

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЛИТВИНЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.24-002.5-086.2/3:615.015.8.001.5

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

14.01.26 — фтизіатрія

222 - медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

Н. А. Литвиненко



Науковий консультант: Гуменюк Микола Іванович, доктор медичних наук

Київ 2018

АНОТАЦІЯ

Литвиненко Н.А. Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина). – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальній проблемі фтизіатрії – удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокового алгоритму диференційованого призначення різних її режимів. Визначена ефективність лікування різних категорій хворих на мультирезистентний туберкульоз, несприятливі фактори щодо формування розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу та неефективного лікування, сформовані прогностичні критерії ефективності. Вивчена доцільність включення до режиму антимікобактеріальної терапії препаратів різних груп, у тому числі – їх ступінчастого використання, на основі цього – розроблені удосконалені режими ступінчастої антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний та із розширеною резистентністю туберкульоз (РРТБ), доведена їх ефективність, безпечність та економічна доцільність. Розроблені покрокові алгоритми використання різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії. Це дозволить на майбутнє зрозуміти, за яких умов у яких комбінаціях потрібно використовувати нові антимікобактеріальні препарати.

Загалом у дослідження увійшло 1038 хворих на мультирезистентний туберкульоз, котрі розпочали лікування з 2006 по 2015 роки 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 за місцем проживання.

Для обстеження хворих використовувались загальноклінічні методи дослідження: вивчення скарг, анамнезу хвороби, життя і попереднього лікування; фізикальне обстеження; рентгенологічне обстеження органів грудної клітки; загальні аналізи крові і сечі; біохімічне дослідження крові проводили для контролю переносимості антимікобактеріальної терапії (АМБТ); мікробіологічні: виявлення кислотостійких бактерій (КСБ) у мокротинні бактеріоскопічним методом, виділення мікобактерії туберкульозу (МБТ) молекулярно-генетичний (МГ) метод GeneXpert MTB/RIF та бактеріологічними методами (посів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке середовище за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960), тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I ряду на рідкому середовищі за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960, ТМЧ до АМБП II ряду і методом пропорцій на щільному середовищі; інструментальні (за показаннями): електрокардіографія, фібробронхоскопія.

За результатами проведеного дослідження визначено, що 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 (10,8 %, 9,7 %, 12,4 %). Визначена несприятлива тенденція щодо зростання з 2006 по 2014 роки рівня первинної резистентності як окремо до фторхінолонів, так і розширеної резистентності.

Встановлено, що групами ризику розвитку у хворих на туберкульоз резистентності до фторхінолонів (у тому числі у складі розширеної резистентності) є: анамнез застосування у минулому препаратів I – II ряду тривалістю більше 2-х років; поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях та множинні великі каверни; розвинення протягом інтенсивної фази

побічних реакцій; доведений МРТБ контакт; застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних препаратів; погана прихильність до лікування з анамнезу. На розвинення резистентності до аміноглікозидів/поліпептидів впливає тільки анамнез застосування у минулому препаратів I – II ряду тривалістю більше 2-х років та поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях з множинними великими кавернами.

Згідно отриманих даних, зниження ефективності лікування хворих на МРТБ відбувається у разі наявності наступного «клінічного портрету»: виражені клінічні прояви хвороби; великий об'єм ураження легеневої тканини до початку лікування; розширена або резистентність до офлоксацину; масивне бактеріовиділення; лікування туберкульозу у минулому; застосування під час інтенсивної фази лише 3-х ефективних препаратів у складі антимікобактеріальної терапії; низька прихильність до лікування.

Визначено, що серед хворих на МРТБ (без РР ТБ), ефективність лікування не залежить від профілю резистентності МБТ, а залежить від досвіду попереднього лікування. «Успішне лікування» отримують у 62,0 % хворих із нових випадків, у 53,7 % хворих лікованих препаратами I ряду та у 38,1 % хворих, котрих у минулому лікували препаратами II ряду ($p < 0,05$). У той же час серед хворих на РРТБ ефективність лікування залишається низькою не залежно від досвіду попереднього використання препаратів. Серед хворих на МРТБ із поганою прихильністю переважають хворі із РРТБ, перервами прийому препаратів у минулому, ліковані раніше препаратами II ряду. Бактеріовиділення припиняється лише у 32,0 % таких хворих, порівняно з 71,3 % хворих із доброю прихильністю ($p < 0,05$).

Щодо оптимального вибору фторхінолонів визначено, що вірогідно вищий клінічний ефект моксифлоксацину порівняно з левофлоксацином у складі комплексних режимів антимікобактеріальної терапії виявляється лише у хворих із розширеною резистентністю МБТ та резистентністю до фторхінолонів: «ефективне лікування» досягається у 50,0 % проти 27,5 % хворих ($p < 0,05$), та покращується вартість/ефективність режимів антимікобактеріальної терапії у 1,6

рази, на тлі однакової частоти побічних реакцій. Рекомендується застосування левофлоксацину у вигляді ступінчастої терапії (застосування внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення із переходом на пероральний прийом), що покращує строки припинення бактеріовиділення (на 18,0 %) та у 1,1 рази зменшує вартість-ефективність.

Серед антимікобактеріальних препаратів із бактерицидною дією, до оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз потрібно обов'язково включати тіоаміди, 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.

Серед антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, що мають антимікобактеріальну дію, 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 дозволяє покращити показник вартості-ефективності у 1,5 рази. Додатково ефективність лікування підвищується у разі призначення – клофазиміну: строк припинення бактеріовиділення скорочується на 45,3 доби ($p < 0,05$). У разі застосування високих доз ізоніазиду вартість-ефективність покращується у 1,3 рази. Включення до режиму кларитроміцину недоцільне, так як не призводить до підвищення ефективності лікування.

Удосконалені режими для хворих на мультирезистентний туберкульоз, оснований 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.

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 препарати, 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.

Таким чином, вперше запропоновано та розроблено покрокові алгоритми диференційованого призначення різних за складом удосконалених режимів АМБТ, що полягають у врахуванні від початку лікування прогнозу щодовилікування. Якщо прогноз позитивний (збережені резерви лікування (як мінімум 4 ефективних препарати у режимі), курабельний процес у легенях (відсутність великих та/або множинних каверн в легенях), добра прихильність до лікування), для хворих на МРТБ застосовується ступінчаста терапія лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом в короткій схемі (5 місяців інтенсивної фази та 12 місяців – підтримуючої); 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 препаратів 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. Ступінчаста терапія передбачала від початку лікування та до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка введення антимікобактеріальних препаратів внутрішньовенно, із наступним переходом на їх прийом внутрішньо.

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.

Практичне значення дисертаційного дослідження заключається у встановленні чіткої тенденції до зростання з 2006 по 2014 роки рівня первинної розширеної та окремо резистентності до фторхінолонів та низької ефективності лікування цих хворих, що говорить про необхідність інтенсифікації існуючих режимів. У той же час визначена доцільність окремої оцінки результатів лікування серед хворих, лікованих або ні раніше препаратами II ряду, а не тільки серед хворих із різним профілем резистентності МБТ. Це дозволяє адекватно обґрунтувати потребу у нових антимікобактеріальних препаратах (бедаквілін, деламанід) для таких хворих. Окрім того, розроблені покрокові алгоритми призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, оснований на визначенні прогнозу щодо вилікування, що дозволило 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 - як для хворих із МРТБ, так і

РРТБ, що дозволило отримати у 1,1 – 1,6 рази кращі показники «вартості-ефективності» та підвищення ефективності на 30 %.

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.

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

ANNOTATION

Lytvynenko N.A. Antimycobacterial therapy of the patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis with new and previously treated cases of disease. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The dissertation for the degree of the Doctor of Medical Sciences (habilitated), specialty 14.01.26 - Phthiology (222 – Medicine). – State Institution "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.H. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the actual problem of phthiology – to improve antimycobacterial therapy of the patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis (MDR TB) with new and previously treated cases of disease by development of a sequence step algorithm of differentiated appointment of its various regimens. The effectiveness of treatment of various categories of patients with multidrug resistant tuberculosis, the adverse factors for forming of extensively drug resistance of mycobacterium tuberculosis and ineffective treatment have been determined, and prognostic criteria of effectiveness have been developed.

The feasibility of inclusion of the different group drugs in the antimycobacterial therapy regimen, including their gradual use has been studied; on this basis there were developed the advanced regimens of antimycobacterial therapy for patients with multidrug resistant and with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR TB), it was proved their effectiveness, safety and economic feasibility.

The sequence step algorithms of use of the various improved antimycobacterial regimens have been developed. It will allow understanding for the future, on what conditions in which combinations it is necessary to use the new antituberculosis drugs (ATDs).

