізоніазид і рифаміцин натрієва сіль та сальметерол і флютиказон пропіонат протягом 2-х міс.;

1.2. При наявності непереносимості ізоніазиду призначається гатифлоксацин, рифампіцин, етамбутол, піразинамід протягом 2-х міс.;

1.3. При наявності непереносимості етамбутолу призначається гатифлоксацин, рифампіцин, етамбутол, піразинамід протягом 2-х міс.;

Таким чином, розроблені нами режими лікування хворих на ВДТБ та спосіб визначення ефективності даних результатів за допомогою комп´ютерної денситометрії можуть бути використаними в національних рекомендаціях (протоколі) оскільки вони є інформативними та дозволяють досягти високих результатів лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання сучасної фтизіатрії − підвищення ефективності та скорочення термінів лікування у хворих на ВДТБ шляхом оптимізації режимів ІФ хіміотерапії, в тому числі в/в та інгаляційного способів введення препаратів.

1. При пероральному застосуванні разової добової дози гатифлоксацину в крові визначаються переважно високі та середні рівні БАК. Застосування гатифлоксацину незалежно від способу введення препарату дозволяє створювати бактерицидні концентрації, які протягом доби у 6,7 разів перевищують МІК (0,06 мкг/мл).

2. Комплексне в/в застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду на відміну від їх перорального прийому призводить виключно до високих (80 %) та середніх (20 %) рівнів БАК, які на відповідних рівнях тримаються до 6 год і відмічаються у 26,7 % та 46,7 % осіб відповідно.

3. Етамбутолу гідрохлорид у ін'єкційній формі випуску в 3 рази активніший за його пероральну форму. Середні значення пікових концентрацій етамбутолу гідрохлориду перевищують значення МІК (0,6 мкг/мл) у 14 разів при в/в введенні та у 1,6 рази при пероральному застосуванні препарату, при якому МІК становить 2 мкг/мл.

4. Комплексне в/в застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії ВДТБ, порівняно із пероральним застосуванням препаратів, призводить до зменшення проявів інтоксикації в перші 2 тижні лікування на 18,3 %, а у хворих з поширеними формами вірогідно швидше відбувається припинення бактеріовиділення – за (1,7 ± 0,1) міс. проти (2,1 ± 0,1) міс.

5. Додаткове застосування ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі інгаляційно через небулайзер та сальметеролу в комбінації із флютиказону пропіонатом в ІФ стандартної хіміотерапії у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням трахеї та бронхів дозволяє скоротити терміни припинення

бактеріовиділення на (1,1 ± 0,3) міс. прискорити регресію вогнищево-інфільтративних змін на (1,2 ± 0,4) міс. та зменшити загальну тривалість лікування на (1,5 ± 0,4) міс.

6. Застосування гатифлоксацину замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення на (1,2 ± 0,4) тижні та зменшення термінів стаціонарного лікування хворих до (2,2 ± 0,2) міс. Заміна ізоніазиду на гатифлоксацин в ІФ хіміотерапії не призводить до суттєвого підвищення ефективності лікування.

7. В/в застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ дозволяє покращити загальну переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії на 15,4 %, зокрема зменшити частоту розвитку ПР з боку ШКТ на 10,8 % випадків.

8. Проведення комп'ютерної денситометрії доводить, що в/в застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в ІФ хіміотерапії призводить до розсмоктування більш щільних вогнищ ((26 ± 17,3) HU), в той час, коли при стандартній хіміотерапії більш характерною є тенденція до ущільнення вогнищ. Після завершення основного курсу лікування у хворих ОГ розсмоктуються 91,9 % вогнищ, у яких після ІФ хіміотерапії спостерігається тенденція до розсмоктування, проти 65,4 % вогнищ в КГ. Зокрема, вогнища ОГ на кінець ІФ хіміотерапії за розмірами менші на 10,2 % ніж вогнища КГ.

9. Розроблений алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ хіміотерапії передбачає парентеральне застосування ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду у хворих із поширеними деструктивними формами процесу, додаткове інгаляційне застосування ізоніазиду та рифаміцину натрієвої солі, сальметеролу із флютиказоном пропіонатом у хворих із супутнім специфічним ураженням трахеобронхіального дерева, застосування гатифлоксацину при непереносимості ізоніазиду або етамбутолу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При поширеному деструктивному процесі в легенях та супутніх захворюваннях шлунково-кишкового тракту з метою підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ рекомендовано в ІФ хіміотерапії щоденно призначати інфузійні форми ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду у фармакопейно допустимих добових дозах.

2. При діагностуванні туберкульозного ураження трахеї та бронхів у хворих на ВДТБ доцільно в ІФ стандартної хіміотерапії додатково призначити ізоніазид 0,15 г і рифаміцину натрієву сіль 0,15 г інгаляційно через небулайзер та сальметерол 50 мкг в комбінації з флютиказону пропіонатом в дозі 250 мкг у вигляді дозованого інгаляційного аерозолю щоденно по 1 вдиху двічі на добу протягом 2-х міс.

3. При непереносимості ізоніазиду або етамбутолу в ІФ хіміотерапії у хворих на ВДТБ доцільно замінити дані препарати на гатифлоксацин в дозі 400 мг на добу.

4. Для контролю за ефективністю лікування хворих на ВДТБ доцільно проводити комп'ютерну денситометрію вогнищевих змін на початку лікування та після закінчення ІФ хіміотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абашев, И. М. Значение микробиологического исследования мокроты в выявлении нижнедолевого туберкулеза легких [Текст] / И. М. Абашев, А. И. Козлова, К. Н. Щербаткина // Проблемы туберкулеза и легких. − 2007. − № 5. − С. 14−17.
2. Алиев, А. В. Эффективность чрезбронхиального введения противотуберкулезных препаратов в каверну при деструктивном туберкулезе легких у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / А. В. Алиев, Р. А. Чобанов, А. С. Досбаев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 5.
3. Алиев, А. В. Эффективность эндобронхиального введения противотуберкулезных препаратов в терапии деструктивных форм туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / А. В. Алиев, М. А. Зейналов, Н. Д. Алиева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 29–30.
4. Андреева, О. А. Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, завершивши курс химиотерапии и прервавших лечение [Текст] / О. А. Андреева, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Экология человека. – 2010. – № 8 – С. 56–60.
5. Бактеріостатична активність крові при застосуванні різних комбінацій помірно ефективних протитуберкульозних препаратів [Текст] / С. О. Черенько, О. Р. Тарасенко, О. А. Журило, Ж. Е. В'ялих // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2003. – № 3−4. – С. 7−10.
6. Балина, Т. А. Туберкулез как индикатор качества жизни населения [Текст] / Т. А. Балина, Н. И. Морсковатых // Географический вестник. – 2013. – № 4 (27). – С. 9−16.
7. Белоусов, Д. Ю. Клинико−экономический анализ оригинального левофлоксацина при туберкулезе [Текст] / Д. Ю. Белоусов, И. А. Гучев // Качественная клиническая практика. – 2012. – № 1. – С. 15−20.

