

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

**ЛИТВИНЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА**

УДК 616.24-002.5-086.2/3:615.015.8.001.5

**АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА  
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З НОВИМИ ТА  
РАНІШЕ ЛІКОВАНИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

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

**Науковий консультант**

доктор медичних наук

**Гуменюк Микола Іванович,**

Державна установа «Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», провідний науковий співробітник відділення технологій лікування НЗЛ

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Мельник Василь Павлович,**

Приватний навчальний заклад «Київський медичний університет», завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

**Процюк Раду Георгійович,**

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, доцент

**Бутов Дмитро Олександрович,**

Харківський національний медичний університет, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

Захист дисертації відбудеться "26" листопада 2018 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

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

Автореферат розісланий "25" жовтня 2018 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та із розширеною резистентністю (РРТБ) залишається низькою як у світі, так і в Україні протягом останніх років: показник «успішного лікування» становив 53,0 % та 39,0 %. Низька ефективність лікування даної категорії хворих призводить до зростання з року в рік в усьому світі кількості хворих на МРТБ та РРТБ (Мельник В. П., 2015; Бутов Д. О., 2015; Фещенко Ю. І., 2016). При чому у пацієнтів з РРТБ в 90 % випадків МБТ стійкі не менше ніж до 7 антимікобактеріальних препаратів (Потейко П. І., 2015). Така ситуація залишається сталою протягом декількох останніх років та ефективність суттєво не зростає, що говорить про низьку дієвість тих принципів антимікобактеріальної терапії (АМБТ), котрі застосовуються зараз (Разнатовська О. М., 2013; Черенько С. О., 2014; Процюк Р. Г., 2016). На ефективність лікування також впливає низька прихильність хворих до лікування, що є слідством низьких знань про туберкульоз та особливостей його лікування (M'imumya J. M., 2012; Toczek A., 2013; Мельник В. П., 2015; П'ятночка І. Т., 2016). Окрім того, усі існуючі принципи АМБП носять рекомендаційний характер, так як на даний час не існує повноцінної доказової бази з приводу того, яка повинна бути тривалість лікування хворих на МРТБ та РРТБ, скільки та які антимікобактеріальні препарати (АМБП) повинні бути застосовані у схемах АМБТ. Окрім того, тільки у поодиноких дослідженнях вивчалась ефективність застосування деяких АМБП в ряду внутрішньовенно (Черенько С. О., 2009). Наукових досліджень з високим рівнем доказовості, котрі об'єднують обґрунтовані докази щодо адекватного формування режиму АМБТ, оснований на економічній доцільності та безпечності, зокрема розрахунків вартості режиму АМБТ залежно від складу та форми введення АМБП, у доступній літературі дуже мало. В основному представлені дослідження щодо середньої вартості лікування випадку МРТБ порівняно з РРТБ (Loddenkemper R., 2012; van den Hof S., 2016). Таким чином, для підвищення ефективності АМБТ хворих на МРТБ, треба переглядати склад препаратів, що входять до режиму АМБТ, тривалість їх застосування та форму введення, можливість використання ступінчастої терапії.

Також потрібно враховувати, що підхід до призначення АМБТ повинен бути комплексним та обґрунтованим. Потребує вивчення причин неефективності антимікобактеріальної терапії та визначити фактори ризику формування розширеної резистентності, наявність котрої ускладнює формування повноцінного режиму АМБТ. Резистентність МБТ до АМБП у значній мірі пов'язана з попереднім лікуванням. У раніше лікованих пацієнтів, люба резистентність діагностується в 4 рази частіше, а МРТБ – в 10 разів частіше, ніж у хворих, котрі раніше не лікувалися від туберкульозу (Migliori G. B., 2009). Окрім того доведено, що і ефективність лікування залежить від досвіду попереднього лікування: у раніше лікованих пацієнтів на МРТБ, порівняно з не лікованими раніше, «ефективного лікування» досягли у 69,0 % проти 77,0 % хворих (Spigelman M.K., 2007), при цьому прогностично несприятливим є застосування у минулому фторхінолонів та аміноглікозидів (Vadwai V., 2012). Причинами результату «перерване лікування»

також є епізоди попереднього лікування, асоціальна поведінка, погана прихильність до лікування (Мельник В. П., 2013; Toczec A., 2015).

Таким чином, однією із основних проблем фтизіатрії є низька ефективність АМБТ у хворих на МРТБ, та пріоритетною метою вирішення цієї проблеми є удосконалення її принципів у даної категорії хворих.

**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»: «Вивчити причини та частоту розвитку мультирезистентного туберкульозу легень у хворих з новими, хронічними випадками і рецидивами захворювання та розробити ефективні схеми лікування» (№ держреєстрації 0110U001207); «Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими хіміотерапії для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0113U000261), «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз» (№ державної реєстрації 0116U000185).

**Мета дослідження:** удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити структуру та профіль мультирезистентності МБТ у хворих із новими або раніше лікованими випадками захворювання.
2. Визначити групи ризику щодо розвитку туберкульозу із резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів та із розширеною резистентністю МБТ до антимікобактеріальних препаратів.
3. Встановити основні несприятливі фактори невдалого лікування та продовження бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.
4. Вивчити результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз залежно від профілю резистентності МБТ та досвіду застосування антимікобактеріальних препаратів у минулому.
5. Встановити вплив низької прихильності хворих до лікування на його ефективність.
6. Визначити оптимальний вибір фторхінолонів та їх переносимість для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (включаючи розширену резистентність).
7. Визначити оптимальний склад режиму антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз на основі вивчення вартості-ефективності та переносимості антимікобактеріальних препаратів 1-го та 2-го ряду (етамбутолу, тіоамідів, циклосерину, ПАСКу).
8. Визначити оптимальний склад режиму антимікобактеріальної терапії для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю на основі вивчення вартості-

ефективності та переносимості резервних антимікобактеріальних препаратів (лінезоліду, кларитроміцину, клофазиміну, високих доз ізоніазиду).

9. Встановити вартість-ефективність та переносимість різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії на основі різних варіантів ступінчастої терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

10. Визначити вартість-ефективність та переносимість удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії на основі ступінчастої терапії лінезолідом або призначення клофазиміну у хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю.

11. Розробити покроковий алгоритм диференційованого призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, оснований на врахуванні прогнозу щодо вилікування перед початком лікування.

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

**Предмет дослідження:** прогноз щодо вилікування хворих на МРТБ/РРТБ, вартість-ефективність та переносимість удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, удосконалена ступінчаста терапія комбінацією різних препаратів; удосконалений режим лікування на основі клофазиміну.

**Методи дослідження:** клінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітини, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення КСБ методом мікроскопії та МБТ – методом посіву, тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I та II ряду, МГ метод GeneXpert МТВ Rif). Дані клінічного, рентгенологічного, мікробіологічного досліджень, показники ефективності лікування туберкульозу хворих на туберкульоз оброблялися та обчислювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні. Розраховувався показник відношення шансів та аналіз таблиць 2xK.

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

Отримано нові наукові дані, що первинна резистентність серед хворих на мультирезистентний туберкульоз до аміноглікозидів, поліпептидів або фторхінолонів є значною та становить 13,7 %, 20,0 % та 19,6 %, також визначені фактори ризику та несприятлива тенденція щодо зростання рівня розширеної резистентності або окремо резистентності до фторхінолонів за період з 2006 по 2014 роки.

Доповнені та вперше систематизовані наукові дані щодо основних факторів ризику неефективного лікування, котрі необхідно враховувати для визначення прогнозу щодо вилікування та показань для призначення паліативного лікування.

Отримано нові наукові дані, що результати лікування на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із однаковим профілем резистентності різні залежно від анамнезу попереднього лікування (раніше лікований антимікобактеріальними препаратами II ряду або ні) та прихильності до нього.

Вперше оцінена доцільність у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю включення до режиму антимікобактеріальної терапії препаратів різних груп, у тому числі – ступінчастого застосування, оснований на їх вартості-ефективності та переносимості.

Вперше розроблені удосконалені режими антимікобактеріальної терапії, різні за складом, тривалістю та переважно ступінчастим застосуванням комбінацій різних протитуберкульозних препаратів, на основі оцінки їх вартості-ефективності та переносимості.

Вперше розроблені покрокові алгоритми призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, котрі передбачають спочатку встановлення прогнозу щодо вилікування (урахування факторів ризику неефективного лікування), а потім – диференційоване призначення цих режимів, оснований на даних їх ефективності, економічної доцільності та безпечності.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Встановлена чітка тенденція до зростання з 2006 по 2014 роки рівня первинної розширеної та окремо резистентності до офлоксацину та низька ефективність лікування цих хворих, що говорить про необхідність інтенсифікації існуючих режимів антимікобактеріальної терапії. У той же час визначена доцільність окремої оцінки результатів лікування серед хворих, лікованих або ні раніше антимікобактеріальними препаратами II ряду, а не тільки серед хворих із різним профілем резистентності МБТ. Це дозволяє адекватно обгрутувати потребу у нових препаратах (бедаквілін, деламанід) для таких хворих.

Розроблені покрокові алгоритми призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, оснований, по-перше, на визначенні прогнозу щодо вилікування, що дозволяє визначити чіткі покази до призначення антимікобактеріальної терапії або паліативного лікування. По-друге, у алгоритмі визначена чітка послідовність дій та показання щодо призначення різних за складом, тривалістю та формами введення (у вигляді ступінчастої терапії) удосконалених режимів, оснований на вивченій доцільності включення препаратів різних груп.

Розробка удосконалених режимів дозволила збільшити до 5 % закупівлю антимікобактеріальних препаратів з внутрішньовенною формою введення; розраховувати закупівлю лінезоліду на увесь період лікування (член Робочої групи МОЗ з питань внесення змін до Методики розрахунку потреби в протитуберкульозних препаратах, Наказ МОЗ № 876 від 19.08.2016); увести до переліку лікарських засобів, що використовуються для лікування туберкульозу, лінезоліду та клофазиміну та виключити кларитроміцин (Член Робочої групи МОЗ з питань підготовки пропозицій до номенклатури медикаментів, тестів та витратних матеріалів для діагностики туберкульозу, Наказ МОЗ № 238 від 24.03.2016); впроваджувати у повсякденній практиці режими із використанням лінезоліду (Член Робочої групи МОЗ з перегляду Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз», Наказ МОЗ № 167 від 20.02.2017).

Удосконалений скорочений режим має міжнародне визнання: за результатами даної роботи Україна з 2017 року звітує до Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо застосування скорочених режимів та їх ефективності.

### **Впровадження результатів роботи в практику.**

Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення мультирезистентних форм туберкульозу та відділення хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, відділення бактеріовиділювачів та відділення хіміорезистентного туберкульозу обласного Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру, відділення легеневого туберкульозу для дорослих з хіміорезистентними формами КЗ КОР «Київський обласний протитуберкульозний диспансер», фтизіатричного відділення профілю РифТБ № 5 КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр», відділення для хворих на туберкульоз з бактеріовиділенням, хіміорезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня», диспансерного відділення КЗ «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», відділення легеневого туберкульозу № 2 КЗ «Нікопольський протитуберкульозний диспансер» ДОР», відділення лікування мультирезистентного туберкульозу КЗ «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» ДОР», легенево-туберкульозних відділень № 3 та 4 КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» ДОР», легенево-туберкульозних відділень № 2, 3 та 4 КЗ ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР».