In general, the study included 1038 patients with multidrug resistant tuberculosis, who started treatment from 2006 to 2015 on the basis of the State Institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.H. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and the Municipal Institution "Dnipropetrovsk Antituberculosis Dispensary" and continued treatment in the inpatient departments of these institutions, at least until the bacterial excretion stopped by a smear, after which the patients were discharged to continue treatment at the place of residence.

The commonly-clinical methods of investigation were used for examination of patients: the study of complaints, anamnesis of disease, life and pre-treatment; physical examination; X-ray examination of the thoracic organs; general blood and urine tests; biochemical blood test was made to control the tolerance of antimycobacterial therapy (AMBT); microbiological methods: detection of acid-resistant bacteria (ARB) in the sputum by bacterioscopy method, isolation of the mycobacterium tuberculosis (MBT), molecular genetic (MG) method GeneXpert MTB/RIF and bacteriological methods (seeding on a Löwenstein-Jensen solid medium and liquid medium using the automated system BACTEC 960), the drugs sensitivity testing (DST) to antituberculosis drugs (ATDs) of I series on a liquid medium using the automated system of BACTEC 960, DST to AMDs of the II series and by the method of proportions on a solid medium; instrumental methods (upon indications): electrocardiography, fibrobronchoscopy.

According to the results of the conducted study, it was found that the patients with MDR TB were determined the high levels of extensively drug resistance (23.3%), resistance separately to fluoroquinolones (11.1%) or aminoglycosides / polypeptides (18.8%), including among the patients with new cases (10.8%, 9.7%, 12.4%). It was

determined an unfavorable growth trend from 2006 to 2014 for the level of primary resistance, both separately to fluoroquinolones and extensively drug resistance.

It has been determined that the risk groups of the patients with tuberculosis with resistance to fluoroquinolones (including those in the form of extensively drug resistance) are: anamnesis of use of the drugs of I - II series in the past lasting for more than 2 years; the infiltrating-focal changes in the lungs and multiple large caverns are common; development of adverse reactions during the intensive phase; proven MDR TB contact; the use of fluoroquinolones and injectable drugs for tuberculosis treatment during more than 1 month in the past; low adherence to treatment by anamnesis. The development of resistance to aminoglycosides/polypeptides is influenced only by anamnesis of use of drugs of I-II series in the past during more than 2 years and extensive infiltrative-focal changes in the lungs with multiple large caverns.

According to the data obtained, the effectiveness of treatment of patients with MDR TB decreases in the presence of the following "clinical portrait": pronounced clinical disease manifestations; a large amount of lung tissue damage before the beginning of the treatment; extensively drug resistance or ofloxacin resistance; massive bacteria excretion; treatment of tuberculosis in the past; use while the intensive phase of only 3 effective medications as a part of antimycobacterial therapy; low adherence to treatment.

It has been determined that among the patients with MDR TB (without XDR TB), the effectiveness of treatment does not depend on the MBT resistance profile, but depends on the experience of the previous treatment. "Successful treatment" is obtained by 62.0% of patients with new cases, by 53.7% of patients treated with drugs of I series and by 38.1% of patients who had been treated in the past with drugs of II series ($p < 0.05$). At the same time, the effectiveness of treatment among the patients with XDR TB remains low regardless of the experience of previous use of drugs. The patients with XDR TB, with intermittent taking of medications in the past, previously treated with drugs of II series predominate among the patients with MDR TB with low

adherence. Bacterial excretion is discontinued only in 32.0% of such patients, compared with 71.3% of patients with good adherence ($p < 0.05$).

Regarding the optimal choice of fluoroquinolones, it was determined that the clinical effect of moxifloxacin compared with levofloxacin as a part of complex antimycobacterial therapy regimens is significantly higher only in patients with extensively drug resistance of MBT and with fluoroquinolone resistance: "the effective treatment" is achieved in 50.0% against 27.5% of patients ($p < 0.05$), and the cost/effectiveness of antimycobacterial therapy regimens is improved 1.6 times, against the background of the same frequency of adverse reactions. It is recommended to use the levofloxacin in the form of sequential therapy (use intravenously until the culture conversion with further crossover to oral use), which improves the duration of the culture conversion (by 18.0%) and reduces the cost-effectiveness 1.1 times.

Among the ATDs with bactericidal action, the thioamides shall be included to the optimal composition of the antimycobacterial therapy regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis, also cycloserine increases "the effective treatment" by 17.5 - 16.8% ($p < 0.05$), which allows to improve cost-effectiveness of the regimen 1.2 times. Ethambutol or PAS have proven to be effective only in the form of sequential therapy.

Among the wide spectrum of ATDs with antimycobacterial effect, the optimal antimycobacterial therapy in patients with extensively drug resistant tuberculosis shall necessarily include linezolid: «success treatment" is increased by 27.2% and the duration of culture conversion is reduced by 32 days ($p < 0.05$), which allows to improve the cost-effectiveness rate 1,5 times. In addition, the treatment outcome increases in the case of appointment of clofazimine: the duration of culture conversion is reduced by 45.3 days ($p < 0.05$). In the case of use of high doses of isoniazid, the cost-effectiveness improves 1.3 times. Inclusion of clarithromycin to the regimen is inappropriate, since it does not lead to increase of treatment outcome.

The advanced regimens for patients with multidrug resistant tuberculosis are based on use of different schemes of sequential therapy: linezolid, levofloxacin, PAS, as well as reduction of the intensive phase up to 5 months, or ethambutol,

levofloxacin, PAS (when linezolid intolerance) of standard duration - are equally effective, and increase the rate of "the effective treatment" by 22.9% or 28.0%, compared to patients without sequential therapy ($p < 0.05$), with the same number of relapses (0-5.7%); reduce the duration of culture conversion by 42 or 60 days ($p < 0.05$), that reduces the total cost of treatment 1.1-1.3 times, against the background of the same frequency of adverse reactions.

Improved treatment regimen for patients with extended resistance tuberculosis, which includes daily application in average of daily doses at a time of at least 4 effective ATDs of the I-II series, and in addition to them the use of a sequential therapy with linezolid, is highly effective and shortens the term of culture conversion by 63 days ($p < 0.05$), does not lead to increase of the cost-effectiveness of treatment, at the same frequency of adverse reactions and the same number of relapses (both 8.5%). Another advanced regimen based on clofazimine (when intolerance to linezolid), which includes the daily application in average daily doses at a time of at least 5 effective ATDs of I-II series and in addition to them 2 more drugs, to which MBT are resistant, is less effective, but it allows to increase "the treatment outcome" 2 times against the background of the same number of relapses (6.7-10.0%) and to shorten the term of culture conversion, which in turn improves the cost-effectiveness rate 1.5-1.6 times.

Thus, for the first time it has been proposed and developed the sequence step algorithms for the differentiated assignment of various composition advanced regimen of AMBT, consisting in taking into account the cure prognosis from the beginning of treatment. If the prognosis is positive (the treatment reserves are preserved (at least 4 effective ATDs are in the regimen), curable process in the lungs (absence of large and / or multiple caverns in the lungs), good adherence to treatment), then the sequential therapy with linezolid, levofloxacin and PAS shall be used for the patients with MDR TB in the short regimen (5 months of intensive phase and 12 months of maintenance phase); if linezolid, prothionamide and cycloserine cannot be used, then a sequential therapy with ethambutol, levofloxacin, and PAS of standard duration shall be applied. The patients with XDR TB are assigned the regimens of standard duration that include

7 ATDs with the condition that 5 of them are effective: the regimen on the basis of linezolid in the form of the sequential therapy; in case of impossibility to use linezolid, the regimen on the basis of clofazimine shall be applied. If the prognosis is guarded, the patient is not prescribed antimycobacterial therapy and palliative treatment is provided, if necessary, to include patients in to the “waiting list of the new drugs”. The sequential therapy provided the intravenous administration of the ATDs from the beginning of treatment and until the smear conversion, with further crossover to its oral use.

Thus, the goal of the work has been achieved, and its results and developed algorithms of the management of MDR TB and XDR TB allow to improve the antimycobacterial therapy of the patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis and increase the effectiveness of treatment of such categories of patients by 20.5-17.9%, reduce the term of culture conversion by 1.5-2 months, that made it possible to improve the cost-effectiveness of the treatment for such patients.

The practical significance of the dissertation study is to establish a clear trend to the increase of the level of primary extensively drug resistance and separate resistance to fluoroquinolones from 2006 to 2014 and the low treatment outcome of such patients, that indicates the need to intensify the existing regimens. At the same time, the feasibility of a separate assessment of the treatment outcome among the patients treated or not treated before with the drugs of II series, but not only among the patients with different resistance profile of MBT, was determined. This allows adequately substantiating the need for new ATDs (bedaquiline, delamanid) for such patients.