8. Васильева, Л. С. Клинические варианты течения туберкулеза легких как проявление адаптационных реакций организма в условиях различных эпидемиологических периодов [Текст] / Л. С. Васильева, Т. П. Филиппова // Сибирский мед. журн. – 2006. – № 9. – С. 5−11.
9. Васильева, Л. С. Применение циклоферона при лечении больных туберкулезом со слабо выраженными клиническими проявлениями [Текст] / Л. С. Васильева, Т. П. Филиппова, А. В. Кочкин // Терапевтический архив. – 2010. – № 11. – С. 49–53.
10. Вдовкина, Н. Г. Компьютерная томография при диагностике миллиарного туберкулеза [Текст] / Н. Г. Вдовкина // Бюллетень медицинских Интернет−конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 577.
11. Взаємовидносини лікар-пацієнт та ефективність лікування хворих на туберкульоз в Україні [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Ювілейна наук.-практ. конф., присвячена30–річчю з дня заснування Інституту терапії ім. Л. Т. Малої АМН України «Щорічні терапевтичні читання». – Харків, 2010. – С. 161.
12. Визначення фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу його введення [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів»: Зб. наук. праць. – Харків, 2014. – С. 208.
13. Выявление и лечение туберкулеза у жителей сельской местности в территориях РФ, курируемых ЦНИИТ РАМН [Текст] / Э. В. Путова, В. В. Пунга, Т. В. Измайлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких – 2011. – № 5. – С. 129.
14. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011–2015 гг. [Текст] / ВОЗ. − Женева: ВОЗ, 2011. – 19 с.

15. ВОЗ. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы [Текст] / ВОЗ. − Женева: ВОЗ, 2011. − 387 с.
16. Возможности МСКТ в визуализации внутригрудных лимфатических узлов при туберкулезе органов дыхания [Текст] / А. Р. Манашова [и др.] // Материалы VIII Съезда фтизиаторв и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 245−246.
17. Вольницька, Х. І. Бронхообструктивний синдром осіб після перенесеного туберкульозу легень або пневмонії [Текст] / Х. І. Вольницька // Український пульмонол. журн. − 2014. − № 3. − С. 49−51.
18. Вольф, С. Б. Клинико-лабораторная диагностика гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты [Текст] / С. Б. Вольф // Оригинальные исследования. Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 3. – С. 87−90.
19. Вольф, С. Б. Нежелательные проявления полихимиотерапии туберкулеза [Текст] / С. Б. Вольф // Оригинальные исследования. Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 1. – С. 61−63.
20. В'ялих, Ж. Е. Бактеріостатична активність крові вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень при різних режимах поліхіміотерапії [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук ; 14.01.26 / В'ялих Жанна Едуардівна ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. – К., 2003. – 20 с.
21. Габараев, А. С. Роль патологии трахео-бронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.26 / Габараев Артур Сосланович : ГОУВПО «Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова». – М., 2007 – 191 с.
22. Гашенко, А. В. Комплексное социально-экономическое изучение распространения туберкулеза в современных условиях [Текст] / А. В. Гашенко // Сибирский мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 60–62.

23. Гуменюк, Г. Л. Метод комп´ютерної томографічної денситометрії легень в алгоритмі лікування хворих на саркоїдоз [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2015. – Т. 21, № 1. − С. 103−107.
24. Гусейнов, Г. К. Резервы повышения эффективности лечения туберкулёза легких у подростков [Текст] / Г. К. Гусейнов, Х. Ю. Пахнева, Н. А. Балашова // Проблемы туберкулеза и болезней легких – 2006. – № 1. – С. 16–19.
25. Диагностика и лечение впервые выявленного туберкулеза [Текст] / А. Г. Исаева [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. "ВИЧ–ассоциированный туберкулез : эпидемиологические, клинические и социальные аспекты". – Гродно, 2015. – С. 149–151.
26. Динаміка, поширеність, структура і особливості туберкульозу легень за десятирічний період (1999-2008 рр.) [Текст] / З. М. Митник, О. З. Децик, І. В. Стовбан [та ін.] // Галиц. лікар. вісник. – 2010. – № 1. – С. 107–110.
27. Довгань, В. І. Формування системи запобігання поширенню епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / В. І. Довгань, Л. І. Довгань // Демократичне врядування: наука, освіта, практика: матеріали наук.-практ. конф. за міжнар. участю, 29 трав. 2009 р. – К., 2009. – Т. 4. – С. 222–225.
28. Дробот, Н. Н. Характеристика впервые выявленного туберкулеза легких у женщин, сочетанного с другими заболеваниями [Текст] / Н. Н. Дробот, Н. П. Шевченко, Е. Г.Кондратьева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 1. – С. 127–128.
29. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 55–59.
30. Ефективність та переносимість гатифлоксацину у хворих на туберкульоз

легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини: тез. доп. науково-практичної конференції. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2007. – С. 41–42.