Результати дисертації увійшли до Наказу МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Туберкульоз», опубліковано посібник для лікарів «Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію» (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)» (м. Київ, 2016), інформаційні листи «Застосування лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю» (м. Київ, 2015), «Побічні реакції на хіміотерапію у хворих на мультирезистентний туберкульоз, як один з основних результатів ефективності лікування» (м. Київ, 2017), отримано 2 патенти України на корисні моделі «Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії» (м. Київ, 2012), «Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії» (м. Київ, 2015).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанту належить ідея дослідження. Пошукач самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, проводила відбір та клінічне обстеження частини хворих. Автором складена комп'ютерна база клінічного матеріалу на хворих, проведено її статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів та зіставлення з літературними даними. Текстова та графічна оформлення результатів досліджень належить автору. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації отримані і сформульовані автором самостійно. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, дисертантом сформульована ідея

дослідження, проведена статистична обробка матеріалу та його аналіз, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування мультирезистентного туберкульозу» (м. Київ, 2011), «Всеукраїнській науково-практичній конференції з питань протидії та контролю над захворюванням на туберкульоз в Україні» (м. Київ, 2011), Науково-практичній конференції «Актуальні питання виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в сучасних умовах, присвячена Всесвітньому Дню боротьби з туберкульозом» (м. Київ, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування мультирезистентного туберкульозу, міжнародні підходи та національний досвід» (м. Київ, 2012), Європейському респіраторному конгресі 2013 (м. Барселона, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013), 45-й всесвітній конференції Союзу боротьби з легеневиими захворюваннями (м. Барселона, 2014), Науково-практичній конференції: «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах, міжнародні підходи та національний досвід» (м. Київ, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хірургічне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (м. Дніпропетровськ, 2015), Науково-практичній конференції «Актуальні питання торакальної хірургії (другі Горовенківські читання), присвячена до 101-річчя з дня народження професора Горовенка Г. Г.» (м. Київ, 2015), Європейському респіраторному конгресі 2015 (м. Амстердам, 2015), Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2016), Вебінарі «Організаційні питання реєстрації та ведення побічних реакцій на усіх етапах надання медичної допомоги (стаціонарний, амбулаторний)» (м. Київ, 2016), Європейському респіраторному конгресі 2016 (м. Лондон, 2016), 7-й європейській конференції Союзу боротьби з легеневиими захворюваннями (м. Братислава, 2016), Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2017), Європейському респіраторному конгресі 2017 (м. Мілан, 2017), 48-й всесвітній конференції Союзу боротьби з легеневиими захворюваннями (м. Гвадалахара, 2017).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 39 наукових праць, із них 26 статей (у тому числі 19 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 – у міжнародних виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометричних базах, 9 – самостійних), 13 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (9 із них – на міжнародних форумах).

**Структура дисертації.** Дисертація обсягом 360 сторінок, ілюстрована 66 таблицями та 17 рисунками, 8 клінічними прикладами. Складається із вступу, огляду літератури, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 513 найменування, із них 271 іноземних.



## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Об'єкт і методи дослідження.** Ефективність і переносимість АМБТ вивчалися у дослідженні, яке включало 1038 хворих на МРТБ та РРТБ, котрі розпочали лікування з 2006 по 2015 роки включно на базі Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» та продовжували лікування у стаціонарах даних установ як мінімум до припинення бактеріовиділення за мазком, після чого хворих виписували для продовження лікування в ПТД за місцем проживання до завершення ОК АМБТ.

Дизайн дисертаційного дослідження включав 2 фрагменти.

1-й фрагмент – ретроспективні когортні дослідження. Перше проведено на усьому масиві (1038) хворих, що увійшли у дослідження, щодо вивчення: структури та профілю мультирезистентності штамів МБТ у хворих із різним досвідом попереднього застосування АМБП, груп ризику виникнення РРТБ та пре-РРТБ (МРТБ із резистентністю до фторхінолонів, МРТБ із резистентністю до ін'єкційних АМБП). Друге – проведено аналіз серед 938 (90,4 %) пацієнтів, у котрих був відомий результат на момент завершення ОК АМБТ щодо вивчення прогнозу вилікування та визначення чітких показань для призначення нових препаратів або тільки паліативного лікування.

2-й фрагмент – проспективні дослідження. Перше – проспективні обсерваційні дослідження щодо визначення оптимального складу АМБТ (доцільність застосування АМБП різних груп у хворих на МРТБ або РРТБ). Друге – проспективне дослідження випадок-контроль щодо удосконалення оптимальних за складом режимів АМБТ за рахунок призначення ступінчастої терапії та оптимальних термінів ІФ АМБТ.

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

Моніторинг за хворими в процесі лікування проводився згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). Усі дослідження виконували на початок, в процесі та в кінці лікування. Дослідження мокротиння на МБТ, загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз на місяць. Рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини повторювали кожні 4 місяці протягом ІФ АМБТ та кожні 6 міс – протягом ПФ АМБТ.

Критерії включення хворих до проспективних досліджень: наявність інформованої згоди хворого; вік більше 18 років; випадок МРТБ, пре-РРТБ або РРТБ (із наявним ТМЧ МБТ до початку лікування); хворі, не ліковані раніше АМБП 2-го ряду (у першу чергу – Mfx, Cm) та резервними АМБП (Lzd, Cfz, Clar); для хворих на пре-РРТБ або РРТБ, наявна резистентність тільки до Km та/або Ofx (серед фторхінолонів та ін'єкційних АМБП); призначення у складі АМБТ не менше 4-х (2 із них – із бактерицидною дією) ефективних АМБП (збережена чутливість МБТ та/або відсутність застосування у неефективному режимі в анамнезі; добра прихильність до лікування (відсутність пропуску добових доз за вини хворого).

Критерії виключення хворих із проспективних досліджень: відмова від участі у дослідженні на будь-якому етапі; випадок із полі- або монорезистентністю МБТ; у анамнезі лікування АМБП 2-го ряду та резервними АМБП; для хворих на пре-РРТБ або РРТБ, наявна резистентність одночасно до Km та Cm та/або Lfx та Mfx; погана прихильність до лікування (пропуск більше ніж 20 % добових доз за вини хворого); наявна супутня патологія у стадії декомпенсації; неможливість призначити протягом лікування 4-х (2 із них – із бактерицидною дією) ефективних АМБП (побічні реакції 3-4 ступеня вираженості, що потребували відміни ефективних АМБП; наростання резистентності МБТ у процесі лікування до ефективних АМБП).

Хворі проспективного обсерваційного дослідження щодо визначення оптимального складу АМБТ отримували не менше 5-ти (для МРТБ) або 4-х (для РРТБ) ефективних АМБП. Режими АМБТ щодо вивчення клінічної ефективності та доцільності використання різних фторхінолонів мали однаковий склад АМБП, але розрізнялись фторхінолоном (Mfx або Lfx). Застосовували протягом ІФ АМБТ хворим на МРТБ (із офлоксацинчутливістю): I група – Mfx+ZKmEtTzd (32 хворих), II група – Lfx+ZKmEtTzd (124 хворих). Хворими на пре-РРТБ та РРТБ (із офлоксацинрезистентністю): III група – Mfx+ZCmEtPasTzdCfz (60 хворих), IV група – Lfx+ZCmEtPasTzdCfz (40 хворих). Режими АМБТ щодо вивчення клінічної ефективності та доцільності використання різних АМБП II ряду включали 4-5 ефективних АМБП (групи порівняння) та додатково той АМБП, ефективність та переносимість якого вивчалась (основні групи). Застосовували протягом ІФ АМБТ хворим на МРТБ: 1-ша група – ZLfxKmPasCs+Pt (76 хворих), 2-га група – ZLfxKmPasCs (67 хворих); 3-тя група – ZLfxKmPasPt+Cs (64 хворих), 4-та група – ZLfxKmPasPt (86 хворих); 5-та група – ZLfxKmPtCs+Pas (67 хворих), 6-та група – ZLfxKmPtCs (40 хворих). Хворим на РРТБ: 7-ма група – ZMfxCmPtCsPas+Clar (42 хворих), 8-ма група – ZMfxCmPtCsPas (32 хворих); 9-та група – ZMfxCmPtCsPas+Cfz (31 хворих), 10-та група – ZMfxCmPtCsPas (77 хворих); 11-та група – ZMfxCmPtCsPas+H (39 хворих), 12-та група – ZMfxCmPtCsPas (76 хворих);

13-та група – ZMfxCmPtCsPas+Lzd (51 хворих), 14-та група – ZMfxCmPtCsPas (40 хворих).

Хворі проспективного дослідження випадок-контроль отримували однаковий склад АМБП (4-5 із них – ефективні), але АМБТ була удосконалена (основні групи) наступним: ступінчастою терапією одним або декількома АМБТ (від початку лікування та до припинення бактеріовиділення за мазком окремі АМБП призначались за внутрішньовенно крапельною формою введення, із наступним переходом на їх прийом внутрішньо); скороченням ІФ АМБТ до 5-ти місяців (для МРТБ); альтернативним режимом із клофазиміном, коли неможливе використання лінезоліду (для РРТБ).

Ефективність ступінчастої терапії для хворих на МРТБ у складі режимів АМБТ стандартної тривалості вивчали серед хворих (групи Іс-ХІІс):

Іс група – Lfx<sub>ступінчасто</sub>+ZEKmPas (30 хворих), Іс група – Lfx<sub>всередину</sub>+ZEKmPas (30 хворих); ІІс група – E<sub>ступінчасто</sub>+ZLfxKmPtPas (36 хворих), ІVс група – E<sub>всередину</sub>+ZLfxKmPtPas (36 хворих); Vс група – Pas<sub>ступінчасто</sub>+ZLfxKmPt (30 хворих), VIс група – Pas<sub>всередину</sub>+ZLfxKmPt (30 хворих).

Групи удосконаленої скороченої ІФ АМБТ для МРТБ: VIIс група – 5(LzdLfxPas<sub>ступінчасто</sub>)+KmCsPt (35 хворих), VIIIс група – 8(LzdLfxPas<sub>всередину</sub>)+KmCsPt (35 хворих). ПФ АМБТ у хворих груп порівняння була однаковою (12 міс.) – без Km.

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для МРТБ: IXс група – (LfxEPas<sub>ступінчасто</sub>)+ZKm (30 хворих); Xс група – (LfxEPas<sub>ступінчасто</sub>)+ZKm (30 хворих).

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для РРТБ на основі Lzd: XIс група – ZMfxCmCsPtPas (4 із них ефективні), додатково Lzd (600 мг 2 рази на добу внутрішньовенно, потім 600 мг 1 раз на добу per os), (35 хворих); XIIс група – додатково Lzd внутрішньо у дозі 600 мг (35 хворих).

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для РРТБ на основі Cfz: група 1.1 – 7 АМБП (5 із них – 1-2 ряду зі збереженою чутливістю МБТ та Cfz) і додатково 2 АМБП 1-2 ряду із резистентністю МБТ (30 хворих); група 1.2 – 7 АМБП (4 із них – 1-2 ряду зі збереженою чутливістю МБТ та Cfz) і додатково 3 АМБП 1-2 ряду із резистентністю МБТ (30 хворих); група 2 – 5 АМБП (1-2 ряду зі збереженою чутливістю МБТ та Cfz), 30 хворих.

Хворі груп порівняння не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю специфічного процесу у легенях, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком захворювання на туберкульоз ( $p < 0,05$ ).

Усім хворим визначали ступінь прихильності до лікування. Погана прихильність вважалась така, якщо за вини хворого було пропущене більше ніж 20 % добових доз АМБП, добра – якщо менше або без пропусків. Основні засоби формування прихильності: психологічна підтримка хворих, членів їх родин та надання детальної інформації щодо видужання.

Ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ оцінювали за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення культуральним методом (на фоні загоєння порожнин розпаду або без); продовження (поява) бактеріовиділення культуральним методом (невдача лікування МБТ+); перерва

лікування на фоні продовження (появи) бактеріовиділення (перерва МБТ+); продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); помер від туберкульозу або інших причин. Результати на момент завершення ОК АМБТ оцінювали за стандартними показниками: «вилікування», «лікування завершене», «успішне лікування» («вилікування» + «лікування завершене»), «перерване лікування», «невдача лікування», «помер», «продовжує лікування», «невідомо». Серед хворих із результатами «вилікування» та «лікування завершене» оцінювалась кількість рецидивів (реверсія культури після завершення лікування). Окремо розраховувалась вартість-ефективність режимів, що порівнювались: оцінювалась вартість різних режимів лікування з урахуванням частоти та строків припинення бактеріовиділення та термінів перебування у стаціонарі.

Переносимість лікування оцінювали за показниками: наявність та відсоток ПР на АМБТ різного ступеня тяжкості; вид ПР (гепатотоксичні, диспепсичні, вестибуло-ототоксичні, алергічні, кардіо-васкулярні, артралгії, анемії, інші), кількість та відсоток ПР, що потребували відміни АМБП (ПР 3-4 ступеня вираженості). Переносимість оцінювали на підставі симптомів та скарг хворого у процесі лікування та об'єктивного спостереження за хворим. З лабораторних показників, які характеризують переносимість АМБТ, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівню білірубіну та АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, еритроцитів, рівень гемоглобіну).