In addition, the sequence step algorithms have been developed for assignment of the various advanced antimycobacterial therapy regimens based on the determination of the prognosis for cure, which made it possible to determine the clear indications for prescription of antimycobacterial therapy or palliative treatment. Secondly, the algorithm defines a clear sequence of actions and indications for prescribing the advanced regimens of different composition, duration and administration route (as a sequence therapy), based on the studied feasibility of inclusion of different groups of the ATDs - both for the patients with MDR TB and

XDR TB, which made it possible to receive 1.1 - 1.6 times better indicators of "cost-effectiveness" and increase of the treatment outcome.

The advanced short-term regimen is internationally recognized: according to the results of this work, Ukraine has been reporting to the World Health Organization on the use of the short-term regimens and their effectiveness since 2017.

Keywords: multidrug resistant pulmonary tuberculosis, extensively drug resistant tuberculosis of mycobacterium tuberculosis, advanced regimens of antimycobacterial therapy, sequential therapy.

Список публікацій здобувача 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. праць співроб. НМАПО ім. П.А. 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. Роєнко, 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. праць співроб. НМАПО ім. П.А. 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. праць 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. праць 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 пре-розширеної 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. - том 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. праць 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. Фещенко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, Л. М. Процик, Н. В. Гранкіна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2016. - № 2. - С. 22-29. *(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 противотуберкулёзных 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. Фещенко, 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.] // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», Украина, г. Гомель, 12-13 мая 2011 г. 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». Баку. 20-22 октяб 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 жовтня 2012 р., м. Донецьк . 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. 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. 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. 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 СФУЛІТ 16 – 18 жовтня 2014 р., м. Київ. 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. – Spain, 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. 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. 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. P. 1915.

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

ЗМІСТ	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	27
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1 Огляд літератури та вибір напрямків дослідження.....	41
1.1Патоморфоз туберкульозної інфекції протягом останніх років: основні досягнення та нові загрози, стратегічні напрямки.....	41
1.2Епідеміологічна ситуація щодо поширення мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу із розширеною резистентністю МБТ у світі та в Україні.....	48
1.3Основні методики діагностики та сучасні принципи лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до АМБП у світі та в Україні.....	52
1.4Фактори ризику резистентності МБТ та неефективного лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз.....	55
1.5Ефективність, переносимість та вартість лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у світі та в Україні.....	62
1.6Сучасні підходи щодо удосконалення лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз.....	68
1.7 Ефективність та переносимість різних груп антимікобактеріальних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз	75
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження.....	90
2.1 Клінічна характеристика дослідження та групи хворих.....	90
2.2 Клінічна характеристика хворих між групами порівняння.....	94

2.3	Методи обстеження хворих	113
2.4	Методика лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю МБТ.....	116
2.5	Оцінка результатів лікування та переносимості антимікобаторіальної терапії.....	133
2.6	Статистична обробка результатів дослідження	135
2.7	Обґрунтування кількості пацієнтів в групах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії.....	136
РОЗДІЛ 3 Структура мультирезистентного або туберкульозу легень із розширеною резистентністю за формою та профілем медикаментозної резистентності до антимікобаторіальних препаратів I та II ряду.....		142
РОЗДІЛ 4 Прогнозування груп ризику щодо виникнення різних форм хіміорезистентного туберкульозу		156
4.1	Групи ризику щодо виникнення мультирезистентного туберкульозу із резистентністю до фторхінолонів, мультирезистентного туберкульозу із резистентністю до ін'єкційних антимікобаторіальних препаратів.....	156
4.2	Групи ризику щодо виникнення туберкульозу легень із розширеною резистентністю.....	159
РОЗДІЛ 5 Результати лікування хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ, вплив на ефективність різних несприятливих факторів.....		163
5.1	Несприятливі фактори, що значимо знижують ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз.....	163
5.2	Ефективність лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю на кінець інтенсивної фази антимікобаторіальної терапії.....	166

5.3 Ефективність лікування у хворих, що мали різні профіль резистентності МБТ або досвід попереднього лікування.....	172
5.4 Ефективність у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю, що мали різну прихильність до лікування.....	176
РОЗДІЛ 6 Обґрунтування оптимального складу антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю	187
6.1 Оптимальний вибір фторхінолонів для хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю МБТ.....	187
6.2 Оптимальний склад антимікобактеріальних препаратів 2-го ряду в режимах антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.....	192
6.3 Оптимальний склад резервних антимікобактеріальних препаратів у режимах антимікобактеріальної терапії для хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю.....	201
РОЗДІЛ 7 Удосконалення лікування хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю.....	215
7.1 Ефективність та переносимість у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (без резистентності до фторхінолонів та або аміноглікозидів) ступінчастої антимікобактеріальної терапії окремими препаратами	215
7.2 Ефективність та переносимість у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (без резистентності до фторхінолонів та або аміноглікозидів) удосконалених режимів ступінчастої антимікобактеріальної терапії.....	227
7.3 Ефективність та переносимість у хворих на розширену	

резистентність удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії.....	239
7.4 Комплексні алгоритми використання удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю.....	257
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	265
ВИСНОВКИ.....	301
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	306
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	308
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	361
Додаток Б КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	369

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Абс. – абсолютна величина,

АлАТ – аланінамінотрансфераза,

АсАТ – аспартатамінотрансфераза,

АБП – антибактеріальні препарати,

АМБП - антимікобактеріальні препарати,

АМБТ - антимікобактеріальна терапія,

АРТ - антиретровірусна терапія,

АТ – артеріальний тиск,

БАК – бактеріостатична активність крові,

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я,

ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз,

ВШ – відношення шансів,

ДПТД – КЗ “Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер»

Дніпропетровської обласної ради»

ДОТ - лікування під безпосереднім наглядом за вживанням ліків хворим

Кав – каверни,

КТ – комп'ютерна томографія;

МБТ – мікобактерії туберкульозу,

МГ - молекулярно-генетичні,

МІК - мінімальні інгібуючі концентрації,

МРТБ – мультирезистентний туберкульоз,

мг/л – міліграм на літер,

ІФ АМБТ – інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії,

НТП – національна туберкульозна програма,

НІФП НАМНУ - Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і

пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної Академії
медичних наук України”

ОК АМБТ – основний курс антимікобактеріальної терапії,
РРТБ – туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ,
ПЛР - полімеразно-ланцюгова реакція,
ПР – побічні реакції,
пре-РРТБ - МРТБ із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП,
ПРТБ – полірезистентний туберкульоз,
ПТД – протитуберкульозний диспансер;
ПФ АМБТ – підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії,
СПР – серйозні побічні реакції
ст. – ступінь,
ТМЧ – тест медикаментозної чутливості,
УКПМД «Туберкульоз» - Уніфікований клінічний протокол медичної
допомоги «Туберкульоз»
умов. од. – умовні одиниці,
ХРТБ – хіміорезистентний туберкульоз,
ЦД - цукровий діабет,
ЦНС - центральна нервова система,
Am – амікацин,
Cm – капреоміцин,
Cs – циклосерин,
CV – каверна,
Cfx – ципрофлоксацин,
Cfz – клофазимін,
CI – конфіденційний інтервал,
E – етамбутол,
Et – етіонамід,
H – ізоніазид,
Gfx – гатіфлоксацин,
Km – канаміцин,
Lzd – лінезолід,

Lfx – левофлоксацин,

Mfx – моксифлоксацин,

Ofx – офлоксацин,

PAS, ПАСК – натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти,

Tzd – теризидон,

Q – фторхінолон,

R – рифампіцин,

S – стрептоміцин,

Z – піразинамід.

ВСТУП

Основним напрямком щодо подолання любого інфекційного захворювання, у тому числі і туберкульозу, є його профілактика. Першочерговим заходом профілактики є ефективне лікування хворих на туберкульоз, направлене на вилікування. Досягти цього можливо за рахунок удосконалення етіотропної антимікобактеріальної терапії, направленої на елімінацію збудника туберкульозу, що дозволить зменшити резервуар інфекції та її поширення серед населення. [345 – 347].