31. Жингель, И. П. Туберкулез бронхов − проблема патогенеза и дифференциальной диагностики [Текст] / И. П. Жингель // Лечащий врач. − 2000. − № 3. − С. 22−27.
32. Жукова, Е. М. Оптимизация комплексной терапии у больных туберкулезом легких [Текст] / Е. М. Жукова, В. А. Краснов // Сибирское медицинкское обозрение. – 2009. – Т. 60, № 6. − С. 38–41.
33. Жукова, Е. М. Эффективность включения регулятора энергетического обмена в комплексную терапию больных туберкулезом легких [Текст] / Е. М. Жукова, В. А. Краснов, В. А. Хазанов // Бюллетень СО РАМН . – 2009. – № 5 (139). − С. 46–52.
34. Жукова, Е. Н. Патоморфологические особенности бронхиального дерева и легочной ткани при лекарственно-устойчивом туберкулезе [Текст] / Е. Н. Жукова, И. Ю. Макаров // Дальневосточный медицинский журнал. − 2013. – № 1. − С. 24−26.
35. Загальні адаптивні реакції і вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Е. Леснік [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. − 2015. – № 3 (22). − С. 50–53.
36. Зайков, С. В. Бронхообструктивний синдром і можливості його ефективної корекції [Текст] / С. В. Зайков, А. П. Гришило, П. В. Гришило // Укр. пульмонол. журн. − 2014. − № 4. − С. 25–30.
37. Зайков, С. В. Частота, клінічні особливості та ефективність лікування бронхообструктивного синдрому у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання [Текст] / С. В. Зайков, А. Б. Дудник // Укр. пульмонол. журн. − 2009. − № 2. − С. 37–40.
38. Застосування інструментальних методів для діагностики захворюваннь органів дихання [Текст] / Н. О. Скороходова, В. А. Євса, В. М. Хлистун,

М. Г. Жовниренко // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 59–64.

39. Изменение чувствительности бронхиального дерева к бронхолитикам у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом дегких на протяжении суток [Текст] / О. А. Каракулова [и др.] // Бюллетень. − Выпуск 43, 2012. − С. 52–55.
40. Интеграция фармакологических эффектов изониазида в химиотерапии туберкулеза легких [Текст] / С. С. Гаврильев, М. К. Винокурова, Т. С. Илларионова, И. З. Еремина // Успехи современного естествознания. − 2005. − № 8. − С. 74.
41. Казаков, А. В. Лимфотропная противотуберкулезная терапия в сочетании с ронколейкином в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза легких : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Казаков Алексей Владимирович; ГОУВПО "Новосибирский государственный медицинский университет".– Новосибирск, 2011. − 130 с.
42. Каракулова, О. А. Хронотерапия β-2 агонистами у больных дисеминированным туберкулезом легких [Текст] / О. А. Каракулова // Дальневосточный мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 35–37.
43. Карачунский, М. А. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких [Текст] / М. А. Карачунский // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1. – С. 6−9.
44. Клинико-лабораторные сопоставления в оценке прогноза лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / О. Т. Титаренко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 31–34.
45. Клінічні особливості поєднаного перебігу туберкульозу легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 148–149.

46. Клінічно-рентгенологічна характеристика ефективності парентерального застосування протитуберкульозних препаратів у разі чутливого туберкульозу легень з гепатобіліарною коморбідністю [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем´янів, І. І. Гавруш, І. І. Гуска // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 37–30.
47. Ковальчук, І. С. Ріст інфікованості як ознака епідеміологічного неблагополуччя по туберкульозу [Текст] / І. С. Ковальчук, Є. Л. Давидовський, О. О. Романчик // Діагностичні центри: медико-біологічні аспекти діагностичного процесу : зб. наук. пр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Рівне, 2007. – С. 87–90.
48. Корецкая, Н. М. Впервые выявленный туберкулез легких у жителей сельской местности Красноярского края [Текст] / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Журнал научных статей «Здоровье и образование XXI века». – 2011. – № 13. – С. 280.
49. Корецкая, Н. М. Клиника, диагностика и лечение остропрогрессирующего туберкулеза [Текст] / Н. М. Корецкая // Медицина в Кузбассе. − 2010. − № 4. − С. 6−11.
50. Корецкая, Н. М. Эпидемиологические и клинические аспекты патоморфора инфильтративного туберкулеза легких за 11-ти летний период [Текст] / Н. М. Корецкая, А. А. Наркевич // Журнал научных статей «Здоровье и образование XXI века». – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 19–24.
51. Корниенко, В. Н. Современное состояние и перспективы развития нейрорентгенологии [Текст] / В. Н. Корниенко // Вопросы нейрохирургии. – 2008. – № 3. − С. 12−13.
52. Кужко М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування [Текст] / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3. – С. 12–17.
53. Кужко, М. М. Вплив стандартної протитуберкульозної терапії на імунологічні показники хворих на вперше діагностований туберкульоз

легень [Текст] / М. М. Кужко, Д. О. Бутов // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3 (73). – С. 87−90.

54. Кузнецова, Н. Ю. Мультиспиральная компьютерная томография с применением цифровой денситометрии и цветового картирования плотности в комплексной диагностике хронической обструктивной болезни легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Кузнецова Наталья Юрьевна ; Военно- медицинская академия им. С. М. Кирова. − СПб., 2009. – 24 с.
55. Лазарева, Я. В. Компьютерная томография внутригрудных лимфатических узлов у детей [Текст] / Я. В. Лазарева // Радиология и практика. – 2006. – № 4. − С. 16−22.
56. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н, Бабич. – К. : Марион, 2000. – 319 с.
57. Лаушкина, Ж. А. Оценка факторов, ассоциированных с длительностью периода дифференциальной диагностики туберкулеза легких [Текст] / Ж. А. Лаушкина, П. Н. Филимонов // Клиническая медицина. – 2011. – № 2 (78). – С. 34−37.
58. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А. Г. Самойлова, И. А. Васильева, Т. Р. Багдасарян, С. В. Моисеева // РМЖ: Фтизиатрия. – 2013. – № 19. – С. 973–979.
59. Левчук, Н. М. Асоціальні явища в Україні у демографічному вимірі [Текст] / Н. М. Левчук ; Ін-т. демографії та соціальних досліджень ім. М. В. Птухи НАН України. – К., 2011. – 492 с.
60. Лепехина, Д. Н. Рентгеновская компьютерная томография в дифференциальной диагностике туберкулеза легких на амбулаторном этапе [Текст] : автореф. дисс. … канд. мед. наук: 14.00.19 / Лепехина Дарья Нколаевна ; ФГУ Объединенная больница с поликлиникой Управление Делами Президента РФ. – М., 2006. – 32 с.