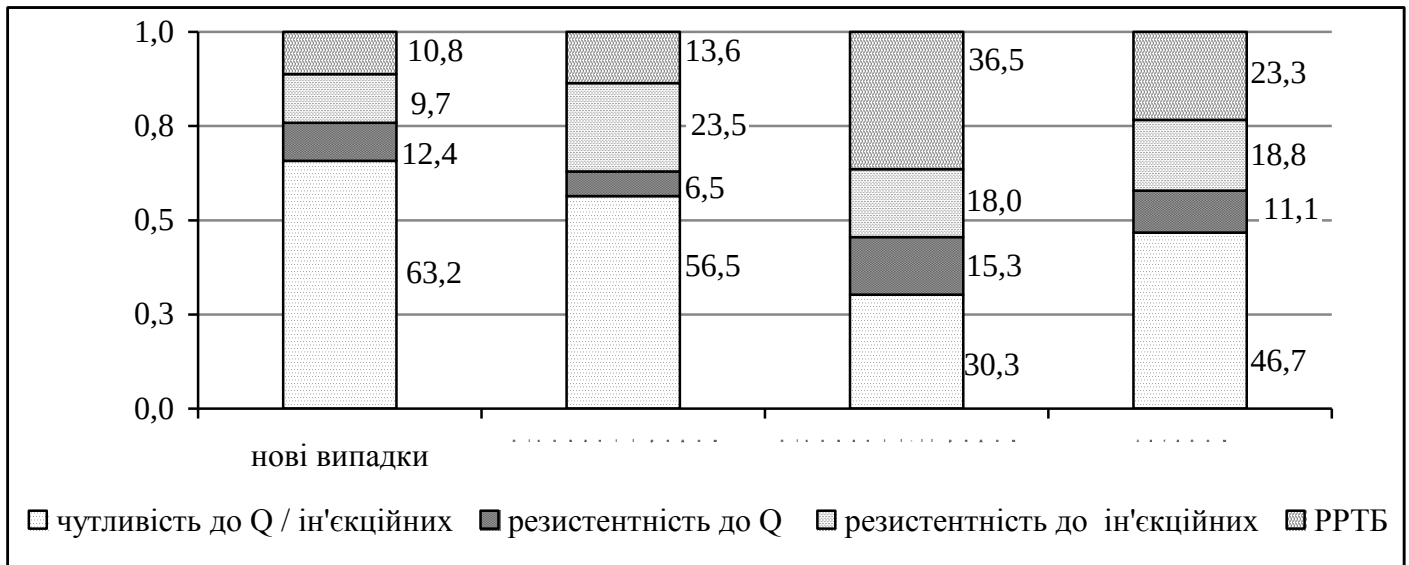
Отримані дані статистично обраховані. Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Оцінка достовірності відмінностей вивчались за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Визначення чинників ризику виникнення резистентності оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається. Для перевірки наявності зв'язку між змінними (прогностичними критеріями) та результатами бактеріологічного підтвердження туберкульозу, застосовували аналіз таблиці виду 2xK.

### **Результати та їх обговорення.**

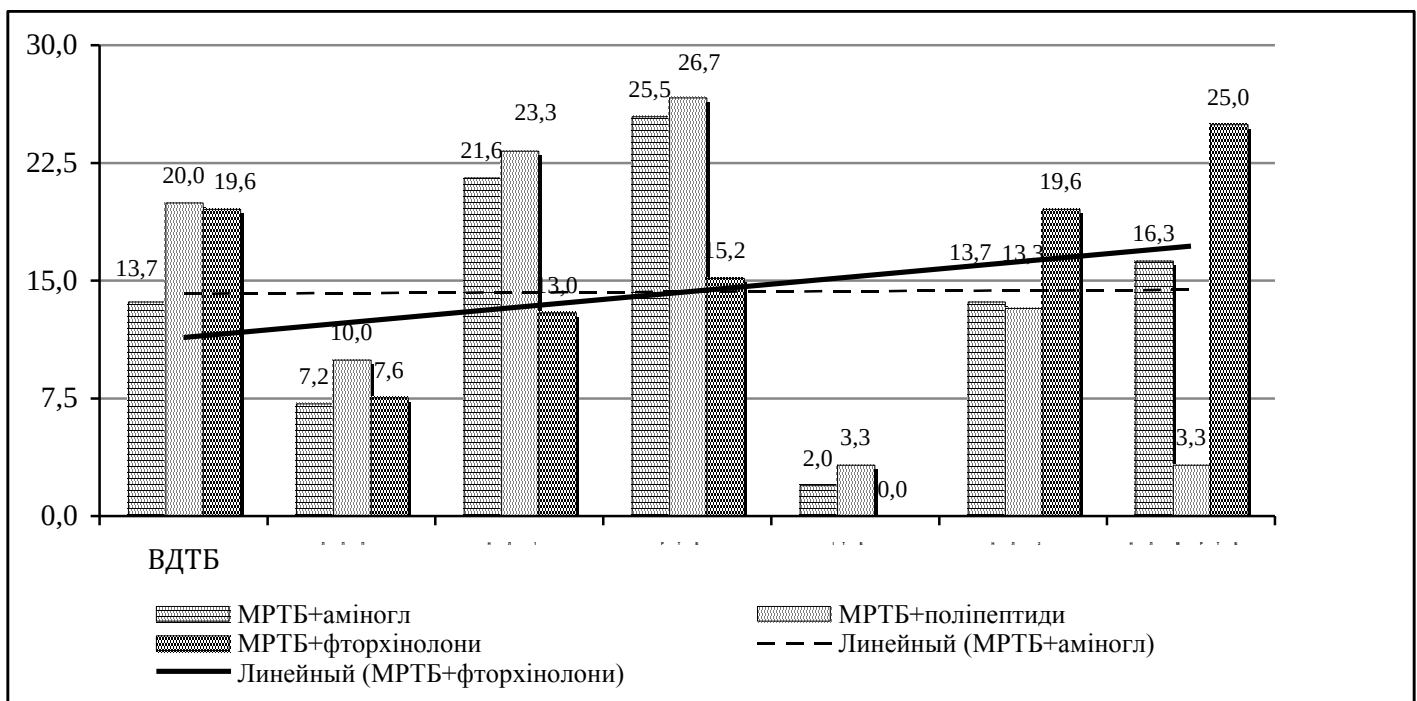
Встановлено, що структура та профіль резистентності хворих із різними випадками МРТБ відрізняється (рис. 1).

У хворих на МРТБ кожен четвертий хворий має РРТБ, кожен пятий – резистентність до аміноглікозидів/поліпептидів і кожен десятий – до фторхінолонів. Несприятлива тенденція зберігається і серед нових випадків МРТБ: кожен десятий хворий має або РРТБ, або один із варіантів пре-РРТБ.

Серед хворих на МРТБ (без РРТБ), резистентність до фторхінолонів зростає серед невдач лікування, тоді як резистентність до аміноглікозидів/поліпептидів не залежить від досвіду попереднього лікування, що говорить про переважання придбаної резистентності до фторхінолонів та можливості їх включення до режиму для випадків МРТБ, у котрих раніше фторхінолони не використовували (рис. 2).

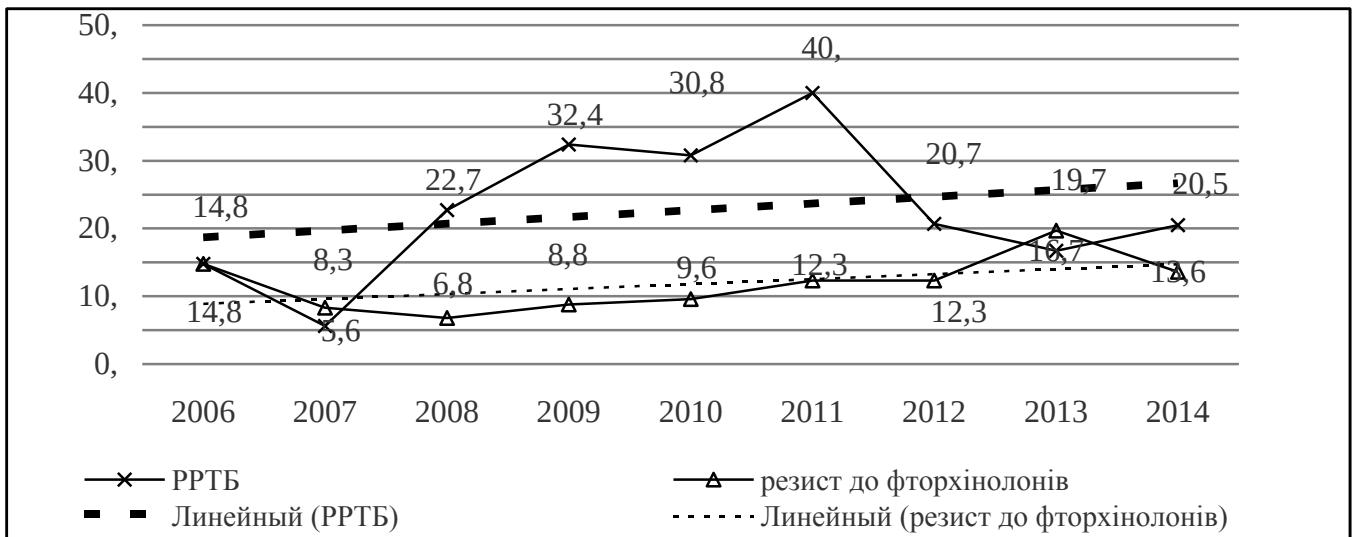


**Рис. 1 Структура та профіль мультирезистентності МБТ у хворих із новими або раніше лікованими випадками захворювання, %**



**Рис. 2 Частота реєстрації резистентності до аміноглікозидів, поліпептидів та фторхінолонів залежно від випадку захворювання у хворих на МРТБ (без РРТБ)**

Також встановлено, що з року в рік кількість хворих на РРТБ та МРТБ з резистентністю до фторхінолонів (пре-РРТБ) зростає (рис. 3).



**Рис. 3 Тенденція частоти визначення резистентності до фторхінолонів та РРТБ серед хворих на нові випадки, 2006-2014 роки включно, %**

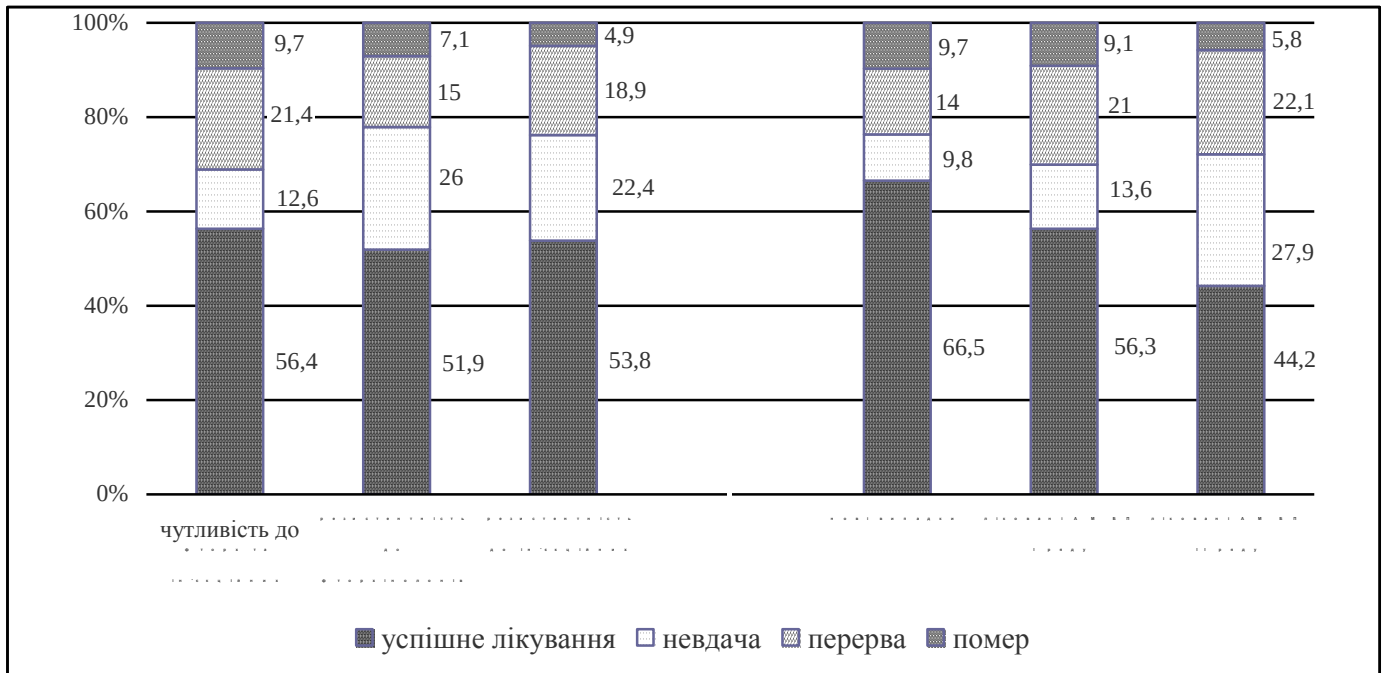
Визначена несприятлива тенденція щодо зростання з 2006 по 2014 роки рівнів первинної як пре-РРТБ (з фторхінолонами), так і РРТБ, що потребує вивчення факторів ризику до їх розвитку.