Не дивлячись на усі зусилля наукової світової спільноти, на велику кількість коштів, які вкладають міжнародні фонди та бюджети різних країн у боротьбу з туберкульозом, ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ залишається низькою як у світі, так і в Україні протягом останніх років: показник «ефективного лікування» за когорти 2014 року становив 54,0 % та 46,0 % [340]. З метою покращання ефективності лікування хворих на туберкульоз, з 2016 року в усьому світі, і в тому числі в Україні стартувала нова стратегія «Подолати туберкульоз» та ВООЗ оголосила «світову МРТБ кризу» [340]. Важливим моментом нової стратегії є те, що вперше було заявлено про гостру необхідність нарощення потенціалу сучасного наукового аналізу у сфері туберкульозу, проведення якісних досліджень. Дослідження вважаються завершеними, якщо їх результати опубліковані, поширені та в обов'язковому порядку імплементовані у заходи НТП, що реалізуються в країні. Тільки після проведення, публікації та практичного використання результатів наукових досліджень у заходи НТП, котрі повинні бути направлені на вирішення організаційних проблем щодо надання допомоги хворим на туберкульоз, у країнах планується застосування нових ПТП та скорочених режимів АМБТ.

Для того, щоб попереджати розширення профіля резистентності МБТ, необхідно знати поширеність РР ТБ серед хворих на МР ТБ, та вивчити несприятливі чинники, котрі з більшою вірогідністю можуть свідчити про

наявність такої резистентності та котрі можуть свідчити про неефективне лікування. В Україні такі комплексні дослідження не проводились.

Оскільки ефективність лікування хворих на МРТБ незадовільна, зрозуміло, що треба удосконалювати принципи АМБТ, у першу чергу – склад препаратів, їх форму введення, можливість використовувати ступінчасту терапію, тривалість їх застосування, послідовність дій при виникненні різних побічних реакцій, тощо [133].

В Україні хворим із підтвердженим діагнозом МР ТБ або РР ТБ призначаються індивідуалізовані схеми лікування відповідно до ТМЧ МБТ відповідно до сучасних принципів, оснований на ступінчастому підборі АМБП до режиму АМБТ. Але, усі існуючі принципи носять рекомендаційний характер, так як на даний час в усьому світі, та у тому числі в Україні не існує повноцінної доказової бази з приводу того, яка повинна бути тривалість лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ, скільки та які АМБП повинні бути застосовані у схемах антимікобтеріальної терапії, та чи підвищує ефективність лікування застосування деяких ПТП внутрішньовенно. У зв'язку з цим доцільно провести в Україні комплексне наукове дослідження, котре включає як визначення факторів ризику, котрі знижують ефективність лікування, призводять до формування РРТБ, та на основі визначення таких факторів, встановити диференційований підхід щодо призначення різних за складом, тривалістю, формою введення режимів антимікобтеріальної терапії як для хворих на МРТБ так і РРТБ.

Все це обумовлює актуальність даної теми та обґрунтовує доцільність проведення цього наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «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 покрокового алгоритму 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 протитуберкульозних 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 протитуберкульозних 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 протитуберкульозних 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 протитуберкульозних 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 MTB 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 Стюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні.

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 розширенням 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.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі, є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у науковому дослідженні, яке включало 1038 хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю, 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 за місцем проживання. Після завершення лікування були зібрані віддалені результати – щодо кількості виникнення рецидиву між хворими груп порівняння. Дизайн дисертаційного дослідження включав 2 фрагменти: ретроспективні когортні дослідження та проспективні обсерваційні дослідження та випадок-контроль.

Методи досліджень, які застосовані в роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Застосовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих в групах. Параметричні методи використовували при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (більше 30), які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стюдента застосовували при рівномірному розподіленні варіаційного ряду, Фішера — при нерівномірному.

Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону

нормального розподілення. U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні застосовували через те, що він є найбільш суворим з усіх непараметричних критеріїв і аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Порівнювальні два режими АМБТ вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчої ймовірності знаходилась у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення показників, що порівнювались.

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

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 щодовилікування, 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 дослідження 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. Текстове та графічне 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 Горovenківські читання), присвячена до 101-річчя з дня народження професора Горovenка 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 легеневими 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 легеневими захворюваннями (м. Гвадалахара, 2017).

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.

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).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Патоморфоз туберкульозної інфекції протягом останніх років: основні досягнення та нові загрози, стратегічні напрямки

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма туберкульозу, при якій пацієнт виділяє мікобактерії туберкульозу (МБТ), резистентні до одного або більше АМБП (АМБП), що підтверджено результатами тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ [5, 116, 133].

Найбільш несприятливими формами ХРТБ є мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – резистентність МБТ як мінімум до H та R і туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) – додатково до МРТБ резистентність МБТ до будь-яких фторхінолонів і як мінімум до одного із трьох АМБП II ряду для ін'єкційного застосування (канаміцин, амікацин, капреоміцин) [133]. За останніми міжнародними рекомендаціями, форми туберкульозу, резистентні до рифампіцину (Риф ТБ) – як за молекулярно-генетичними методами, так і за ТМЧ МБТ (коли збережена чутливість до ізоніазиду або дані щодо резистентності невідомі), виділені у окремий вид ХРТБ, та за тактикою лікування не відрізняються від такої для МРТБ [509, 167, 189].

Але, оскільки ефективність лікування хворих на МРТБ незадовільна, зрозуміло, що треба переглядати принципи АМБТ, у першу чергу – склад препаратів, їх форму введення, можливість використовувати ступінчасту терапію, тривалість їх застосування, послідовність дій при виникненні різних побічних реакцій, тощо. АМБП, що були включені у стандартні підходи формування режимів АМБТ, довго знаходились у використанні у практиці. Так, перший АМБП, котрий був використаний для лікування хворих на туберкульоз, був стрептоміцин, і він дав чудовий результат для покращання ефективності лікування. Потім були синтезовані інші АМБП із бактеріостатичною дією на МБТ, а також ізоніазид. Завершив еру антимікобактеріальної терапії 20-го сторіччя новий, високо ефективний антимікобактеріальний препарат –

рифампіцин, що мав бактерицидну та стерилізуючу дію на МБТ. Рифампіцин був синтезований та введений у практику з середини 60-х років, після того до даного моменту нових АМБП не було запропоновано. Були сформовані режими АМБТ на основі рифампіцину та ізоніазиду, та на деякий час світова спільнота вважала, що вдалося подолати туберкульоз. Це була перша хвиля оптимізму, котра не підтвердилась на практиці. Починаючи з середини 80-х років 20-го сторіччя стало зрозуміло, що існуючих АМБП для лікування туберкульозу недостатньо. На той момент широко почали використовуватись мікробіологічні методи діагностики туберкульозу, зокрема – ТМЧ МБТ спочатку на щільному середовищі, потім через декілька років – на рідкому [218].

Завдяки цим методам стало зрозуміло, що до АМБП доволі швидко розвивається резистентність МБТ, та потрібно нові антимікобактеріальні препарати або інші препарати широкого спектру, що мають антимікобактеріальну дію. У ході досліджень з різними антибіотиками було встановлено, що виражену бактерицидну дію на МБТ мають фторхінолони. Першими із них почали використовувати при туберкульозі офлоксацин, потім – левофлоксацин та моксифлоксацин. Але на той час (кінець 20-го сторіччя) ще не було сформовано ніяких принципів щодо використання АМБТ при туберкульозі. АМБП використовувались хаотично, часто – без контролю. Особливо у країнах пострадянського простору, у яких на той час назріла потужна економічна та соціальна криза, що сприяла неправильному використанню АМБП (з тих часів та до 2016 року в Україні постійно визначались перебої із постачанням тих чи інших АМБП, що призвело до призначення неправильного лікування). На фоні таких дефектів у призначенні лікування, ніколи не надавалось багато уваги прихильності хворих на туберкульоз до лікування. У структурі хворих на туберкульоз велику частку займають важко доступні контингенти (люди із усілякими залежностями (від алкоголю або психоактивних речовин), із місць позбавлення волі, без постійного місця проживання), котрим для отримання результату мало дати повноцінну схему. Для таких хворих необхідно залучати усі можливі заходи соціального супроводу, психологічну підтримку, надавати

харчові набори, компенсацію проїзду – для їх мотивації завершити лікування. Окрім того, регламентоване законодавством України право хворих на туберкульоз на отримання тривалої тимчасової непрацездатності, та надання групи інвалідності, окрім захисту даних верств населення, стало і негативним фактором для прихильності до лікування: хворі не зацікавлені повністю видужати від туберкульозу, так як це призведе до відновлення працездатності та неможливості отримувати щомісячну фінансову компенсацію за групу інвалідності [217, 218].