61. Линник, М. І. Можливості застосування мультиспиральної компьютерної томографії в обстеженні хворих з хворічним обструктивним захворюванням легень та бронхіальною астмою [Текст] / М. І. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. М. Мусієнко // Астма та алергія. – 2010. – № 3−4. – С. 55−61.
62. Линник, М. І. Особливості даних мультиспіральної комп'ютерної томографії в діагностиці туберкульозу та пневмоцистної пневмонії в поєднанні з ВІЛ-інфекцією [Текст] / М. І. Линник // Проблеми військової охорони здоров’я : зб. наук. праць Укр. військово-медичної академії.− Київ, 2011.−Вип. 29. − С. 268–274.
63. Линник, Н. И. Возможности компьютерной томографии в диагностике туберкулеза и саркоидоза [Текст] / Н. И. Линник , Г. Л. Гуменюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (17). – С. 88−93.
64. Линник, Н. И. Информативность современной многосрезовой компьютерной томографии и основные причины ошибочной интерпретации получаемых данных при обследовании фтизиопульмонологических больных [Текст] / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. Н. Мусиенко // Астма та алергія. –2012. – № 3.– С. 65–71.
65. Линник, Н. И. Многосрезовая компьютерная томография во фтизиопульмонологии: стандартизация исследования и програмное обеспечение [Текст] / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 3 − С. 65−69.
66. Линник, Н. И. Применение многосрезовой компьютерной томографии во фтизиопульмонологии и ее программное обеспечение. [Текст] / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. Н. Мусиенко // Астма та алергія. –2011. – № 2. – С. 79–84.
67. Линник, Н. И. Роль многосрезовой компьютерной томографии в решении проблемы своевременного выявления и предупреждения гипердиагностики туберкулеза [Текст] / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко //

Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. − С. 28−32.

68. Лобанов, М. Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических показателей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Лобанов Михаил Николаевич ; Алтайский Государственный медицинский университет. − Барнаул, 2013. – 22 с.
69. Лукьянчук, В. Д. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии [Текст] / В. Д. Лукьянчук, М. А. Внукова // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 205–207.
70. Льянова, З. А Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике туберкулёза лёгких [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.19 / Льнянова Зарема Асламбековна; Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова – М., 2006. – 20 с.
71. Манаков, Л. Г. Мониторинг заболеваемости туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких в Амурской области [Текст] / Л. Г. Манаков, В. В. Ильин // Бюлетень. Оригинальные исследования. – 2013. – № 48. – С. 81−15.
72. Марченко, Я. В. Многослойная спиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний органов дыхания на догоспитальном этапе [Текст] / Я. В. Марченко // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 1. − С. 26−36.
73. Мацегора, Н. А. Диагностическое значение исследование генов ферментов детоксикации и микроальбуминурии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 65–69.
74. Мельник, В. М. Аналіз несвоєчасного виявлення туберкульозу в умовах епідемії [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова // Інфекційні хвороби. − 2008. – № 1. – С. 11–14.

75. Мельник, В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу [Текст] / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 59–61.
76. Мельник, В. М. Стан фтизіохірургічної допомоги населенню в Україні та підходи до її реформування [Текст] / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова // Укр. пульмонол. журн. − 2015. − № 2. − С. 5.
77. Мельник, В. М. Эффективность применения стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением [Текст] / В. М. Мельник, Н. А. Литвиненко // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 1−2 (20). – С. 13−20.
78. Методика определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и бактериостатической активности крови у больных туберкулезом [Текст] : методическое письмо / Под ред. проф. Р. О. Драбкиной. – Киев, 1969. – 24 с.
79. Мишин, Ю. В. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины [Текст] / Ю. В. Мишин // Consilium medicum Ukraina. – 2010. – Том 4, № 1. – С. 26–31.
80. Мищенко, А. Н. Эндоскопическая анатомия долевых и сегментарных бронхов интактных и пораженных туберкулезом легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01, 14.01.16 / Мищенко Алексей Николаевич : ГОУВПО «Оренбургская государственная медицинская академия». – О., 2010. – 22 с.
81. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [Текст].
82. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [Текст].

83. Наркевич, А. А. Инфильтративный туберкулез легких у больных, выделяющих микобактерии с высокой и низкой жизнеспособностью [Текст] / А. А. Наркевич, Н. М. Корецкая // Бюллетень. – 2013. – № 49. – С. 37−40.

84. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 5–14.

85. Новиков, В. Е. Фармакология хинолонов и фторхинолонов [Текст] / В. Е. Новиков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 57−61.

86. Новожилова, І. О. Патоморфоз бронхологічних змін у хворих із туберкульозом органів дихання [Текст] / І. О. Новожилова // Укр. пульмонол. журн . – 2007. – № 4. – С. 24−28.

87. Норейко, С. Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / С. Б. Норейко // Функциональный аспект. Вестн. гигиены и эпидемиологии. − 2004. – № 8. − С. 130−135.

88. Обгрунтування оптимальних термінів призначення хірургічного лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз [Електронний ресурс] / І. А. Калабуха [та ін.] // Режим доступу : ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2009/kalabuha2009-3.pdf

89. Овчинникова, Ю. Э. Особенности терапии туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей в современных условиях [Текст] / Ю. Э. Овчинникова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. − 2011. − № 2 (78). – С. 254−255.

90. Опыт примененния тиотропия бромида при обструктивном синдроме у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / М. Н. Гришин [и др.] // Укр. пульмонол. журн. − 2009. − № 1. − С. 13−16.

91. Особливості змін динаміки цитокінів у хворих на рецидив та вперше діагностований туберкульоз легень під впливом стандартної хіміотерапії

[Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 154.

92. Особливості імунологічної реактивності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з високим ризиком рецидиву хвороби [Текст] І. Ф. Ільїнська [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2013. – № 1 (63). – С. 19–25.
93. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. − 2016. − № 1. − С. 5–9.
94. Оценка влияния противотуберкулезных препаратов на активность кислой фосфатазы в лимфоцитах крови у больных туберкулезом легких [Текст] / В. В. Новицкий [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 89−92.
95. Парентеральное применение противотуберкулезных препаратов во II Б режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиции медицины доказательств [Текст] / В. Ю. Мишин [и др.] // Фтизиария и пульмонология. – 2011. – № 2 (2). – С. 133−134.
96. Пахиева, Х-К. Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких у подростков при различных режимах химиотерапии [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.05 / Пахиева Халун-Качар Юсуповна ; ГОУ ВПО «Дагестанская Ярославская государственная медицинская академия». – Махачкала, 2005. – 21 с.
97. Петренко, В. І. Проблема туберкульозу в Україні [Текст] / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16–29.
98. Пікас О. Б. Застосування імунофану в лікуванні хворих на туберкульоз легень, постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС, його ефективність [Текст] / О. Б. Пікас // Матеріали IV наук. симпозіуму «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль, 2015. – С. 49.