Факторами ризику розвитку у хворих на туберкульоз пре-РРТБ (із фторхінолонами) є: анамнез застосування у минулому препаратів I–II ряду тривалістю більше 2-х років, ВШ = 2,16 (1,21-3,84); поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (ВШ = 1,16 (0,68-1,99) та множинні (ВШ = 1,88 (1,17-3,05) і великі (ВШ = 1,52 (0,92-2,51) каверни; розвиток протягом інтенсивної фази побічних реакцій на АМБП (у тому числі 3 – 4 ступеня вираженості), ВШ = 1,46 (0,88-2,43); доведений МРТБ контакт (ВШ = 2,32 (1,00-5,36); застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних АМБП (ВШ = 2,20 (1,36-3,56); погана прихильність до лікування з анамнезу (ВШ = 1,30 (0,77-2,20). Такі самі фактори є ризиковими і щодо розвитку РРТБ. На виникнення пре-РРТБ із аміноглікозидами/поліпептидами впливає тільки анамнез застосування у минулому препаратів I – II ряду тривалістю більше 2-х років (ВШ = 1,52 (0,98-2,35), поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (ВШ = 1,12 (0,7-1,79) та множинні (ВШ = 1,49 (0,97-2,31) і великі (ВШ = 1,33 (0,85-2,09) порожнини розпаду. Таким чином, для розвитку резистентності до фторхінолонів існує більше факторів ризику, що може призвести до втрати цього АМБП із переліку основних ефективних.

Оскільки кількість хворих із різним профілем резистентності із року в рік зростає, потрібно вивчити ефективність їх лікування окремо у різних хворих (рис. 4).

Серед хворих на МРТБ, ефективність лікування не залежить від профілю резистентності МБТ, а залежить від досвіду попереднього лікування. «Успішне лікування» досягли більше ніж у 55 % (56,3 – 66,5 %) хворих із нових випадків та лікованих АМБП I ряду, і тільки у 44,2 % хворих, котрих у минулому лікували АМБП II ряду ( $p < 0,05$ ). У той же час серед хворих на РРТБ ефективність лікування

залишається низькою не залежно від досвіду попереднього використання препаратів.



**Рис. 4 Результати лікування хворих на МРТБ залежно від профілю резистентності МБТ та досвіду застосування АМБП у минулому**

Оскільки ефективність лікування відрізняється, визначили «клінічний портрет» хворого, що має сумнівний прогноз щодо вилікування: виражені клінічні прояви хвороби ( $\chi^2 p=8,97$ ); 2-і та більше деструкцій різного розміру, поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях ( $\chi^2 p=14,73$ ); РРТБ ( $\chi^2 p=36,96$ ) або пре-РРТБ із офлоксацином ( $\chi^2 p=4,47$ ); масивне бактеріовиділення перед початком лікування ( $\chi^2 p=18,44$ ); застосування у минулому АМБП I-II ряду ( $\chi^2 p=18,46$ ); застосування під час інтенсивної фази лише 3-х ефективних АМБП у складі АМБТ за причини ПР або резистентності ( $\chi^2 p=3,91$ ), низька прихильність до лікування ( $\chi^2 p=30,68$ ). Додатково більш детально було вивчено вплив низької прихильності на ефективність лікування. Добра прихильність визначена у більшості (84,3 %) хворих. Серед хворих із поганою прихильністю більшість мали РРТБ (40,5 %), перерви АМБП у минулому (54,8 %), були ліковані раніше АМБП II ряду (61,5 %). Бактеріовиділення припинилось лише у 32,0 % таких хворих, порівняно з 71,3 % хворих із доброю прихильністю ( $p<0,05$ ). Сумнівний прогноз щодо вилікування визначали за 3-ма критеріями: некурабельний процес у легенях (двобічний процес із великими та множинними порожнинами розпаду, що супроводжувався вираженими клінічними проявами та масивним бактеріовиділенням); погана прихильність до лікування; вичерпаність резервів АМБТ (не можливість призначення 4-х ефективних АМБП).

АМБТ повинна включати бактеріостатичні та бактерицидні АМБП. Ефективність бактеріостатичних АМБП для хворих на МРТБ (без РРТБ) у складі режимів АМБТ наступна (табл. 1).

**Ефективність бактеріостатичних АМБП для хворих на МРТБ (без РРТБ) у складі режимів АМБТ**

| АМБП, що вивчається     | Показник ефективності лікування | Групи порівняння хворих                       |       |                         |      |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|-------|-------------------------|------|
|                         |                                 | АМБТ: 5 ефективних АМБП + АМБП, що вивчається |       | АМБТ: 5 ефективних АМБП |      |
|                         |                                 | абс.                                          | %     | абс.                    | %    |
|                         |                                 | 1-ша (n=76)                                   |       | 2-га (n=67)             |      |
| Етіонамід (протіонамід) | Вилікування                     | 25                                            | 32,8  | 17                      | 25,4 |
|                         | Лікування завершено             | 28                                            | 36,8  | 18                      | 26,9 |
|                         | Успішне лікування               | 53                                            | 69,7* | 35                      | 52,2 |
|                         | Невдача лікування               | 3                                             | 3,9*  | 15                      | 22,4 |
|                         | Перерва лікування               | 14                                            | 18,4  | 17                      | 25,3 |
|                         | Помер                           | 6                                             | 7,9   | 0                       | 0    |
|                         | Строк МБТ(-), діб               | 71,6 ± 7,3                                    |       | 87,2 ± 8,1              |      |
|                         | Реєстрація ПР                   | 32                                            | 42,1* | 16                      | 23,9 |
| Циклосерин (теризидон)  |                                 | 3-тя (n=64)                                   |       | 4-та (n=86)             |      |
|                         | Вилікування                     | 21                                            | 32,8  | 26                      | 30,2 |
|                         | Лікування завершено             | 24                                            | 37,5  | 20                      | 23,3 |
|                         | Успішне лікування               | 45                                            | 70,3* | 46                      | 53,5 |
|                         | Невдача лікування               | 8                                             | 12,5  | 17                      | 19,7 |
|                         | Перерва лікування               | 11                                            | 17,2  | 23                      | 26,7 |
|                         | Помер                           | 0                                             | 0     | 0                       | 0    |
|                         | Строк МБТ(-), діб               | 81,8 ± 8,7                                    |       | 79,0 ± 6,1              |      |
|                         | Реєстрація ПР                   | 23                                            | 35,9  | 25                      | 29,1 |
| ПАСК                    |                                 | 5-та (n=67)                                   |       | 6-та (n=40)             |      |
|                         | Вилікування                     | 22                                            | 32,8  | 13                      | 32,5 |
|                         | Лікування завершено             | 23                                            | 34,3  | 14                      | 35,0 |
|                         | Успішне лікування               | 45                                            | 67,2  | 27                      | 67,5 |
|                         | Невдача лікування               | 6                                             | 8,9   | 4                       | 10,0 |
|                         | Перерва лікування               | 9                                             | 13,4  | 8                       | 20,0 |
|                         | Помер                           | 7                                             | 10,4  | 1                       | 2,5  |
|                         | Строк МБТ(-), діб               | 80,4 ± 6,4                                    |       | 58,3 ± 8,5              |      |
|                         | Реєстрація ПР                   | 28                                            | 41,8  | 13                      | 32,5 |

Примітка. \* – значення показників вірогідно відрізняються (p<0,05).



У хворих на РРТБ оптимальний склад режиму АМБТ представлений у табл. 2.

Таблиця 2

**Ефективність резервних АМБП для хворих на РРТБ у складі режимів АМБТ**

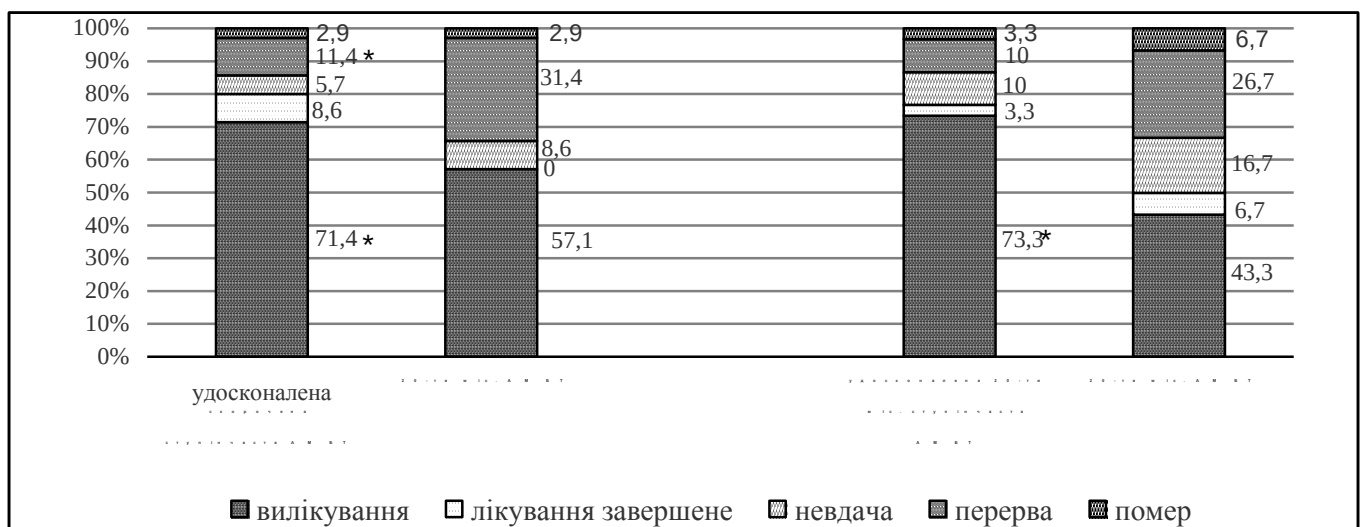
| АМБП, що вивчається | Показник ефективності лікування | Групи порівняння хворих                       |       |                         |       |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|-------|-------------------------|-------|
|                     |                                 | АМБТ: 4 ефективних АМБП + АМБП, що вивчається |       | АМБТ: 4 ефективних АМБП |       |
|                     |                                 | абс.                                          | %     | абс.                    | %     |
| Кларитроміцин       |                                 | 7-ма (n=42)                                   |       | 8-ма (n=32)             |       |
|                     | Лікування завершено             | 6                                             | 14,3  | 4                       | 12,5  |
|                     | Успішне лікування               | 14                                            | 33,3  | 9                       | 28,1  |
|                     | Невдача лікування               | 16                                            | 38,1  | 16                      | 50,0  |
|                     | Перерване лікування             | 7                                             | 16,7  | 5                       | 15,6  |
|                     | Помер                           | 5                                             | 11,9  | 2                       | 6,3   |
|                     | Строк МБТ(-), діб               | 145,6 ± 34,0                                  |       | 99,5 ± 22,4             |       |
|                     | Реєстрація ПР загалом           | 12                                            | 28,5  | 6                       | 18,5  |
| Клофазимін          |                                 | 9-та (n=31)                                   |       | 10-та (n=77)            |       |
|                     | Вилікування                     | 9                                             | 29,0  | 14                      | 18,2  |
|                     | Лікування завершено             | 4                                             | 12,9  | 10                      | 13,0  |
|                     | Успішне лікування               | 13                                            | 41,9  | 24                      | 31,2  |
|                     | Невдача лікування               | 11                                            | 35,5  | 31                      | 40,3  |
|                     | Перерване лікування             | 2                                             | 6,5   | 14                      | 18,2  |
|                     | Помер                           | 5                                             | 16,1  | 8                       | 10,4  |
|                     | Строк МБТ(-), діб               | 87,3* ± 53,7                                  |       | 132,6 ± 18,5            |       |
|                     | Реєстрація ПР загалом           | 8                                             | 25,8  | 23                      | 29,9  |
| Ізоніазид 0,6 г     |                                 | 11-та (n=39)                                  |       | 12-та (n=76)            |       |
|                     | Вилікування                     | 9                                             | 23,1  | 15                      | 19,7  |
|                     | Лікування завершено             | 8                                             | 20,5  | 7                       | 9,2   |
|                     | Успішне лікування               | 17                                            | 43,5  | 22                      | 28,9  |
|                     | Невдача лікування               | 16                                            | 41,0  | 31                      | 40,8  |
|                     | Перерване лікування             | 6                                             | 15,3  | 12                      | 15,8  |
|                     | Помер                           | 0                                             | 0     | 11                      | 14,5* |
|                     | Строк МБТ(-), діб               | 169,2 ± 17,1                                  |       | 109,8 ± 22,9            |       |
|                     | Реєстрація ПР загалом           | 9                                             | 23,1  | 24                      | 31,6  |
| Лінезолід           |                                 | 13-та (n=51)                                  |       | 14-та (n=40)            |       |
|                     | Вилікування                     | 23                                            | 45,1  | 11                      | 27,5  |
|                     | Лікування завершено             | 10                                            | 19,7  | 4                       | 10,0  |
|                     | Успішне лікування               | 33                                            | 64,7* | 15                      | 37,5  |
|                     | Невдача лікування               | 10                                            | 19,7* | 20                      | 50,0  |
|                     | Перерване лікування             | 6                                             | 11,8* | 1                       | 2,5   |
|                     | Помер                           | 2                                             | 3,9   | 4                       | 10,0  |
|                     | Строк МБТ(-), діб               | 89,1 ± 8,0                                    |       | 121,8 ± 16,2            |       |
|                     | Реєстрація ПР загалом           | 28                                            | 54,9  | 16                      | 40,0  |

Примітка. \* – значення показників вірогідно відрізняються (p<0,05).