Таким чином, навіть додавання фторхінолонів у перелік АМБП, як у наступному – і інших АМБП із антимікобактеріальною дією, суттєво не вплинули на загальний епідеміологічний стан по туберкульозу у світі. Тобто, за показниками когортного аналізу щодо оцінки ефективності лікування, велика частка хворих мають результат «перерване лікування», тобто, припиняють лікування раніше визначеного строку, і навіть за умови припинення бактеріовиділення, такі хворі не враховуються у результат «успішного лікування». Така ситуація призводить до хаотичного використання АМБП, а значить – неповноцінного режиму АМБТ, що є основною причиною формування резистентності до тих АМБП, що призначені у режимі АМБТ. Таким чином, починаючи з 90-х років 20-го сторіччя, було відомо про резистентність МБТ, і у першу чергу усі науковці звертали увагу на саму несприятливу комбінацію резистентності – ізоніазид плюс рифампіцин, котра отримала термін – мультирезистентності. І для таких форм резистентності було рекомендовано використовувати фторхінолони. З того часу пройшло усього 30 років, але вже зараз назріває нова криза – щорічне збільшення резистентних до фторхінолонів штамів МБТ, які циркулюють серед популяції [225].

Саме тому, враховуючи постійне розширення профілю резистентності МБТ, у ті часи були розпочаті дослідження щодо синтезу нових АМБП. І наразі, тільки через 40 років після відкриття рифампіцину, було синтезовано та поступово вводяться у практику нові протитуберкульозні препарати – бедаквілін, деламанід та претоманід [247, 301, 479].

Але, не дивлячись на прорив у діагностиці МРТБ, та наявності великої кількості наукових досліджень щодо АМБТ, усі існуючі принципи носять рекомендаційний характер, так як на даний час в усьому світі, та у тому числі в Україні не існує повноцінної доказової бази з приводу того, яка повинна бути тривалість лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ, скільки та які АМБП повинні бути застосовані у схемах АМБТ, та чи підвищує ефективність лікування застосування деяких АМБП внутрішньовенно. Склад та тривалість режиму АМБТ, рекомендований ВООЗ, сформований виключно на експертній думці. Якісних наукових досліджень з високим рівнем доказовості, котрі об'єднують обґрунтовані докази щодо правильного призначення протитуберкульозних препаратів у складі режимів АМБТ, вивчають їх ефективність та переносимість, у доступній літературі дуже мало. На даний час тривають масштабні клінічні випробування щодо встановлення ефективності та безпечності різних (в основному скорочених) режимів АМБТ, які будуть включати нові АМБП (бедаквілін, деламанід, претоманід). Але результати цих випробувань будуть оприлюднені не раніше 2021 року.

Про скорочення загальної тривалості лікування експерти говорять вже давно. Усі розуміють, що стандартна тривалість лікування (20-24 міс) узяті дуже приблизно та не ґрунтуються на якісних доказах. Тому у світі проводяться різні обсерваційні дослідження встановлення ефективності різних скорочених режимів АМБП, з метою пошуку оптимального з них [257, 331, 350, 404, 405]. Більшість із цих наукових робіт описують ефективність скороченого режиму на основі клофазиміну. Враховуючи те, що даний режим опублікований першим, та враховуючи те, що у дослідження було включено велику кількість спостережень, даний режим був рекомендований ВООЗ для застосування. Але, дослідження щодо цього режиму були проведені у країнах, у котрих не було широкого досвіду хаотичного використання АМБП, як у країнах пострадянського простору. В Україні був досвід неконтрольованого, із постійним переривами та перебоями у постачанні АМБП – лікування саме тими АМБП, що включені до даного режиму (включаючи клофазимін). Тому, для країн пострадянського

простору, потрібно проводити пошук інших скорочених режимів АМБТ, котрі будуть включати більшу кількість бактерицидних АМБП із відсутністю безконтрольного їх використання у минулому.

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

Тодоріко Л. Д. та співавтори довели зв'язок видової резистентності з генами імунної відповіді і головним комплексом гістосумісності HLA. Людина може бути схильна до туберкульозу за наявності на лейкоцитах периферичної крові таких HLA-антигенів, як DR2, B7, B14 [204].

Встановлено, що латентна туберкульозна інфекція виявлена у 51,0–54,0 % контактних осіб [192, 246, 294, 406]. У осіб, що мали сімейний контакт, туберкульоз виник у 3,1 % пацієнтів, у осіб із МРТБ контакту – у 2 – 3,4 % випадків, відповідно [294, 500] протягом 1-го року контакту [4, 294], особливо протягом перших 70 діб [500], тобто до виявлення та початку лікування туберкульозу. Отримані дані підтверджуються результатами дослідження, проведеного у Перу: серед осіб, контактних із хворими на МРТБ, туберкульоз виник у 5,0 % пацієнтів. Серед цих хворих (у котрих було отримано ТМЧ МБТ), МРТБ виявили у 80,0 % із них. [494, 504].

Однак існує дослідження, у котрому доведено, що левофлоксацин може бути альтернативним препаратом для лікування латентної туберкульозної інфекції, коли неможливо застосовувати ізоніазид [287].

На сьогодні проблема антимікобактеріальної хіміотерапії хворих на МРТБ є дуже актуальною, тому що в усьому світі визначається тенденція до збільшення кількості хворих із множинною резистентністю МБТ до АМБП та з розширеною медикаментозною резистентністю [119, 163, 339, 340, 488, 509].

Туберкульоз, та у першу чергу МРТБ, залишається складною багаторівневою медико-соціальною проблемою і важким тягарем для деяких країн, особливо тих, що розвиваються [67, 124, 145, 163, 255, 282].

По-перше, лікування пацієнтів з МРТБ є складним (прийом не менше 5-ти АМБП щоденно) та тривалим (18-20 місяців); по-друге – токсичним (викликає велику кількість побічних реакцій), по-третє – дорогим (від 30 до 150 тис. за курс лікування для одного хворого), але не призводить до достатньої ефективності лікування. У 2015 році розрахункова кількість МРТБ становила близько 480 000 нових випадків захворювання, та додатково до них – 100 000 випадків резистентності до рифампіцину [416], а в 2012 році – 450 000 випадків МРТБ, відповідно, що говорить про зростання кількості таких штамів [35, 416]. У той же час серед хворих, котрих виявили, лікування розпочало лише 125 000 хворих у 2015 році. А загальна ефективність лікування серед МРТБ у світі становить лише 54% [509]. Тобто, від загальної кількості хворих, що мають МРТБ, виліковується лише 10%.

Щоб уникнути подальшого розповсюдження інфекції, у світі були розроблені комплексні підходи для швидкого виявлення, належного лікування та ефективні заходи профілактики, котрі були відображені у новій стратегії «Зупинити ТБ». Кінцева мета стратегії – до 2035 року досягти відсутності нових випадків, відсутності страждань та смертей від туберкульозу [509, 207, 371, 418, 451, 484].

З погляду суспільної охорони здоров'я розвиток епідемії МРТБ не може контролюватися лише шляхом введення декількох нових антибіотиків, тому що це пов'язано також із дотримання пацієнтом режиму лікування і належного ведення випадків за підтримки ефективної програми боротьби з туберкульозом [152, 154, 212, 282, 345, 346, 347].

Окрім впровадження сучасних методів лікування, покращити епідеміологічну ситуацію неможливо без застосування сучасних швидких методів діагностики. Одночасне використання молекулярно – генетичних і культуральних методів, в порівнянні із використанням тільки культуральних методів діагностики, скоротило строк встановлення діагнозу МРТБ на 63 дні [323].

За даними Узбекистану встановлено, що серед 538 пацієнтів, включених у

дослідження, середня затримка від початку виникнення симптомів до початку лікування АМБП була 50 днів [302]. На жаль, значна частка хворих на МРТБ не мають доступу до адекватної діагностики та лікування й досі [331].

Оскільки зараз у фтизіатрії почалася у повному сенсі цього слова «революція» з впровадження нових методів діагностики та нових принципів лікування, виникла нагальна потреба швидко навчати цьому працівників охорони здоров'я, що займаються виявленням, діагностикою та лікуванням ТБ. Рівень знань про МРТБ серед працівників охорони здоров'я при опитуванні не був на прийнятному рівні [279, 377].

Але такі підходи повинні впроваджуватись у систему охорони здоров'я постійно, комплексно та у повному обсязі, а не епізодично та фрагментарно [47, 202, 206, 452, 484].

Сучасну епідемію туберкульозу погіршує наявність ВІЛ-асоційованого ТБ (ВІЛ/ТБ). В Україні серед ВІЛ-інфікованих, хворих на МРТБ, встановлено вірогідне зростання кількості РРТБ (8,7 % у хворих на нові випадки та 40,9 % - раніше лікованих) [117, 160, 169, 228].

В Україні, так само як і в світі, попри тенденцію щодо зниження показників захворюваності на ТБ загалом та смертності від цієї хвороби, епідемічна ситуація з ТБ залишається складною. Із 27 країн з високим рівнем МРТБ Україна посідає 4-те місце за абсолютною кількістю виявлених випадків МРТБ (після Індії, Китаю, Росії, Філіпін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії) [140].