99. Полякова, С. О. Використання лімфологічних методів лікування у фтизіатричній та пульмонологічній практиці [Текст] / С. О. Полякова // Клінічна медицина. – 2011. – Випуск 16, № 3. − С. 51−56.

100. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография [Текст] / Учебн. Пособие : В 2 т. / М. Прокоп, М. Галански ; Пер. с англ. – Москва. : МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 416 с.

101. Процюк, Р. Г. Актуальні питання ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ/СНІД в Україні [Текст] / Р. Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1 (24). – С. 84–92.

102. Разнатовська, О. М. Особливості патології бронхіального дерева у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Запорожский медицинский журнал − 2010. – Т. 12, № 3. − С. 38−41.

103. Ратобыльский, Г. В. Цифровая рентгенография высокого разрешения в выявлении и диагностике туберкулеза органов дыхания в настоящее время [Текст] / Г. В. Ратобыльский, Я. В. Лазарева, Е. В. Серова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. − 2006. − № 1. − С. 35–42.

104. Рева, О. А. Переносимість комбінації ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультиезистентний туберкульоз [Текст] / О. А. Рева // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2012. – № 3. – С. 205–208.

105. Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень [Текст] / Й. Б. Бялик [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. − 2006. − № 1. − С 56−61.

106. Результаты внутривенной интермитирующей химиотерапии больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами [Текст] / Н. Т. Петренко, П. Н. Филимонов, В. А. Краснов, Т. А. Рейхруд // Клиническая медицина. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. –

2011. – № 2 (78). – С. 87−90.

107. Результаты применения эндоскопического мониторинга у больных туберкулезом легких [Текст] / А. Г. Хасанов, Х. К. Аминев, Е. В. Павлова, А. Ю. Сурдул // Медицинский вестник Башкортостана. − 2012. – Т. 7, № 3. − С. 32−34.
108. Родионова, И. П. Влияние пролонгированных β2_агонистов на улучшение функции внешнего дыхания у больных активными формами туберкулеза легких [Текст] / И. П. Родионова, И. М. Федорин, А. К. Письменный // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 52−58.
109. Роль компьютерной томографии в диагностике туберкулеза легких [Текст] / С. В. Климов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 1999. – Т. 16, № 1. − С. 60−64.
110. Роль компьютерной томографии легких при организации направления больных туберкулезом легких в федеральные центры для хирургического лечения [Текст] / А. Г. Шалаев, А. В. Асеев, Ю. Ф. Платонов, Д. С. Рясенский // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 116.
111. Роль патологии трахеобронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Б. М. Малиев, М. П. Грачева, Д. Л. Беляев, А. С. Габараев // Проблемы туберкулеза – 2007. – № 8. – С. 19−25.
112. Садиков, А. С. Эффективность мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания [Текст] / А. С. Садиков, Г. К. Ташпулатова // Материалы VIII Съезда фтизиаторв и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 252.
113. Салмаханов, А. Р. Коллапсотерапия в комплексном лечении неефективно пролеченных больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / А. Р. Салмаханов, Г. К. Гусейнов, М. А. Муталимов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 183–185.
114. Сем’янів, І. О. Частота та клінічні особливості бронхообструктивного

синдрому при туберкульозі легень [Текст] / І. О. Сем'янів, Л. Д. Тодоріко, В. О. Степаненко // Буковинський мед. вісник. − 2012. − № 3. − С. 135−137.

115. Серегина, В. А. Критерии эффективности лечения туберкулеза легких на основании изучения уровней туберкулинсвязываюих моноцитов [Текст] / В. А Серегина, А. М. Будрицкий // Инфекционные болезни. – 2014. – № 5. – С. 92–99.
116. Серов, О. А. Комплексное обследование больных в диагностике туберкулезного пораженя бронхов [Текст] / О. А. Серов, Т. А. Колпакова, В. А. Краснов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. − 2011. − № 2 (78). − С. 97−100.
117. Серов, О. А. Сопоставление клинических и эндоскопических признаков в диагностике специфического поражения бронхиального дерева у больных туберкулезом легких [Текст] / О. А. Серов, Т. А. Колпакова // Материалы VIII Съезда фтизиаторв и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 245.
118. Солодовник, Ю. С. Эффективность противотуберкулезных препаратов при внутрикавернозном введении препаратов [Текст] / Ю. С. Солодовник // Актуальные вопросы медицины и биологии. – Днепропетровск, 1995. – Выпуск 6. − С. 62.
119. Стан місцевого імунітету у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень [Текст] / Ю. В. Просвєтов [та ін.] // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 11–15.
120. Степанян, И. Э. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких [Текст] / И. Э. Степанян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. − 2012. − № 3. − С. 6–11.
121. Стерликов, С. А. Роль микробиологического обследования в программе борьбы с туберкулезом легких в России [Текст] / С. А. Стерликов, С. А. Попов, Т. П. Сабгайда // Клиническая медицина. – 2014. – № 2 (58). – С. 30−34.

122. Тарасенко, О. Р. Удосконалення лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які виділяють мультирезистентні МБТ [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.25 / Тарасенко Олена Ростиславівна ; ДУ «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України» – К., 2007. – 21 с.

123. Тарашкевич, Н. В. Эфективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/Rif для диагностики туберкулеза [Текст] / Н. В. Тарашкевич, Т. С. Каменко // Альманах современной науки и образования. – 2014. – № 11 (89). – С. 131−134.

124. Ташпулатова, Ф. К. Применение фитоадаптогеннов в комплексной терапии у больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Ф. К. Ташпулатова, Л. С. Дадаходжаева // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – № 2 (28). – С. 66.

125. Ташпулатова, Ф. К. Пути повышения эффективности комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких у больных с разным генетическим фоном [Текст] / Ф. К. Ташпулатова, К. К. Бобониязов, М. Ш. Босимов // «Современная медицина: актуальные вопросы»: сборник статей по материалам XXXIV международной научно-практической конференции. – 2014. – № 8 (34). – С. 45–49.