У хворих на нові випадки МРТБ (див. табл. 1) серед АМБП із бактериостатичною дією, доцільними для використання внутрішньо виявилися тіоаміди та Cs: ефективність підвищилась на 17,5 – 16,8 % ( $p<0,05$ ), та вартість-ефективність покращилась у 1,2 рази. ПАСК та Е довели свою ефективність тільки у вигляді ступінчастої терапії: строк припинення бактеріовиділення скоротився на 24 та 25 дів ( $p<0,05$ ), що покращило вартість-ефективність лікування. Для хворих на РРТБ (див. табл. 2) додавання лінезоліду як 4-го ефективного АМБП підвищило «успішне лікування» на 27,2 % ( $p<0,05$ ) та скоротило строк припинення бактеріовиділення на 32 доби, що покращило показник вартості-ефективності у 1,5 рази. Додаткове призначення клофазиміну скоротило строк припинення бактеріовиділення на 45,3 доби ( $p<0,05$ ). У разі застосування високих доз ізоніазиду визначена тенденція до підвищення «успішного лікування» на 13,2 % ( $p>0,05$ ), що покращило вартість-ефективність у 1,3 рази, за рахунок дешевизни ізоніазиду. Включення кларитроміцину недоцільне, так як не підвищило ефективність лікування.

Вивчили ефективність різних фторхінолонів (як основного бактерицидного АМБП) серед хворих на МРТБ та РРТБ. Виявили вірогідно вищий клінічний ефект Mfx порівняно з Lfx у складі АМБТ лише у хворих на пре-РРТБ або РРТБ (резистентність до Ofx): «успішне лікування» досягнене у 50,0 % проти 27,5 % хворих та вартість/ефективність режимів хіміотерапії покращилась у 1,6 рази на фоні однакової частоти побічних реакцій. Для хворих на МРТБ отримано кращий результат використання левофлоксацину у вигляді ступінчастої терапії: строк припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних симптомів туберкульозу скоротилися на 63 та 21 добу, що дозволило раніше виписувати хворих із стаціонару та, як наслідок, у 1,1 рази зменшити вартість-ефективність на фоні однакової переносимості АМБТ.

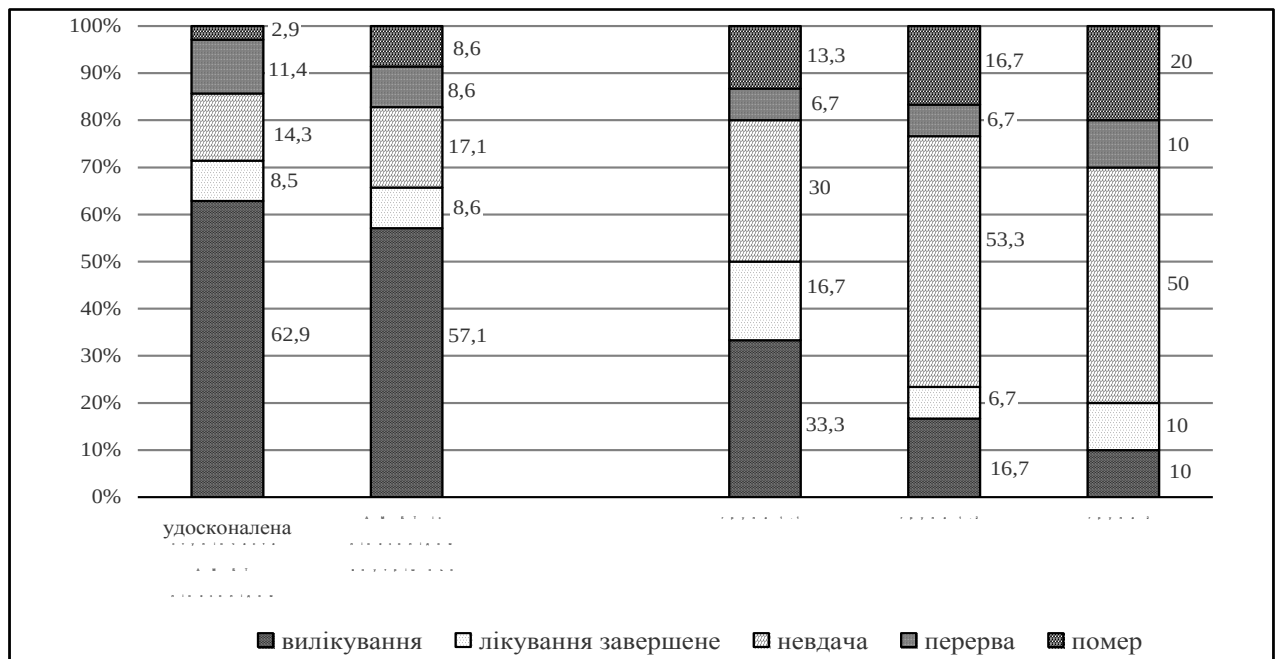
Вивчили удосконалені режими АМБТ для хворих на МРТБ (рис. 5) та РРТБ (рис. 6), що раніше не ліковані АМБТ II ряду. У АМБТ включали ті АМБП, що довели свою ефективність, та більшість із них – у вигляді ступінчастої терапії.



**Рис. 5 Результати лікування хворих на МРТБ залежно від застосування удосконалених режимів АМБТ: \* – значення показників вірогідно відрізняються ( $p<0,05$ )**

У хворих на МРТБ (рис. 5) було удосконалено режим АМБТ ступінчастою терапією одночасно лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом та за рахунок цього скорочено інтенсивну фазу АМБТ до 5-ти місяців: «успішне лікування» досягнене на 22,9 % частіше. Припинення бактеріовиділення на кінець ІФ АМБТ було у 93,1 % проти 80,0 %, а його термін становив  $(39 \pm 1,8)$  проти  $(81 \pm 4,2)$  діб, тобто – скоротився на 42 доби, що покращило вартість-ефективність лікування у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). Після завершення ОК АМБТ рецидиви після 1-го року виникли тільки у 2 (5,7 %) хворих, що отримували лікування без лінезоліду стандартної тривалості. Скорочення ІФ АМБТ дозволило зменшити кількість вестибуло-ототоксичних ПР до 8,6 % з 28,6 % ( $p < 0,05$ ). Серед хворих, коли неможливо призначити лінезолід (за причини його непереносимості), розроблений інший удосконалений режим ступінчастої терапії одночасно етамбутолом, ПАСКом, левофлоксацином: «успішне лікування» досягнене на 26,6 % частіше. Припинення бактеріовиділення на кінець ІФ АМБТ було у 83,3 % проти 60,0 %, а його термін становив  $(92 \pm 8,8)$  та  $(152 \pm 11,7)$  діб, що на 60 діб швидше і покращило вартість-ефективність режиму АМБТ у 1,1 рази ( $p < 0,05$ ), на фоні однакової частоти виникнення рецидивів – по 2 (6,7 %) хворих із кожної групи.

У хворих на РРТБ (рис. 6) також були сформовані удосконалені режими АМБТ, що включали лінезолід, а також альтернативні режими на основі клофазиміну.



**Рис. 6 Результати лікування хворих на РРТБ залежно від застосування удосконалених режимів АМБТ**

У хворих на РРТБ режим АМБТ стандартної тривалості удосконалений також ступінчастою терапією лінезолідом додатково до 4-х ефективних АМБП I-II ряду, що призвело на ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення у 97,1 % проти 94,3 % хворих зі строком припинення бактеріовиділення у  $(109 \pm 9,2)$  проти  $(46 \pm 6,0)$  діб, що на 63 доби швидше ( $p < 0,05$ ) та не призвело до підвищення вартості-ефективності

лікування на фоні однакової частоти виникнення ПР. Рецидиви туберкульозу після 1-го року виникли у 3 (8,6 %) хворих кожної групи. Коли використання лінезоліду неможливе (його непереносимість), удосконалення АМБТ полягало у додатковому призначенні до 4-х ефективних АМБП – клофазиміну, та додатковому до них призначенні іще 2 АМБП із бактеріостатичною дією, до яких МБТ резистентні але не призначались раніше: бактеріовиділення припинилось на кінець ІФ АМБТ у 56,7 % проти 40,0 % та 36,7 % хворих, а «успішне лікування» отримали у 15 (50 %) проти 7 (23,3 %) та 6 (20,0 %) хворих, що покращило показник вартості-ефективності у 1,5 – 1,6 разів ( $p < 0,05$ ), на фоні однакової частоти виникнення рецидивів – у 2 (6,7 %) хворих групи 1.1 та по 3 (10,0 %) хворих 1.2-ї та 2-ї груп.

Враховуючи підвищення ефективності лікування у разі застосування різних удосконалених режимів АМБТ, визначили показання для кожного з них та розробили комплексний алгоритм їх використання у хворих на МРТБ (без РРТБ), (рис. 7).