Клінічних випробувань існуючих схем хіміотерапії для хворих на МРТБ не проводилось, але навіть операційних ретроспективних когортних досліджень, проспективних обсерваційних щодо ефективності різних режимів хіміотерапії – проведено дуже мало у світі, дослідження дуже різні, що навіть не дозволяє узагальнити дані різних країн, та на їх основі зробити мета-аналіз та надати науково обґрунтовані рекомендації. Тому проведення вітчизняних наукових досліджень, як описових ретроспективних когортних, так і проспективних обсерваційних та клінічних досліджень випадок-контроль, відповідно, що

спрямовані на вивчення та підвищення ефективності лікування у хворих як на МРТБ, так і окремо на РРТБ, є вкрай актуальними.

1.2 Епідеміологічна ситуація щодо поширення мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу із розширеною резистентністю МБТ у світі та в Україні

На початку нового тисячоліття світ зіштовхнувся з проблемою – зростанням кількості ХРТБ, лікування якого дороге вартісне та має поганий профіль безпечності, але ефективність його низька [22, 36, 62, 140, 152, 340, 509].

Загалом у світі число смертей від туберкульозу знизилося на 22,0 % в період з 2000 по 2015 рік. Але, не дивлячись на це, туберкульоз залишається однією з 10 основних причин смерті в усьому світі в 2015 році [340, 509].

Такі повільні темпи зниження смертності пов'язані не у останню чергу з тим, що на сьогодні в усьому світі та Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на МРТБ легень [6, 203, 217, 509].

Три країни світу - Індія, Китай і Росія склали 45,0 % МРТБ випадків серед загальної (580 000 випадків) кількості [15, 340, 509].

За світовими даними, виявлення випадків туберкульозу збільшилось в період між 2011 і 2012 роках, але не було збільшено забезпечення лікуванням. З 94 000 хворих МРТБ, виявлених в 2012 році тільки 82 % (що еквівалентно 77 000 пацієнтів) розпочали лікування. За опублікованими у 2016 році даними ВООЗ, загалом у світі серед нових випадків туберкульозу МРТБ встановили у 3,9 % хворих, серед випадків повторного лікування – у 21,0 % хворих; РРТБ - у 9,5 % хворих [133, 275, 310, 311, 339, 371, 396, 416, 422, 432].

В цілому 51,0 % хворих з МРТБ мають резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП II-го ряду, або до обох [266, 339, 340, 506]. Наприклад, в Індії кількість МРТБ серед раніше лікованих випадків ТБ становить 68 % [414].

В Росії частота первинної медикаментозної резистентності зросла в 1,4 рази, змінився її характер в бік збільшення резистентності до більшої кількості АМБП. У 3 рази збільшилася питома вага РРТБ [81].

У 2014 році Україна стала однією з п'яти країн світу з найвищим тягарем МРТБ [6]. Зареєстровано зростання кількості випадків МРТБ з 3482 осіб у 2009 р., до 8440 – у 2015 р. Причинами стрімкого зростання кількості хворих на МРТБ є як позитивні зрушення - впровадження стандартизованих методик діагностики ТБ з використанням сучасних методів досліджень, так і негативні - низька ефективність лікування даної категорії осіб (46,0 % ефективного лікування за когорти 2014 року). Одним із загрозливих факторів є зростання кількості хворих на нові випадки МРТБ на фоні зменшення кількості хворих на нові випадки туберкульозу загалом: у 2015 році кількість хворих на нові випадки МРТБ становила 8440 порівняно з 7855 хворими у 2014 році, хворих на нові випадки туберкульозу загалом – 23,9 тис. проти 25,5 тис. хворих, відповідно. За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного ТБ в Україні рівень МРТБ серед нових випадків становив 24,3 %, а РРТБ - 13,9 % [6, 7, 60].

Оцінку поширеності і особливостей МБТ серед хворих на МРТБ було проведено в Одеській області. У хворих на МРТБ, порівняно із чутливим ТБ, були більш виразними ознаки інтоксикації і двобічне ураження легень (у 62,5 проти 40,0 %), поширені деструктивні зміни (у 50,0 проти 8,6 %) і наявне бактеріовиділення (у 100,0 проти 51,4 %). Наявність мультирезистентних штамів МБТ корелювала із більш тривалим стаціонарним лікуванням ($169,6 \pm 7,0$ проти $90,4 \pm 2,9$ дні), сприяла збереженню деструкцій (62,5 проти 17,1 %) і бактеріовиділення (81,3 проти 30,0 %), уповільнювала його припинення ($152,8 \pm 8,3$ проти $83,7 \pm 2,0$ дні). [8, 37].

За даними Харківської області, у хворих на ТБ, зареєстрованих у 2011-2012 рр., визначено зростання частоти первинної лікарської стійкості (33,9 %). Серед хворих на МРТБ найбільш поширений профіль резистентності – HRES (не

залежно від додаткової стійкості до АМБП II-го ряду). Поширеність РРТБ серед хворих МРТБ становила 10,3 % [238].

За даним інших країн також встановлена відповідна тенденція. У Мінську, за період з листопада 2009 р по грудень 2010 р., серед 156 хворих на нові та у 68 – повторного лікування, МРТБ діагностовано у 35,4 % та у 76,5 % хворих, відповідно. РРТБ встановили у 15 (14,0 %) із 107 хворих на МРТБ [253]. За результатами іншого дослідження рівень МРТБ серед нових випадків у 2012 р. складав 32,7 %, серед раніше лікованих – 76,6 %, а РРТБ – 1,7 % та 16,5 % [241, 435, 493].

У Китаї, провінції Хейлунцзян протягом 2004 року серед нових та повторних випадків МРТБ встановили у 12,0 % хворих [330]. У іншому регіоні Китаю, Синьцзян-Уйгурській провінції, протягом 2009-2011 років було виявлено 1893 позитивних культур МБТ. У 59,0 % ізолятів було виявлено резистентність до 1-го або більшої кількості АМБП, мультирезистентність, резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП додатково до мультирезистентності, розширена резистентність МБТ – у 13,2 %, 30,8 %, 12,8 % ізолятів, відповідно [411].

У США (Гаїті) за 2008 рік серед хворих з позитивним мазком мокротиння МРТБ виявили у 2,9 % [319].

У Росії (Мурманськ) за 2 роки (2003-2004), серед хворих із позитивною культурою МРТБ виявили у 26,0 % хворих із новими випадками захворювання, та у 72,9 % хворих із повторним лікуванням, відповідно. У більшості (91,8 %) хворих на МРТБ був діагностований Beijing SIT1 генотип [327].

У Африці, де має місце високий рівень ВІЛ-інфекції, серед пацієнтів із позитивною культурою за період з 2009 по 2010 роки, серед нових випадків захворювання порівняно з повторним лікуванням, МРТБ виявили у 15,3 % та 49,5 % хворих на ХРТБ, МРТБ серед них встановили у 7,7 % та у 33,8 % хворих, відповідно [354].

У літературі є багато даних щодо профілю резистентності МБТ у різних категорій хворих. За даними Маркелова Ю. М. та співавторів, частота первинної

лікарської стійкості до всіх АМБП I-го ряду становила 48,5 %. Частота набутої медикаментозної резистентності до всіх АМБП I ряду серед хворих із «перерваним лікуванням» становила 53,8 %, «перерваним лікуванням з приводу МРТБ» – 80,0 %, що ілюструє недоцільність використання препаратів I-го ряду для лікування пацієнтів цих категорій [112].

За даними Маслій та співавторів, спостерігається високий рівень резистентності МБТ, особливо у хворих із новими випадками туберкульозу (56,7 %) [113].

У структурі первинної резистентності МБТ моно- та полірезистентні випадки ТБ зустрічались з приблизно однаковою частотою – у 10,7 – 32,9 % та 10,8 – 32,9 % хворих, відповідно [27, 30, 34, 160, 230].

При ПР ТБ найбільш часто спостерігалась стійкість до 2 АМБП – у 60,7 % випадків. У хворих на рецидив туберкульозу хіміорезистентність зустрічалась на 5,5 % частіше, ніж серед нових випадків [113].

За даними Говардовської найвищий рівень резистентності отримано до стрептоміцину – у 75 %, ізоніазиду – у 58,0 %, рифампіцину або етамбутолу – по 16,0 %, піразинаміду або аміноглікозидів – по 11,1 %, до офлоксацину – у 1,6 % хворих [36].

Результати іншого проспективного дослідження показали, що у хворих на нові випадки МРТБ, МБТ вже були стійкими до щонайменше одного АМБП II-го ряду у 43,7 %, до одного ін'єкційного препарату - у 20,0 %, до фторхінолонів - 12,9 % хворих [441].