126. Титюхина, М. В. Комплексное лечение больных туберкулезом органов дыхания при токсическом лекарственном гепатите [Текст] / М. В. Титюхина, Ф. А. Батыров, З. Х. Корнилова // Пробл. туберкулёза. – 2011. – № 3. – С. 29–33.

127. Тлеубаева, Ж. О. Роль цифровых лучевых методов в исследовании и дооперационной диагностике патологии органов грудной клетки [Текст] / Ж. О. Тлеубаева // Материалы III Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. – Москва, 2009. – С. 528.

128. Тодоріко Л. Д. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень із застосуванням

ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину в інтенсивну фазу лікування [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 112–113.

129. Тодоріко, Л. Д. Запобігання виникненню побічних реакцій на протитуберкульозні препарати у хворих на туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, М. М. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 113.
130. Тодоріко, Л. Д. Обгрунтування застосування ін´єкційних протитуберкульозних препаратів при туберкульозі легень із синдромом мальабсорбції [Текст] / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 111.
131. Тодоріко, Л. Д. Переваги ін´єкційного застосування рифампіцину та ізоназиду [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 113.
132. Тодоріко, Л. Д. Ураження гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Матеріали IV наук. симпозіуму «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль, 2015. – С. 53.
133. Тодоріко, Л. Д. Характеристика складу мікробіоценозу товстої кишки у хворих із уперше діагностованим туберкульозом легень [Текст] / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. − 2015. − № 3 (22). − С. 111.
134. Туберкулез бронхов в общеврачебной практике [Текст] / Т. С. Агеева, Т. И Волкова, Е. Л. Мишустина, С. П. Мишустин // Фундаментальные исследования. − 2014. − № 10. − С. 22−27.
135. Туберкульоз в Україні : Аналітично-статистичний довідник [Текст] / під ред. Н. М. Нізовой, М. В. Голубчикова. – К., 2015. – 115 с.

136. Фещенко, Ю. И. Многосрезовая компьютерная томография во фтизиатрии и пульмонологии: програмное обеспечение [Текст] / Ю. И. Фещенко, Н. И. Линник // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2014. – № 4. − С. 68−72.

137. Фещенко, Ю. І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. − К. : Медицина, 2007. − 480 с.

138. Фещенко, Ю. І. Організація протитуберкульозної допомоги населенню: сучасні підходи [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2012. – 656 с.

139. Фещенко, Ю. І. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко // Укр. пульмонол. журнал. − 2016. − № 3. − С. 5−10.

140. Фещенко, Ю. І. Туберкульоз : організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.]. – К. : Здоров'я, 2010. – 448 с.

141. Фирсова, В. А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом. Особенности клинического течения, эффективность лечения [Текст] / В. А. Фирсова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. − 2008. − № 1. − С. 17−20.

142. Хайменова, Т. Ю. Современные подходы к химиотерапии больных туберкулезом легких и возможности повышения эффективности лечения (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.25 / Хайменова Татьяна Юрьевна ; – Москва, 2009. – 18 с.

143. Ханин, А. Л. Опыт применения комплексного воздействия нескольких физиотерапевтических методов для повышения эффективности лечения больныхс впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / А. Л. Ханин, Г. В. Пильник, Г. Л. Никотина // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 4. − С. 36−42.

144. Хофер, М. Компьютерная томография. Базовое руководство [Текст] / М. Хофер. − М. : Мед. Лит., 2008. – 224 с.

145. Цапенко, Ю. П. Аналіз результатів лікування при інфікуванні штамами M. tuberculosis родини Beijing серед вперше виявлених хворих туберкульозом Полтавської області [Текст] / Ю. П. Цапенко, М. Г. Бойко // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 55–58.

146. Пухальская, Н. С. Частота и характер патологии слизистой бронхиального дерева у подростков, больных туберкулезом легких [Текст] / Н. С. Пухальская // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 91–95.

147. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які були раніше лікованими, та рецидиви захворювання [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. – Київ, 2008. – С. 78–84.

148. Челнокова, О. Г. Особенности диагностики и лечения остропрогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.26 / Челнокова Ольга Германовна ; Ярославская государственная медицинская академия. – М., 2007. – 21 с.

149. Черенько, С. О. Туберкульоз і хронічне обструктивне захворювання легень − спільні механізми патогенезу та вплив вітаміну Д на їх перебіг [Текст] / С. О. Черенько // Укр.хіміотерапевт. журн. − 2012. − № 1–2. − С. 91–97.

150. Чушкина, А. А. Патоморфоз туберкулеза легких за 20-ти летний период [Текст] / А. А. Чушкина, Н. М.Корецкая, А. Н. Наркевич // Бюлетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). – С. 141−144.

151. Шавелькина, И. И. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подостков [Текст] / И. И. Шавелькина, И. Ф. Копылова, Н. Н. Пискунова // Мать и дитя в Кузбасе. – 2010. – № 2 (41). − С. 16−22.

152. Шендерук, Т. В. О роли спиральной компьютерной томографии в диагностике туберкулеза легких и его сочетаний с гипоплазией [Текст] / Т. В. Шендерук, А. В. Леншин, А. Г. Гребенник // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2006. – № 23. − С. 76−78.
153. Шимко, Е. П. Діагностика та лікування деструктивного туберкульозу легень, ускладненого ендобронхіальною патологією [Текст] / Е. П. Шимко, В. В. Скрип, В. В. Мойсюк, Й. Ф. Сарваш // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ−інфекція. − 2013. − № 1. − С. 63−67.
154. Штейнер, М. Р. Регламент применения дополнительных диагностических эндобронхиальных манипуляций для диагностики туберкулезного поражения в бронхологической практике [Текст] / М. Р. Штейнер, А. В. Жестков // Практическая медицина. − 2014. − № 3 (79). − С. 67−70.
155. Эмиралиева, З. А. Структура смертности больных туберкулезом в течении первого года наблюдения [Текст] / З. А. Эмиралиева // Бюлетень медицинских интернет−конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 501.
156. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких [Текст] / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик // Курский науч.-практ. вестник "Человек и его здоровье". – 2013. – № 1. − С. 81−85.
157. Эффективность различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанных с ВИЧ инфекцией [Текст] / А. В. Мишина, И. П. Чернова, В. И. Митрушкина, В. Ю. Мишин // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 70–73.
158. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных тубкуркулезом легких молодого возраста на стационарном этапе ведения [Текст] / Г. А. Арсентьев, В. П. Свистунова, В. П. Радаев, Т. Г. Невмерич // Дальневосточный мед. журн. – 2012. – № 1. − С. 31−33.

159. Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management [Text] / K. Aouam [et al.] // Med. Mal. Infect. – 2007. – Vol. 37, № 5. – P. 253 – 261.

160. A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis [Text] / A. Jindani [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 832 – 838.

161. Alsuitan, A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update [Text] / A. Alsuitan, C. A. Peloquin // Drugs. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 839 – 854.

162. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S. Golubovic, I. Stancovic, L. Ristic [et al.] // Med. Pregl. − 2010. − Vol. 63, № 7/8. − P.450−453.

163. A rare case of fibrostenotic endobronchial tuberculosis of trachea [Text] / C. Cary [et al.] // Ann Med Surg (Lond). − 2015. − № 4. − P. 479−482.

164. Changes in nitric oxide synthase and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of antituberculosis therapy [Text] / M. M. Kuzhko [et al.] // Int. J. of Mycobacteriology. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 139–143.

165. Cherenko, S. A. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patient with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin [Text] / S. A. Cherenko, E. R. Tarasenko // Europ. Respir. J. − 2006. − Vol. 28., Suppl. 50., s. 588. − P. 3448.

166. De la Mora, I. L. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life [Text] / I. L. de la Mora, D. Martínez-Oceguera, R. Laniado-Laborín // Int. J. Tuberc. Lung Dis. − 2015. − № 19 (7). − P. 808–810.

167. Does directly observed therapy improve tuberculosis treatment? More evidence is needed to guidetuberculosis policy [Text] / Z. M. McLaren, A. A. Milliken, A. J. Meyer, A. R. Sharp // BMC Infect Dis. − 2016. − № 16 (1). − P. 537.

168. Donald, P. R. Pyrazinamide pharmacokinetics and efficacy in adults and children [Text] / P. R. Donald, J .S. Maritz, A .H. Diacon // Tuberculosis. – 2012. – Vol. 92. – P.1–8.
169. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses [Text] / G. Noel, J. Natarajan, S. Chien [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. − 2003. − № 73 (4). − P. 292−303.
170. Efficacy and Safety of 'Fixed Dose' versus 'Loose' Drug Regimens for Treatment of Pulmonary Tuberculosisin Two High TB-Burden African Countries: A Randomized Controlled Trial [Text] / A. Aseffa [et al.] // PLoS. One. 2016. − № 11 (6). − P. 1371.
171. Efficasy of moxifloxacin in TB resistant to isoniazid [Text] / M. M. Kuzhko [et al.] // ERS : annual Congress. – Amsterdam, 2015. – P. 174.
172. Endobronchial tuberculosis mimicking lymphoma [Text] / M. Uyar [et al.] // Gaziantep Med J. − 2011. − № 7 (2). − P. 98−99.
173. Endobronchial tuberculosis presenting as right middle lobe syndrome: clinical characteristics and bronchoscopic findings in 22 cases [Text] / H. C. Kim [et al.] // Yonsei Med J. − 2008. − № 49 (4). − P. 615−619.
174. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results [Text] / S. Ozkaya [et al.] // Multidisciplinary Respiratory Medicine. − 2012. − № 7. − P. 34−40.
175. Ensuring Access to Simple, Safe and Effective First-Line Medicines for Tuberculosis [Electronic recourse] / The Global Alliance for TB Drug Development // http://www.tballiance.org/downloads/publications/Falling_Short.pdf.
176. Epidemiological profile of tuberculosis in the city of Belo Horizonte (MG), from 2002 to 2008 [Text] / D. C. Reis, T. A. Almeida, H. F. Quites, M. M. Sampaio // Rev. Bras. Epidemiol. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 592 – 602.
177. Executive summary for the economics of TB drug Development [Electronic recourse] / The Global Alliance for TB Drug Development //

http://www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report_Exec.pdf.

178. Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis [Text] / J. A. Shin [et al.] // BMC Infectious Diseases. − 2012. – −№ 12. − P. 141.
179. Fight against tuberculosis in the world [Text] / E. I. Kamel A. [et al.] // Rev. Pneumol. Clin. – 2014. – № 14. – P. 234−236.
180. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis [Text] / C. R. Gallardo // Cochrane Database Syst. Rev. − 2016. − Vol. 17, № 5. − P. 913.
181. Fletcher. R.Treatment of Active Tuberculosis in Chicago, 2008-2011: The Role of Public Health Departments [Text] / R. Fletcher, J. D. Jones, N. S. Shah // P. Lo. S. One. − 2016. − № 10. − P. 1371.
182. Flohr, T. G. Multi-detector row CT systems and imagereconstruction techniques [Text] / T. G. Flohr, S. Schaller, K. Stierstorfer [et al.] // Radiology. − 2005. − Vol. 235. − P. 756−773.
183. Fluoroquinolone exposure prior to tuberculosis diagnosis is associated with an increased risk of death [Text] / Y. F. van der Heijden [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 9. – P. 1162–1167.
184. Getahum, H. Nransforming the global tuberculosis response throught effective engagement of civil society organizations: the role of the World Health Organization [Text] / H. Getahum, M. Raviglione // Bull. World Health Organ. − 2011. – Vol. 89, № 8. – P. 616−618.
185. Ginsberg, A. M. Emerging drugs for active tuberculosis [Text] / A. M. Ginsberg // Semin Respir Crit Care Med. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 552–559.
186. Global tuberculosis control: key findings from the December 2009 WHO report [Text] / Wkly. Epidemiol. Rec. – 2010. – Vol. 85, № 9. – P. 69–80.
187. Hall, R. G. Evolving Larger: Dosing Anti-Tuberculosis (TB) Drugs in an Obese World [Text] / R. G. Hall // Curr Pharm Des. − 2015. − № 21 (32). −