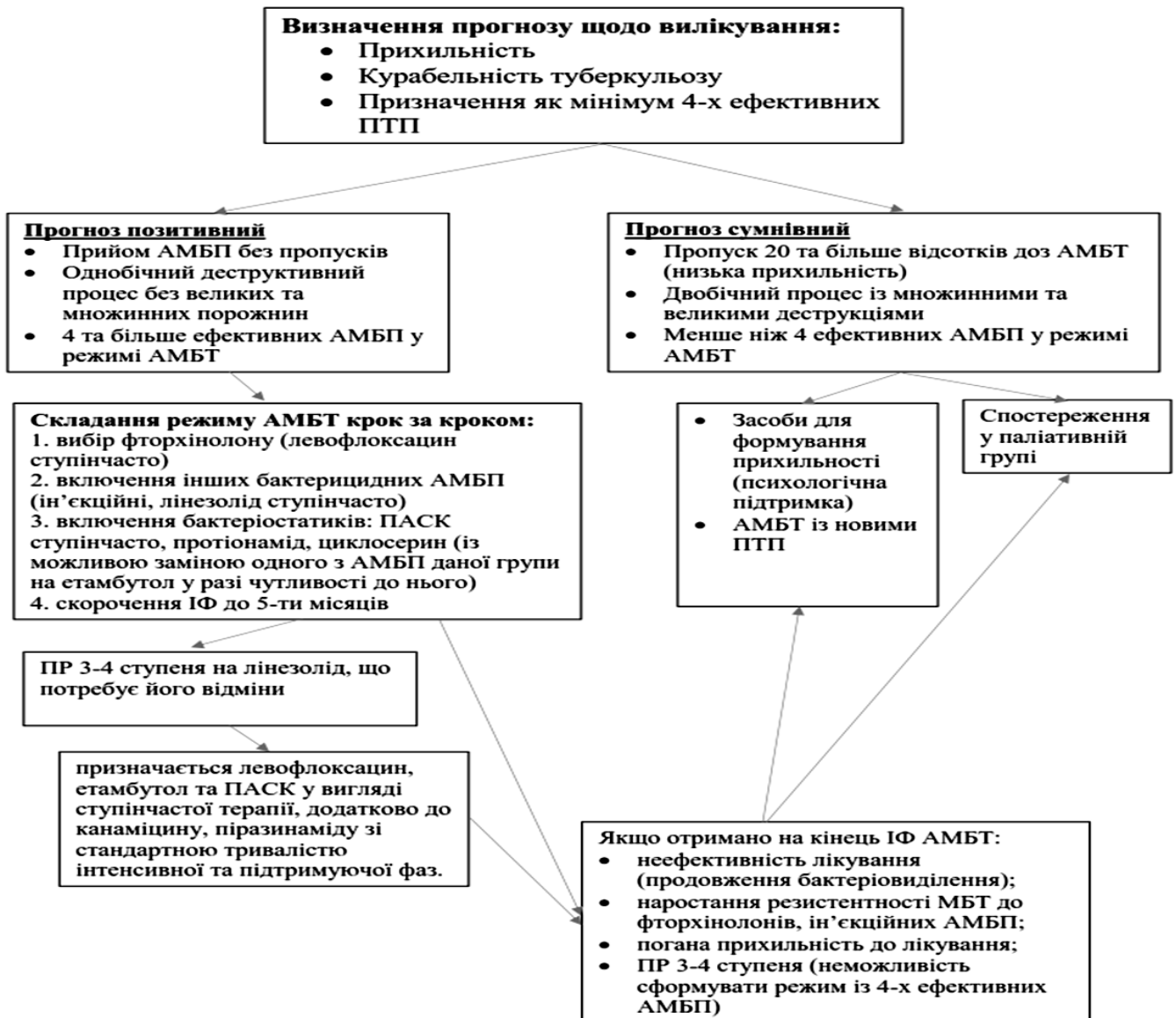
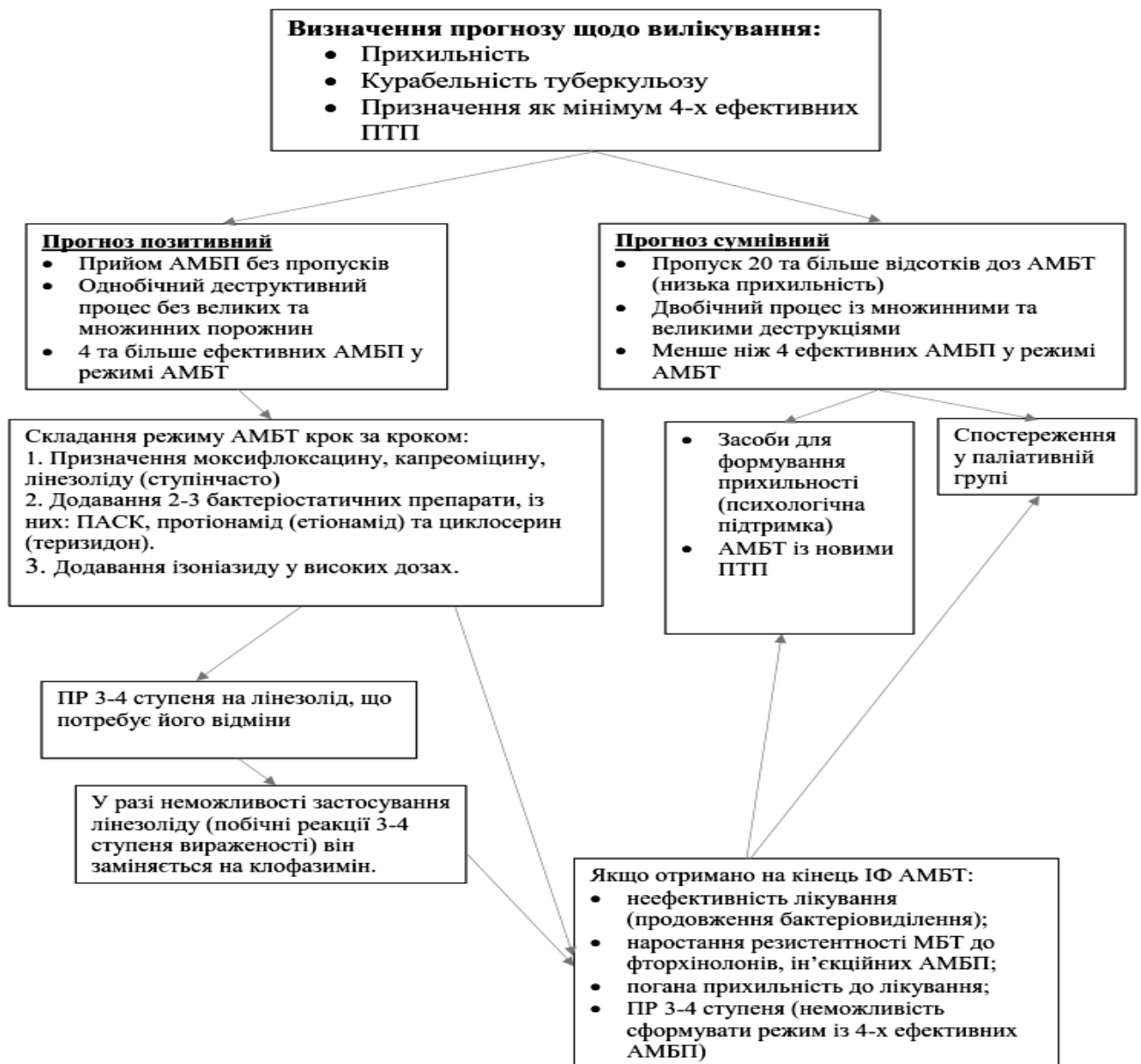


Рис. 7 Алгоритм удосконалених принципів АМБТ у хворих на МРТБ

Покрокові алгоритми диференційованого призначення різних за складом удосконалених режимів АМБТ полягають у врахуванні від початку лікування прогнозу щодо вилікування.

Для хворих на МРТБ при позитивному прогнозі у складі АМБТ вибирали ступінчасту терапію лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом в скороченій схемі АМБТ (режим «першої лінії»); у разі неможливості використання лінезоліду, протіонаміду та циклосерину – ступінчасту терапію етамбутолом, левофлоксацином, та ПАСКом стандартної тривалості. Якщо прогноз щодо вилікування сумнівний, потрібно використовувати засоби для формування прихильності, АМБТ із новими АМБП, у разі неможливості цього – спостереження у паліативній групі.

Алгоритм удосконалених принципів АМБТ у хворих на РРТБ представлений на рис. 8.



**Рис. 8 Алгоритм удосконалених принципів АМБТ у хворих на РРТБ**

Хворим на РРТБ призначаються режими стандартної тривалості, що включають 7 АМБП із умовою, що 5 із них ефективні: режим на основі лінезоліду у вигляді ступінчастої терапії; у разі неможливості використання лінезоліду (ПР 3-4 ступеня вираженості, що потребують його відміни) – режим АМБТ на основі клофазиміну. Якщо прогноз сумнівний та немає можливості сформувати схему із 4-ма ефективними АМБП, хворому АМБТ не призначається та надається паліативне лікування, за необхідністю із включенням до «листа очікування» нових препаратів.

Таким чином, поставлена мета роботи досягнута, а його результати і розроблені алгоритми ведення МРТБ та РРТБ дозволяють удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та підвищити ефективність лікування даних категорій хворих на 20,5-17,9 %, скоротити строк припинення бактеріовиділення на 1,5-2 місяці, що дозволило покращити вартість-ефективність лікування цих хворих.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної проблеми сучасної фтизіатрії – удосконалення антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом включення до її складу різних комбінацій антимікобактеріальних препаратів, ступінчастих їх форм введення та розробки покрокового алгоритму диференційованого призначення таких режимів.

1. У хворих на МРТБ визначаються високі рівні розширеної резистентності (23,3 %), резистентності окремо до фторхінолонів (11,1 %) або аміноглікозидів/поліпептидів (18,8 %), у тому числі – серед хворих із нових випадків мультирезистентного туберкульозу (10,8 %, 9,7 %, 12,4 %). Серед хворих на МРТБ (без РРТБ), резистентність до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів зростає серед невдач лікування повторних курсів, тоді як резистентність до аміноглікозидів визначається із однаковою частотою, не залежно від анамнезу. Визначена несприятлива тенденція щодо зростання з 2006 по 2014 роки рівня первинної резистентності як окремо до фторхінолонів, так і розширеної резистентності. Серед хворих на РРТБ встановлено високі рівні резистентності МБТ до усіх АМБП I-II ряду, не залежно від анамнезу попереднього лікування.

2. Ризик наявності резистентності до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів високий при: анамнезі застосування у минулому препаратів I-II ряду тривалістю більше 2-х років, поширених інфільтративно-вогнищевих змінах у легенях та множинних великих порожнинах розпаду. Додатковими факторами ризику резистентності до фторхінолонів є: розвинення побічних реакцій різного ступеня вираженості; доведений МРТБ контакт; застосування більше 1 міс у минулому фторхінолонів та ін'єкційних АМБП; погана прихильність до лікування з анамнезу.

3. Сумнівний прогноз щодо вилікування розцінюється у разі наявності наступного «клінічного портрету»: мало курабельного процесу у легенях (виражені

клінічні прояви хвороби з 2-ма та більше деструкціями різного розміру, поширеними інфільтративно-вогнищевими зміни у легенях та масивним бактеріовиділенням перед початком лікування); обмеженості резервів хіміотерапії (розширена або резистентність до офлоксацину, застосування у минулому препаратів I-II ряду та можливість призначення менше 4-х ефективних препаратів), низької прихильності до лікування.

4. Серед хворих на мультирезистентний туберкульоз (без розширеної резистентності), частота «ефективного лікування» залежить від анамнезу: у 62,0 % хворих із нових випадків, у 53,7 % хворих лікованих АМБП I ряду та у 38,1 % хворих, котрих у минулому лікували АМБП II ряду ( $p < 0,05$ ). Серед хворих на РРТБ ефективність без удосконалення лікування залишається низькою не залежно від анамнезу.

5. Добра прихильність до лікування визначається у більшості (84,3 %) хворих. Серед хворих із поганою прихильністю переважають хворі на розширену резистентність, із перервами лікування у минулому, переважно препаратами II ряду. Бактеріовиділення припиняється лише у 32,0 % таких хворих, порівняно з 71,3 % хворих із доброю прихильністю ( $p < 0,05$ ). Основними засобами формування прихильності протягом стаціонарного лікування є психологічна підтримка хворих, членів їх родин та надання детальної інформації щодо умов виліковності даного захворювання.

6. Застосування моксифлоксацину порівняно з левофлоксацином у складі комплексних режимів хіміотерапії більш ефективно лише у хворих із резистентністю до офлоксацину: «ефективне лікування» досягається у 50,0 % проти 27,5 % хворих ( $p < 0,05$ ), та покращується вартість/ефективність режимів хіміотерапії у 1,6 рази, на тлі однакової частоти побічних реакцій. У хворих на МРТБ із офлоксацинчутливими штамами МБТ як моксифлоксацин, так і левофлоксацин виявляє однаково високий клінічний ефект. Застосування левофлоксацину у вигляді ступінчастої терапії покращує строки припинення бактеріовиділення (на 18,0 %) та зникнення клінічних симптомів туберкульозу (на 12,8 %), що дозволяє скоротити стаціонарний етап лікування у середньому на 21 добу та у 1,1 рази зменшити вартість-ефективність, та не впливає на переносимість комплексної антимікобактеріальної терапії.

7. До оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз слід обов'язково включати тіоаміди та циклосерин: «ефективне лікування» підвищується на 17,5-16,8 % ( $p < 0,05$ ), що дозволяє покращити вартість-ефективність режиму у 1,2 рази. Етамбутол або ПАСК довели свою ефективність тільки у вигляді ступінчастої терапії, що дозволяє скоротити строк припинення бактеріовиділення та виписку хворого зі стаціонару на 0,8 та 1,3 місяці ( $p < 0,05$ ), та покращити вартість-ефективність такого лікування у 1,1 рази.

8. До оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю потрібно обов'язково включати лінезолід: «ефективне лікування» підвищується на 27,2 % та строк припинення

бактеріовиділення скорочується на 32 доби ( $p < 0,05$ ), що покращує показник вартості-ефективності у 1,5 рази. Додатково ефективність лікування підвищується у разі призначення – клофазиміну: строк припинення бактеріовиділення скорочується на 45,3 доби ( $p < 0,05$ ) та не зростає кількість невдалого лікування від моменту завершення інтенсивної фази до моменту завершення основного курсу лікування. У разі застосування високих доз ізоніазиду визначена тенденція до підвищення «ефективного лікування» на 13,2 % ( $p < 0,05$ ), що дає змогу покращити вартість-ефективність у 1,3 рази. Включення до режиму кларитроміцина недоцільне, так як не призводить до підвищення ефективності лікування.

9. Удосконалені режими для хворих на мультирезистентний туберкульоз, ґрунтовані на застосуванні різних схем ступінчастої терапії: лінезолідом, левофлоксацином, ПАСКом і також скороченні інтенсивної фази до 5-ти місяців, або етамбутолом, левофлоксацином, ПАСКом (коли є непереносимість лінезоліду) стандартної тривалості, однаково ефективні і підвищують показник «ефективне лікування» на 22,9 % або 28,0 %, порівняно з хворими без ступінчастої терапії ( $p < 0,05$ ), на фоні однакової кількості рецидивів (0 – 5,7 %); скорочують термін припинення бактеріовиділення на 42 або 60 діб ( $p < 0,05$ ), що знижує загальну вартість лікування у 1,1-1,3 рази на тлі однакової частоти побічних реакцій.