В Україні згідно звіту ВООЗ частота первинної медикаментозної монорезистентності становила у середньому 30,4 %, мультирезистентності – 10,2 %. Частота вторинної медикаментозної монорезистентності значно вища – 76,0 %, мультирезистентності – 13,0 %. [407].

За даними Барбової та співавторів, резистентність до ізоніазиду в комбінації зі стрептоміцином зустрічалась у 43,2 % випадків; у 22,2 % - в комбінації з етамбутолом або піразинамідом [27]. За даними Потейко П.І. та співавторів, серед пацієнтів з ХРТБ в 100 % випадків визначена стійкість до

трьох основних препаратів 1-го ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин). У пацієнтів на РРТБ в 90 % випадків МБТ стійкі не менше ніж до 7 препаратів [164].

Таким чином, щодо епідеміологічної ситуації з МРТБ в Україні, на теперішній час зберігається несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу. За даними ВООЗ відсоток ефективного лікування випадків МРТБ, які розпочали лікування у 2011 р. та 2012 р., складав 34,9 %, у 2013 р. – 39 %, у 2014 – 46,0 % хворих, відповідно [6, 217].

Позитивними зрушеннями в Україні є широкомасштабне впровадження швидких методів діагностики для хворих та раннє визначення резистентності до рифампіцину, намагання налагодити програмні заходи щодо лікування хворих на МРТБ [46, 48, 80, 130, 205].

Серед причин неефективної організації лікування хворих є дві найвагоміші – низька прихильність до лікування і недостатнє функціонування інфраструктури та кадрового потенціалу [3, 58, 129, 131, 132, 218, 221].

За останні роки зменшилися показники захворюваності та смертності від туберкульозу серед дорослого та дитячого населення, але до цих пір високими залишаються показники захворюваності на деструктивні форми захворювання, туберкульоз легень з бактеріовиділенням, смертності хворих до 1 року спостереження, захворюваність на туберкульоз контактних осіб [140, 213, 214, 215, 51, 216].

1.3 Основні методики діагностики та сучасні принципи лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до АМБП у світі та в Україні

Своєчасна діагностика і лікування має вирішальне значення для зменшення розповсюдження інфекції в суспільстві. Рання діагностика МРТБ та РРТБ вкрай необхідна як для раннього початку правильного лікування хворого, що дозволить підвищити ефективність лікування [158, 183, 194, 225, 227, 230, 233]. Звичай мікробіологічна діагностика туберкульозу, що включає посів

мокроти або іншого матеріалу на живильні середовища та отримання ТМЧ МБТ до АМБП I-го та II-го ряду, залишається золотим стандартом діагностики. Але отримання результату займає від 2 до 6 тижнів після зростання культури [38, 286, 322, 420, 448].

Одним із важливих питань щодо подолання епідемії МРТБ, є його рання діагностика молекулярно-генетичними методами. На даний час існують декілька зареєстрованих та апробованих методів виявлення мутацій в різних генах, що характерні для резистентності до основних АМБП: ПЛР у реальному часі (GeneXpert MTB/RIF) – виявляє мутації у гені *rpoB* (резистентність МБТ до рифампіцину); методики лінійного зонд-аналізу (GenoType MTBDR plus/sl тип 1 та 2), виявляє мутації у генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *gyr A*, *gyr B*, *rrs*, *eis* [201, 295, 303, 335, 338, 433, 486]. Чутливість, специфічність і точність методів лінійного зонд-аналізу у порівнянні зі звичайним культуральним дослідженням становили 95 %, 86 % і 88 % [11, 29, 179, 343, 359, 360, 447, 449, 467]. При проведенні посіву мокроти на рідке середовище клініцисти отримують результат протягом 19,8 - 20,7 діб, на щільному – 65 діб, за методиками лінійного зонд-аналізу – 2 доби, відповідно [11, 12, 40, 88, 193, 208].

Остаточні показання щодо використання даних методів досі чітко не визначені. В Білорусії швидкі молекулярні методи діагностики є пріоритетними для діагностики МРТБ серед пацієнтів з позитивним мазком мокротиння [357], у іншому дослідженні - з негативним [135]. Так, за даними Бразилії, дворазове дослідження мікроскопії мазка замінили на одноразове дослідження за допомогою GeneXpert MTB/RIF у 14 лабораторіях первинної ланки, що призвело до підвищення виявлення випадків легеневого туберкульозу на 59,0 % [365, 455]. Під час дослідження, проведеного у Південній Африці, показано, що питома вага бактеріологічно підтверджених випадків захворювання на туберкульоз за допомогою рутинних методів діагностики складає 17 %, проти 26 % хворих, діагностованих Xpert MTB/RIF [85, 364, 366]. Деякі з молекулярно-генетичних методів вимагають вартісного обладнання [198, 297], але дозволяють типувати мікобактерії [109]. У дослідженні, проведеному на Гаїті,

доведена повна кореляція між виявленням мутацій в гені *groV* та наявністю у таких хворих МРТБ фенотипово [419].

Більш складними є методики, котрі дозволяють виявити поєднання мутацій, що характерні для резистентності МБТ до інших АМБП, у першу чергу I ряду. Опубліковано дослідження, у котрому доведено, що поєднання 10 специфічних мутацій у гені *embB*, може бути маркером прогнозування резистентності МБТ до 4-х АМБП: HRSE [267]. У іншому дослідженні, проведеному у Камбоджі протягом 2007-2009 років на 97 мультирезистентних штаммах МБТ та на 69 штаммах МБТ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП було встановлено, що мутації в *rpsA* гені асоціюються з резистентністю до піразинаміду (Z) [507]. У той же час за даними іншого дослідження, у *P2X7* гені були ідентифіковані наступні алелі: 1513/C, що асоціюється зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП; 762T/C, що асоціюється з протитуберкульозним захистом організму [337].

В Україні на даний час широко застосовується наступний алгоритм діагностики [1]. Усім хворим із підозрою на туберкульоз легень до початку лікування проводиться: мікроскопія мазка, посів на рідке середовище та GeneXpert MTB/RIF. У разі отримання позитивного результату GeneXpert MTB/RIF та резистентності до рифампіцину, проводиться GenoType MTBDRplus та GenoTypeMTBDRsl (не в усіх регіонах України). Після отримання культури проводиться ТМЧ МБТ зразу до АМБП I-го та II-го ряду, у разі від'ємного результату або відсутності резистентності до рифампіцину – тільки до АМБП I-го ряду [133].

Основні принципи хіміотерапії, що застосовуються в Україні, повністю відповідають міжнародним принципам та рекомендаціям [133, 186, 284, 319, 324, 398]: в режимах ХТ при лікуванні хворих на МРТБ слід надавати перевагу фторхінолонам пізнього покоління (левофлоксацин 750–1000 мг/добу, моксифлоксацин); у режимі АМБТ повинно бути включено 4 ефективних АМБП; стандартна тривалість лікування - 20 місяців, із 8-ми місячною ІФ АМБТ та 12-ти місячною ПФХТ.

Усі принципи ХТ носять рекомендований характер [42, 45, 144, 184, 224, 398], так як на даний час в усьому світі, та у тому числі в Україні не існує повноцінної доказової бази з приводу того, яка повинна бути тривалість лікування хворих на МРТБ та РРТБ, скільки та які АМБП повинні бути застосовані у схемах хіміотерапії [19, 256, 398].

Використання більш коротких схем, заснованих на більш потужних бактерицидних препаратах, повинно бути доведене у рамках наукових операційних досліджень [436].

1.4 Фактори ризику резистентності МБТ та неефективного лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що однією з головних перешкод на шляху ефективної боротьби з туберкульозом є саме лікарська стійкість МБТ [36, 113, 172, 280].

За результатами багатьох досліджень, появі та розширенню спектру резистентності МБТ сприяла низка факторів: лікування без контролю за прийомом пацієнтами ліків, перебої у постачанні АМБП, неадекватні схеми АМБТ, перерви у лікуванні через виникнення побічних реакцій до АМБП, дефекти імунної системи у хворих, низька прихильність пацієнтів до лікування [9, 34, 71, 98, 111, 134, 139, 141, 142, 159, 217, 235, 236, 458, 459, 472].