P. 4748–4751.

188. Hatayama, H. Utility of Single-slice High-resolution CT in Upper Lungfield Combined with Low-dose Spiral CT for Lung-cancerscreening in the Direction of Emphysemaorie [Text] / H. Hatayama, T. Kobayashi, K. Fujimoto // Internal Medicine. − 2007. − P. 1519−1525.
189. Health Seeking Behaviour among Individuals with Presumptive Tuberculosis in Zambia [Text] / P. Chanda-Kapata [et al.] // PLo. S. One. − 2016. − № 10. − P. 1372.
190. Kashyap, S. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management [Text] / S. Kashyap, A. Solanki // Pulm Med.− 2014. – P. 59−62.
191. Lee, P. Endobronchial tuberculosis [Text] / P. Lee // Indian J Tuberc.− 2015. − № 62 (1). − P. 7−12.
192. Linnik, N. The frequency and nature of bronchial lesions in patients with pulmonary tuberculosis during the tuberculosis epidemic in Ukraine [Text] / N. Linnik // 4th Asia Pacific Region Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – Hanoi, Vietnam, 2013. – P. 215.
193. Marra, F. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens [Text] / F. Marra [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, № 8. – P. 868 – 875.
194. Maurin, N. Fluoroquinolone-induced Achilles tendon rupture [Text] / N. Maurin // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 33, № 6. –P. 241 – 244.
195. McCannon, C. J. The science of large-scale change in global health [Text] / C. J. McCannon, D. M. Berwick, M. R. Massoud // Jama. − 2007. − № 16. − P. 1937–1939.
196. Mitnick, C. D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care [Text] / C. D. Mitnick, B. McGee, C. A. Peloquin // Expert Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol.10, № 3. – P. 381–401.
197. Mortality of tuberculosis patients during treatment in Israel, 2000-2010. [Text] / J. Shuldiner, A. Leventhal, D. Chemtob, Z. Mor // Int. J. Tuberc.

Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 7. – P. 818 – 823.

198. New TB Regimens: What Countries Want [Text] / The Global Alliance for TB Drug Development. − 2009. − 24 p.
199. Nitrogen oxide features in patients with destructive recurrent pulmonary tuberculosis influenced antituberculosis chemotherapy [Text] / D. Butov [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P 526.
200. Onyenwenyi, A. J. An evaluation of the effects of gatifloxacin on glucose homeostasis [Text] / A. J. Onyenwenyi, A. G. Winterstein, R. C. Hatton // Pharm. World. Sci. – 2008. – Vol.30, № 5. – P. 544 – 549.
201. Optimal Duration of Anti-TB Treatment in Patients With Diabetes Anti-TB Treatment in Patients With Diabetes Mellitus: Nine or Six Months? [Text] / Jann-Yuan Wang [et al.] // Chest. – 2015. – № 2. – P. 520–528.
202. Pai, M. Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions [Text] / M. Pai, M. P. Nicol, C. C. Boehme // Microbiol. Spectr. – 2016. – № 4 (5). – P. 1128.
203. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients [Text] / R. Ruslami [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2007. – Vol. 51, № 7. – P. 2546 – 2551.
204. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in Venezuelan children younger than 16 years of age: supportive evidence for the implementation of revised WHO dosing recommendations [Text] / L. M. Verhagen [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2012. – № 17 (12). – P. 1449 – 1456.
205. Population pharmacokinetics of ethambutol in South African tuberculosis patients [Text] / S. Jonsson [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 55, № 9. – P. 4230–4237.
206. Prevalence of Smoking and Its Impact on Treatment Outcomes in Newly Diagnosed Pulmonary TuberculosisPatients: A Hospital-Based Prospective Study [Text] / V. Mahishale [et al.] // Chonnam Med. J. – 2015. – Vol. 51, № 2. – P. 86–90.

207. Pyrosequencing for rapid detection of Mycobacterium tuberculosis second-line drugs and ethambutol resistance [Text] / A. Lacoma [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 83, № 3. – P. 263–269.

208. Reader variability and validation of the Timika X-ray score during treatment of pulmonary tuberculosis [Text] / B. A. Thiel [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. − 2016. − № 20 (10). − P. 1358−1363.

209. Sachdeva, R. Endobronchial tuberculosis [Text] / R. Sachdeva, S. Sachdeva // Chron Young Sci.− 2014. − № 5. − P. 79−81.

210. Sahin, F. Characteristics of endobronchial tuberculosis patients with negative sputum acid-fast bacillus [Text] / F. Sahin, P. Yıldız // J. Thorac. Dis.− 2013. − № 5 (6). − P. 764−770.

211. Satish, K. Role of multi slice CT in abdominal tuberculosis [Text] / K. Satish, K. Pardeep, B. Summeet // JIMSA. – 2013. – Vol. 26, № 1 − P. 47−50.

212. Schraufnagel, D. E. New drugs for tuberculosis [Text] / Dean E. Schraufnagel // Tanaffos. – 2013. – Vol.12. –№ 3. – P. 9–10.

213. Skordis-Worrall, J. Confusion, caring and tuberculosis diagnostic delay in Cape Town, South Africa [Text] / J. Skordis-Worrall, K. Hanson, A. Mills // Int. J. Tuberc. Lung Dis. − 2010. − № 14 (2). − P. 171–80.

214. The Case for Using Higher Doses of First Line Anti-Tuberculosis Drugs to Optimize Efficacy [Text] / S. Goutelle [et al.] // Curr. Pharm. Des. − 2014. – № 20 (39). − P. 6192−6206.

215. The cost-effectiveness of DOTS in urban Brazil [Text] / C. I. Mohan [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. − 2007. − Vol. 11, № 1. − P. 27−32.

216. Treatment of patients with extensive TB and concomitant bronchial lesions with some anti-TB drugs delivered via nebulizer [Text] / M. Kuzhko, N. Hulchuk, M. Humeniuk, L. Protsyk // ERS: annual Congress. – Barcelona, 2013. – P. 2834.

217. WHO global tuberculosis control repot 2010. Summary [Text] / Cent. Eur. J. Public. Health. – 2010. – Vol. 18, № 4. – P. 237.

218. WHO. WHO report 2012: global tuberculosis control, surveillance, planning, financing [Text] / WHO. – Geneva, 2012. – 362 p.
219. Zar, H. J. Advances in tuberculosis 2011 – 2012 [Text] / H. J. Zar, Z. F. Udwadia // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 263–287.