10. Удосконалений режим для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю, який включає щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом не менше 4-х ефективних антимікобактеріальних препаратів I-II ряду, та додатково до них – ступінчасту терапію лінезолідом, високо ефективний та скорочує строк припинення бактеріовиділення на 63 доби ( $p < 0,05$ ), не призводить до підвищення вартості-ефективності лікування, на тлі однакової частоти виникнення побічних реакцій та однакової кількості рецидивів (по 8,5 %). Інший удосконалений режим на основі клофазиміну (коли є непереносимість лінезоліду), який включає щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом не менше 5-ти ефективних антимікобактеріальних препаратів I-II ряду та додатково до них ще 2 АМБП, до яких МБТ резистентні – менш ефективний, але дозволяє у 2 рази підвищити «ефективне лікування» на тлі однакової кількості рецидивів (6,7 – 10,0 %) та скоротити термін припинення бактеріовиділення, що у свою чергу покращує показник вартості-ефективності у 1,5-1,6 рази.

11. Покрокові алгоритми диференційованого призначення різних за складом удосконалених режимів АМБТ полягають у врахуванні від початку лікування прогнозу щодо вилікування. Якщо прогноз позитивний, для хворих на МРТБ у складі АМБТ застосовується ступінчаста терапія лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом в короткій схемі АМБТ; у разі неможливості використання лінезоліду, протіонаміду та циклосерину – ступінчаста терапія етамбутолом, левофлоксацином, та ПАСКом стандартної тривалості. Хворим на РРТБ призначаються режими стандартної тривалості, що включають 7 АМБП із умовою, що 5 із них ефективні: режим на основі лінезоліду у вигляді ступінчастої терапії; у разі неможливості використання лінезоліду – режим на основі клофазиміну. Якщо прогноз сумнівний,



хворому АМБТ не призначається та надається паліативне лікування, за необхідністю із включенням до «листа очікування» нових препаратів.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Ефективність лікування та розрахунки потреби у антимікобактеріальних препаратах для хворих на МРТБ потрібно проводити окремо для хворих із резистентністю до аміноглікозидів/поліпептидів або фторхінолонів, та окремо для хворих, раніше лікованих або не лікованих АМБП II ряду.

2. Вибір тактики лікування для хворого на МРТБ та РРТБ потрібен починатися із визначення прогнозу щодо вилікування за наступними несприятливими факторами: погана прихильність до лікування (пропуск більше 20 % добових доз АМБП за вини хворого); некурабельний процес у легенях (двобічний із множинними та/або великими порожнинами розпаду, що супроводжується вираженими клінічними проявами хвороби та масивним бактеріовиділенням); вичерпаність резервів антимікобактеріальної терапії (наявність у режимі менше ніж 4-х ефективних АМБП, 2 із них з бактерицидною дією).

3. Сумнівний прогноз щодо вилікування визначається у випадках: якщо вичерпані резерви антимікобактеріальної терапії, навіть за умови курабельності туберкульозу та прихильності до лікування, таким хворим лікування не призначають/відміняють та включають до «листа очікування» нових ПТП – бедаквілін, деламанід; якщо є погана прихильність до лікування та/або некурабельний процес у легенях, особливо на фоні вичерпаності резервів антимікобактеріальної терапії, таким хворим лікування не призначають/відміняють та проводять паліативне лікування на фоні залучення засобів для формування прихильності, після чого включають до «листа очікування» нових ПТП. Позитивний прогноз щодо вилікування визначається, якщо дані несприятливі чинники відсутні, та призначається удосконалена антимікобактеріальна терапія.

4. Склад удосконаленої антимікобактеріальної терапії формують крок за кроком. Основним препаратом у режимі АМБТ є лінезолід. Фторхінолони вважаються ефективними, якщо до них збережена чутливість МБТ. Левофлоксацин призначається у разі збереженої чутливості до офлоксацину із перевагою його призначення ступінчасто (до припинення бактеріовиділення за мазком внутрішньовенно, потім – внутрішньо), моксифлоксацин – у разі резистентності до офлоксацину. Інші антимікобактеріальні препарати вважаються ефективними, якщо не було досвіду їх попереднього використання у неефективній схемі.

5. Покрокові алгоритми диференційованого призначення удосконалених режимів АМБТ наступні. Для хворих на мультирезистентний туберкульоз призначаються: ступінчаста терапія лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом, та додатково до них – канаміцин (капреоміцин), протіонамід (етіонамід) та циклосерин (теризидон), із тривалістю інтенсивної фази 5 місяців та підтримуючої фази – 12 місяців. У разі неможливості застосування лінезоліду та протіонаміду, циклосерину (побічні реакції 3-4 ступеня вираженості) призначається етамбутол, левофлоксацин та ПАСК у вигляді ступінчастої терапії, додатково до канаміцину,

піразинамиду зі стандартною тривалістю інтенсивної (8 місяців) та підтримуючої (12 місяців) фаз. Для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ включаються покровоко 7 АМБТ зі стандартною тривалістю інтенсивної та підтримуючої фаз із умовою, що 5 із них – ефективні: лінезолід (ступінчаста терапія); моксифлоксацин та капреоміцин (при резистентності до офлоксацину та канаміцину); бактеріостатичні препарати, котрі не використовували раніше в неефективній схемі (тіоамід, циклосерин (теризидон), ПАСК), піразинамід. У разі неможливості застосування лінезоліду (побічні реакції 3-4 ступеня вираженості) він замінюється на клофазимін.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ефективність лікування хворих на МРТБЛ із застосуванням етамбутолу внутрішньовенно у режимах інтенсивної фази хіміотерапії України [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, С. П. Василенко, М. В. Погребна // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 3. – С. 33–35. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

2. Литвиненко Н. А. Ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу залежно від ступеня прихильності хворих до лікування [Текст] / Н. А. Литвиненко // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 23–25. *Журнал індексується Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine).*

3. Литвиненко Н. А. Основні несприятливі фактори, що впливають на результати лікування хворих із мультирезистентним туберкульозом легень [Текст] / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 179–183. *Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*

4. Прогностичні критерії розвитку розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, С. О. Черенько, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко, А. І. Барбова // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4 (7). – С. 31–35. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

5. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання [Текст] / Н. А. Литвиненко, С. О. Черенько, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко, А. І. Барбова, Г. М. Росенко, С. П. Василенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 85–91. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

6. Порівняльна оцінка ефективності, переносимості та вартості-ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, О. А. Рева // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 18–24. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

7. Литвиненко Н. А. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми левофлоксацину в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н. А. Литвиненко // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2012. – № 3. – С. 114–117. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

8. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми ПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2012. – № 1–2. – С. 43–46. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

9. Литвиненко Н. А. Раціональний вибір фторхінолонів для лікування туберкульозу із розширеною резистентністю МБТ [Текст] / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, кн. 2. – С. 607–612. *Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*

10. Раціональний вибір індивідуалізованих режимів хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів [Текст] / Н. А. Литвиненко, С. О. Черенько, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко, О. А. Рева, Г. І. Барбова, Г. М. Роєнко, С. П. Василенко [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4 (15). – С. 46–54 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

11. Застосування лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю [Текст] / С. О. Черенько, Н. І. Кібізова, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, О. А. Рева, В. В. Давиденко, О. П. Чоботар [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2013. – № 2 (29). – С. 16–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

12. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від

застосування різних схем протягом інтенсивної фази хіміотерапії / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, кн. 2. – С. 394–399. *Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*

13. Литвиненко Н. А. Доцільність застосування тіоамідів протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували етіонамід (протіонамід) [Текст] / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 3. – С. 497–503. *Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*

14. Литвиненко Н. А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та прерозширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом [Текст] / Н. А. Литвиненко // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 36–41. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків).*

15. Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing? [Text] / N. Lytvynenko, S. Cherenko, Yu. Feschenko, M. Pogrebna, Y. Senko, A. Barbova, M. Manzi, O. Denisiuk, A. Ramsay, R. Zachariach // Public health action. – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 67–75. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Scopus. Міжнародний журнал.*

16. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування [Текст] / Н. А. Литвиненко // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 1. – С. 10–14. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

17. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. В. Погребна, С. О. Сенько, В. В. Давиденко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78). – С. 74–80. *(Здобувачем здійснено вибір теми, збір, статистична обробка та аналіз даних, формулювання висновків, написання статті) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем International Scientific Indexing Services. Включений до Ulrichswebtm Global Serials Directory.*

18. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ [Текст] / Н. А. Литвиненко, О. П. Чоботар, М. В. Погребна, С. О. Сенько, В. В. Давиденко, Л. М. Процик // Збірн. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2016. – Вип. 26. – С. 440–450. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та*

формулювання висновків). Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.

19. Доцільність застосування інфузійних форм протитуберкульозних препаратів для хворих на мультирезистентний туберкульоз у скороченому режимі хіміотерапії [Текст] / Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. І. Гуменюк, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 4. – С. 19–23. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.

20. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів [Текст] / Ю. І. Феценко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, Л. М. Процик, Н. В. Гранкіна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2. – С. 22–29. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

21. Литвиненко Н. А. Эффективность коротких режимов химиотерапии с внутривенным применением противотуберкулезных препаратов для больных с мультирезистентным туберкулезом [Текст] / Н. А. Литвиненко, А. О. Варицкая, А. А. Денисов // Modern Science – Moderní věda. – 2016. – № 3. – С. 142–149. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus TM. Міжнародний журнал.

22. Литвиненко Н. А. Вартість-ефективність та переносимість внутрішньовенної або пероральної форми лінезоліду у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії на стаціонарному етапі лікування у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю [Текст] / Н. А. Литвиненко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2 (25). – С. 5–11. Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

23. Результаты лечения больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью с применением линезолид-содержащего режима [Текст] / Н. А. Литвиненко, О. П. Чоботарь, М. В. Погребная, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкина // East European Scientific Journal. – 2016. – № 14 (1). – С. 111–117. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar. Міжнародний журнал.

24. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) [Текст] / Ю. І. Феценко, Н. А. Литвиненко, Л. М. Процик [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 4 (31). – С. 31–35. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та

*отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

25. Факторы неэффективного лечения у больных с мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью [Текст] / Н. А. Литвиненко А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, О. П. Чоботарь, Ю. А. Сенько // The scientific heritage. – 2017. – № 10 (1). – С. 24–32. *(Здобувачем здійснено аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків). Міжнародний журнал.*

26. Анализ профиля резистентности и эффективности лечения больных с мультирезистентным туберкулезом [Текст] / А. А. Варицкая, Н. А. Литвиненко, Н. В. Гранкина, М. В. Погребна, Ю. А. Сенько // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2017. – № 8 (1). – С 45–49. *(Здобувачем здійснено аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка та формулювання висновків). Міжнародний журнал.*

27. Структура мультирезистентного туберкулеза и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам в зависимости от анализа предыдущего опыта лечения [Текст] / С. А. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребная [и. др.] // Сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», (12–13 мая 2011 г., г. Гомель). – Гомель, 2011. – С. 242–244.

28. Профиль медикаментозной резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с мультирезистентным туберкулезом [Текст] / С. А. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребная [и. др.] // Материалы «5 Международной научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям», (20–22 октяб. 2011 г., г. Баку). – Баку, 2011. – С. 47–48.

29. Черенько С. О. Чинники неефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, (04–06 жовт. 2012 р., м. Донецьк). – Донецьк, 2012. – С. 165–166.

30. Литвиненко Н. А. Вартість-ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від застосування різних схем протягом інтенсивної фази хіміотерапії [Текст] / Н. А. Литвиненко // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3. – С. 166–167.

31. Prevalence of fluoroquinolone- resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine [Text] / N. Litvinenko, S. Cherenko, A. Barbova [et al.] // Abstracts of 23th ERS Annual Congress, (7–11 September, 2013, Barselona). – Barselona, 2013. – P. 2819.

32. Cherenko S., Litvinenko N. Efficacy of intravenous administration of anti-tuberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis [Text] / S. Cherenko, N. Litvinenko // Abstracts of 23th ERS Annual Congress, (7–11 September, 2013, Barselona). – Barselona, 2013. – P. 2814.

33. Prevalence of aminoglycoside resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine [Text] / N. Litvinenko, S. Cherenko, A. Barbova [et al.] // Abstracts of 23th ERS Annual Congress, (7–11 September, 2013, Barselona). – Barselona, 2013. – P. 2813.

34. Частота офлоксацин- та аміноглікозидрезистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, О. П. Чоботар [та ін.] // Матеріали XV з'їзду СФУЛТ, (16–18 жовт. 2014 р., м. Кам'янець-Подільський). – Кам'янець-Подільський, 2014. – С. 122–123.

35. Litvinenko N, Cherenko S. Prevalence of XDR, ofloxacin- and aminoglycosid-resistance among different MDR tuberculosis cases [Text] / N. Litvinenko, S. Cherenko // 45 th Union world conference of lung health: tez. of rep. (28 October – 1 November 2014, Spain, Barcelona). – Barcelona, 2014. – Vol. 18 (11). – P. 189.

36. Litvinenko N., Cherenko S. Prevalence and trend of ofloxacin-resistance including XDR-TB among MDR-TB cases in Ukraine [Text] / N. Litvinenko, S. Cherenko // Abstracts of 25th ERS Annual Congress, (26–30 September, 2015, Netherlands, Amsterdam). – Amsterdam, 2015. – P. 2721.

37. Litvinenko N., Cherenko S. Prospects for early implementation of ambulatory treatment in patients with extensively drug resistant tuberculosis by optimizing the administration of linezolid at the intensive phase of chemotherapy [Text] / N. Litvinenko, S. Cherenko // Abstracts of 25th ERS Annual Congress, (26–30 September, 2015, Netherlands, Amsterdam). – Amsterdam, 2015. – P. 3335.

38. Denisov O., Lytvynenko N., Varytska G., Sprynsian T. Opportunities of application of short regimens for multidrug-resistant tuberculosis at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase [Text] / N. Litvinenko, G. Varytska, O. Denisov // Abstracts of 26th ERS Annual Congress, (26–30 September, 2016, United Kingdom, London). – London, 2016. – P. 1915.

39. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом [Текст] / Ю. І. Феценко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2016. – № 2. – С. 26–27.

## АНОТАЦІЯ

**Литвиненко Н. А. Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертацію присвячено актуальній проблемі фтизіатрії – удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокового алгоритму диференційованого призначення різних її режимів.

У хворих на нові випадки МРТБ лікування призначається після оцінки прогнозу щодо вилікування. Прогноз щодо вилікування сумнівний, якщо у хворого:

мало курабельний процес у легенях, вичерпані резерви антимікобактеріальної терапії, низька прихильність до лікування.

Удосконалені режими для хворих на мультирезистентний туберкульоз, оснований на застосуванні різних схем ступінчастої терапії (лінезолідом, левофлоксацином, ПАСКом у скороченій інтенсивній фазі до 5-ти місяців, або етамбутолом, левофлоксацином, ПАСК-ом – стандартної тривалості) однаково ефективні та мають однакову кількість рецидивів (0 – 5,7 %) та побічних реакцій, і покращують вартість-ефективність лікування. Удосконалений режим для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю, який включає щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом не менше 4-х ефективних антимікобактеріальних препаратів I-II ряду, та додатково до них – ступінчасту терапію лінезолідом, призводить до кращої ефективності, не збільшує вартість-ефективність лікування, на тлі однакової частоти виникнення побічних реакцій та однакової кількості рецидивів (по 8,5 %). Інший удосконалений режим на основі клофазиміну, який включає щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом не менше 5-ти ефективних антимікобактеріальних препаратів I-II ряду (один із них – клофазимін) та додатково до них ще 2 АМБП, до яких МБТ резистентні – менш ефективний, але показаний при неможливості використання лінезоліду, і також не приводить до збільшення кількості рецидивів (у 6,7 – 10,0 %), але покращує показник вартості-ефективності.

Розроблені покрокові алгоритми диференційованого призначення різних за складом удосконалених режимів АМБТ полягають у врахуванні від початку лікування прогнозу щодовилікування, та призначення лікування із урахуванням резистентності та переносимості до основних протитуберкульозних препаратів.

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз легень, туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу, удосконалені режими антимікобактеріальної терапії, ступінчаста терапія.

## SUMMARY

**Lytvynenko N. A. Antimycobacterial therapy of the patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis with new and previously treated cases of disease. – Manuscript.**

The dissertation for the degree of the Doctor of Medical Sciences (habilitated), specialty 14.01.26 – Phthisiology. State organization "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F.H. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the actual problem of phthisiology – to improve antimycobacterial therapy of the patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis with new and previously treated cases of disease by development of a step-by-step algorithm of differentiated appointment of its various regimens.

The patients with new cases of the multi-resistant tuberculosis are prescribed the treatment after the end of the prognosis for healing. The forecast for healing is questionable if the patient has: hardly curative process in the lungs, depleted reserves of antimycobacterial therapy, low adherence to treatment.



The advanced regimes for patients with multi-resistant tuberculosis based on the application of the different schemes of sequential therapy (linezolid, levofloxacin, PAS in a shortened intensive phase up to 5 months, or ethambutol, levofloxacin, PAS when standard duration) are equally effective and have the same number of disease recurrences (0-6.7 %) and adverse reactions, and improve the value-effectiveness of treatment. The advanced regime for patients with tuberculosis with the expanded resistance, which includes a daily application of not less than 4 effective antimycobacterial medication of I-II series of middle expendable doses at a time, and in addition to them – sequential therapy with linezolid that leads to the better efficiency, does not increase the value-effectiveness of the treatment at the background of the same frequency and the same number of disease recurrences (each has 8.5 %). Another advanced regime on the basis of clofazimine, which includes the daily application of the middle expendable doses at a time not less than 5 effective antimycobacterial medication of I-II series (one of them is clofazimine), and in addition to them – 2 anti-mycobacterial medication to which the tuberculosis mycobacterium is resistant – this regime is the less effective, but prescribed when it is impossible to use linezolid, and it also does not increase the number of disease recurrence (6.7-10.0 %), but improves the measure of value-effectiveness.

The developed step-by-step algorithms for differentiated prescribing of the different composition advanced regimes of the antimycobacterial therapy involve taking into consideration of the recovering prognosis from the beginning of treatment, and appointment of treatment taking into account the resistance and tolerability to the main anti-tuberculosis products.

**Keywords:** multi-resistant pulmonary tuberculosis, tuberculosis with the expanded resistance of tuberculosis mycobacterium, advanced regimes of antimycobacterial therapy, sequential therapy.

## АННОТАЦИЯ

**Литвиненко Н. А. Антимикобактериальная терапия больных мультирезистентным туберкулезом легких с новыми и ранее леченными случаями заболевания. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена актуальной проблеме фтизиатрии – усовершенствовать антимикобактериальную терапию больных мультирезистентным туберкулезом легких с новыми и ранее леченными случаями заболевания путем построения пошагового алгоритма дифференцированного назначения различных ее режимов.

У больных с новыми случаями мультирезистентности определяются высокие уровни широкой лекарственной устойчивости, резистентности отдельно к фторхинолонам или аминогликозидам/полипептидам (10,8 %, 9,7 %, 12,4 %) и неблагоприятная тенденция роста с 2006 по 2014 года уровня первичной

резистентности к фторхинолонам. Прогноз излечения сомнительный, если у больного: мало курабельных процесс в легких (выраженные клинические проявления болезни; две и более деструкций разного размера в лёгких, распространенные инфильтративно-очаговые изменения в легких; массивное бактериовыделение перед началом лечения), исчерпаны резервы лечения (применение в прошлом противотуберкулёзных препаратов I-II ряда и возможность назначения только 3-х эффективных препаратов), низкая приверженность к лечению.

Оптимальный состав режима антимикобактериальной терапии у больных мультирезистентным туберкулезом должен включать левофлоксацин в виде ступенчатой терапии, тиамида и циклосерин: «успешное лечение» повышается на 16,7 % ( $p < 0,05$ ), что позволяет улучшить стоимость-эффективность режима. Этамбутол или ПАСК в виде ступенчатой терапии также позволяют улучшить стоимость-эффективность. У больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью основным препаратом из группы резерва является линезолид: улучшается «успешное лечение» (на 27,2 %) и стоимость-эффективность режима. Дополнительно стоимость-эффективность улучшается при применении клоfazимина и высоких доз изониазида.

Усовершенствованные режимы для больных мультирезистентным туберкулезом, основанные на применении различных схем ступенчатой терапии (комбинация линезолида, левофлоксацина, ПАСКа в сокращенной интенсивной фазе до 5-ти месяцев, или – этамбутола, левофлоксацина, ПАСКа – стандартной продолжительности) одинаково эффективны: повышают показатель «успешное лечение» (на 22,9-28,0 %),  $p < 0,05$ , на фоне одинакового количества рецидивов (0 – 5,7 %) и побочных реакций, и улучшают стоимость-эффективность лечения.

Усовершенствованный режим для больных туберкулезом с расширенной резистентностью, который включает ежедневное применение в средних суточных дозах за один прием не менее 4-х эффективных антимикобактериальных препаратов I-II ряда, и дополнительно к ним – ступенчатую терапию линезолидом, сокращает срок прекращения бактериовыделения на 63 суток ( $p < 0,05$ ), не увеличивает стоимость-эффективность лечения, на фоне одинаковой частоты возникновения побочных реакций и одинаковом количестве рецидивов (по 8,5 %). Другой усовершенствованный режим на основе клоfazимина, включающий ежедневное применение в средних суточных дозах за один прием не менее 5-ти эффективных антимикобактериальных препаратов I-II ряда (один из них – клоfazимин) и дополнительно к ним еще 2 АМБП, к которым МБТ резистентны – менее эффективный, но позволяет в 2 раза повысить «успешное лечение» на фоне одинакового количества рецидивов (6,7 – 10,0 %) и улучшить показатель стоимости-эффективности.

Разработаны пошаговые алгоритмы дифференцированного назначения различных по составу усовершенствованных режимов антимикобактериальной терапии, которые заключаются в учете до начала лечения прогноза излечения. Если прогноз положительный, для больных МРТБ в составе АМБТ применяется

ступенчатая терапия линезолидом, левофлоксацином и ПАСК-ом в короткой схеме АМБТ; в случае невозможности использования линезолида, протионамида и циклосерина – ступенчатая терапия этамбутолом, левофлоксацином и ПАСКом стандартной продолжительности. Больным с широкой лекарственной устойчивостью назначаются режимы стандартной продолжительности, включающие 7 препаратов с условием, что 5 из них эффективны: режим на основе линезолида в виде ступенчатой терапии, а в случае невозможности использования линезолида – режим на основе клофазимина. Если прогноз сомнительный, больному антимикобактериальная терапия не назначается и предоставляется паллиативное лечение, при необходимости с включением в «лист ожидания».

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез легких, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, усовершенствованные режимы антимикобактериальной терапии, ступенчатая терапия.

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

|            |                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| абс.       | – абсолютна величина                                                                            |
| АМБТ       | – антимікобактеріальна терапія                                                                  |
| АМБП       | – антимікобактеріальні препарати                                                                |
| ВШ         | – відношення шансів                                                                             |
| г          | – грам                                                                                          |
| г/добу     | – грам на добу                                                                                  |
| ІФ АМБТ    | – інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії                                                 |
| КЗ         | – комунальний заклад                                                                            |
| КІ         | – конфіденційний інтервал                                                                       |
| КСБ        | – кислото стійкі бактерії                                                                       |
| МБТ        | – мікобактерії туберкульозу                                                                     |
| мг         | – міліграм                                                                                      |
| міс.       | – місяць                                                                                        |
| МГ         | – молекулярно-генетичний метод                                                                  |
| МРТБ       | – мультирезистентний туберкульоз легень                                                         |
| ОК АМБТ    | – основний курс антимікобактеріальної терапії                                                   |
| ПР         | – побічні реакції                                                                               |
| ПТД        | – протитуберкульозний диспансер                                                                 |
| Пре-РРТБ   | – мультирезистентний туберкульоз легень із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП |
| ПФ АМБТ    | – підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії                                                |
| РРТБ       | – туберкульоз із розширеною резистентністю                                                      |
| табл.      | – таблиця                                                                                       |
| ТБ         | – туберкульоз                                                                                   |
| ТМЧ        | – тест медикаментозної чутливості                                                               |
| УКПМД      | – уніфікований клінічний протокол медичної допомоги                                             |
| $\chi^2_p$ | – хі-квадрат розрахунковий                                                                      |

|           |                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------|
| Cm        | – капреоміцин                                        |
| Cs        | – циклосерин                                         |
| Cfz       | – клофазимін                                         |
| CI        | – конфеденційний інтервал                            |
| E         | – етамбутол                                          |
| Et        | – етіонамід                                          |
| H         | – ізоніазид                                          |
| Km        | – канаміцин                                          |
| Lzd       | – лінезолід                                          |
| Lfx       | – левофлоксацин                                      |
| Mfx       | – моксифлоксацин                                     |
| PAS, ПАСК | – натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) |
| Tzd       | – теризидон                                          |
| Z         | – піразинамід                                        |

---

Підписано до друку 22.10.2018 р. Формат 60х90/16.  
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.  
Тираж 100. Зам. 92.

---

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