G. B. Migliori та співавтори довели, що у раніше лікованих пацієнтів, люба резистентність діагностується в 4 рази частіше, а МРТБ – в 10 разів частіше, ніж у хворих із новими випадками. Попередній досвід лікування туберкульозу мають 44,5 % хворих на МРТБ та 66,7 % хворих на РРТБ. Ризик діагностування МРТБ також збільшується у хворих: молодого віку, при зловживанні алкоголем, у безхатченків, ВІЛ-інфікованих [412]. За даними дослідження, проведеного в Африці, також доведено, що випадки повторного лікування та наявність ВІЛ асоціюються з МРТБ [354]. Окрім того доведено, що і ефективність 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, відповідно [471]. Згідно дослідження, поведеного у Індії встановлено, що фактором ризику діагностування МРТБ є досвід застосування у минулому не усіх АМБП, а саме фторхінолонів та аміноглікозидів [305].

Згідно досліджень, проведених у Китаї у 2004 році, серед хворих на МРТБ, переважали хворі: ліковані у минулому більше 180 діб; з затримками встановлення діагнозу туберкульозу; молодого віку (до 30 років); з громадянством іншої адміністративної території [330, 411].

У іншому дослідженні отримані наступні результати лікування 787 хворих з МРТБ та Риф ТБ: конверсія культури отримана у 83 % із них в середньому через 91,3 днів. Термін конверсії на 3, 4 і 6-му місяцях лікування визначили у 57 %, 73 % і 79% хворих. Встановлено, що у пацієнтів з індексом маси тіла 16 - 18 кг/м² отримано низькі темпи конверсії культури [329].

Ризики щодо формування вторинної мультирезистентності за даними Е. Sanchez-Padilla та співавторів наступні: погана інформованість пацієнтів щодо туберкульозу, виникнення підчас лікування ПР [330].

Асоційованими із збільшенням ризику МРТБ були фактори: недоліки клінічного ведення хворих (призначення нестандартних режимів АМБТ, зменшення добової дози фторхінолонів, перерви АМБТ); клініко-мікробіологічні (поширені туберкульозні зміни у легенях, масивне бактеріовиділення, стійкість до ін'єкційних АМБТ); соціальні (низькі рівні доходів та освіти, асоціальна поведінка пацієнтів, алкоголізм чи наркоманія); демографічні (проживання в сільській місцевості). Зменшення ризику МРТБ асоційовано з використанням парентерального способу введення АМБП [489].

За даними різних авторів, пріоритетний вплив на розвиток МРТБ та погані результати лікування мають: порушення режимів АМБТ, фактори соціальної дезадаптації (непрацездатність і безробіття), супутні захворювання, деструкції в легенях, зловживання алкоголем. Ключовим фактором ризику виявлення РРТБ у хворих на МРТБ визначено недостатню якість АМБП та як наслідок їх неефективність [162, 402, 408, 457, 468, 475].

Викликає тривогу те, що МРТБ/РРТБ в даний час спостерігається у значної частини хворих без факторів ризику МРТБ/РРТБ [75, 355, 417] або серед нових випадків [399, 413]. На активну передачу резистентних штамів впливає: перебування у місцях позбавлення волі [399] тривала госпіталізація у стаціонар без адекватних заходів інфекційного контролю [424]. Доведено, що хворі на МРТБ, позитивні за мазком, у першу чергу є загрозою для хворих, що не мають резистентності та перебувають разом у одному приміщенні (палаті) [133, 137, 288, 399, 424, 509].

Попереднє лікування АМБП II-го ряду було найнесприятливішим фактором ризику РРТБ. Дослідження, проведене в Росії, показало, що 6 % пацієнтів з МРТБ набули додаткової стійкості. Додатковими факторами ризику розвитку РРТБ були поширені рентгенологічні зміни в легенях, попереднє використання ін'єкційних АМБП II-го ряду [307].

За даними Дніпропетровської області (когорти 2011 - 2012 рр.), у хворих на МРТБ порівняно з хворими на РРТБ «нові випадки» та «рецидиви» захворювання діагностували у майже у однакової кількості 19,5 % проти 18,5 % та 24,8 % проти 26,6 %. Хворі із «невдачами 1-го курсу» були у 10,8 % проти 6,7 %, «інші» - у 60 % проти 42,2 % хворих, що говорить про перевагу серед РРТБ хворих з анамнезом попереднього неефективного лікування. Тобто, основною причиною розширення профілю резистентності є неправильний (нерегулярний) прийом АМБП. Тому для подолання проблеми резистентності необхідно посилити контроль над лікуванням хворих [84].

У більшості країн Східної Європи, повинна бути надзвичайна настороженість щодо розвинення МРТБ/РРТБ серед раніше лікованих хворих [87], а у країнах Західної Європи - серед мігрантів з туберкульозом, які прибувають на лікування з країн з високим рівнем МРТБ/РРТБ [409]. На сьогодні, не зважаючи на високі темпи міграції, збільшення міграційних процесів - як фактор ризику поширення МРТБ, мало вивчений. Рентгенологічний та імунологічний прескринінг мігрантів є дієвим заходом щодо поліпшення виявлення [120].

Також у доступній літературі опубліковано багато результатів досліджень щодо визначення факторів ризику неефективності лікування у хворих на МРТБ або чинників, що сприяли підвищенню його ефективності.

Серед хворих на туберкульоз загалом, основним фактором ризику отримання результату «невдача лікування» туберкульозу є виявлення мутацій у гені *groV* [275, 363].

За даними різних досліджень, «вилікування» значно гірше у хворих, що раніше лікувались від МРТБ, порівняно з новими випадками: у 20,0 – 30,0 % проти 60,0 – 70,0 % хворих, відповідно [77, 76, 439, 490]. У той же час за результатами іншого дослідження доведено, що конверсія мокротиння методом посіву на 4, 8, 12, 16, 20 та 24 тижні була однаковою, не залежно від досвіду попереднього лікування [372].

Згідно результатів мета-аналізу [489] у хворих на МРТБ «успішне лікування» («вилікування» + «лікування завершене») було вище у разі: тривалості АМБТ більше 18 місяців (у 66,0 % проти 56,0 % хворих з тривалістю АМБТ 18 або менше місяців); забезпечення контрольованого лікування (у 67,0 % проти 57,0 % хворих без здійснення ДОТ); застосування хворим індивідуалізованих режимів АМБТ (у 64,0 % проти 54,0 % хворих з стандартними режимами АМБТ); відсутність ВІЛ-інфекції (у 68,0 % проти 59,0 % ВІЛ-інфікованих хворих); застосування у режимі АМБТ більше ніж 5 ефективних АМБП (у 66,0 % проти 58,0 % хворих з 5-ма та менше АМБП).

Ефективність режиму АМБТ з використанням капреоміцину і фторхінолону залежала від спектру медикаментозної резистентності МБТ. У хворих на МРТБ без резистентності до АМБП II-го ряду припинення бактеріовиділення відзначали у 91,5 %, загоєння порожнин розпаду - у 70,2 % хворих; із резистентністю МБТ до АМБП I-го ряду і ін'єкційних - у 65,3 % і 53,1 % хворих, із РРТБ – у 35,3 % і 23,5 % хворих [61].

Визначення несприятливих факторів ризику невдач лікування є дуже важливою. Без врахування цих несприятливих факторів, буде недостатній або не адресний соціальний супровід для тих хворих, хто їх потребує. Як наслідок, не

вдасться поліпшити результати лікування, навіть у разі застосування схем з новими АМБП [395].

Так, за результатами О. В. Филинюка та співавторів несприятливими факторами неефективного лікування туберкульозу загалом були: мультирезистентність МБТ, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, дихальна недостатність середнього ступеню важкості, кровохаркання, хронічний необструктивний бронхіт, захворювання сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту, алкоголізм, площа туберкульозного ураження легеневої тканини більше однієї долі, наявність множинних сформованих каверн, масивне бактеріовиділення, фебрильна температура тіла ($38,1\text{--}40,0^{\circ}\text{C}$) тривалістю більше 2-х тижнів, значний дефіцит маси тіла, кашель з гнійним харкотинням, наявність сухих чи вологих хрипів. Несприятливі фактори розвитку МРТБ: масивне бактеріовиділення, пре-РРТБ та РРТБ, виникнення нейротоксичних і алергічних побічних реакцій, пізній термін початку лікування та низька прихильність пацієнтів до лікування [209].

У дослідженні з Молдови встановлені наступні фактори невдалого лікування: чоловіча стать, економічно несприятлива ситуація в державі, високий рівень міграції, звільнення з-під варти [18, 66, 70, 72, 73, 78, 79, 82, 308, 431, 438]. Це відповідає іншим багатьом дослідженням: невдачу лікування більш ймовірно отримують серед соціально неадаптованих пацієнтів (безробітні, які зловживають алкоголем, мають наркотичну залежність, звільнені з місць позбавлення волі) [187, 121, 188, 209, 211, 240, 333].

За даними О.Г. Комиссарової та співавторів, на ефективність лікування хворих впливає наявність ЦД. Установлено, що у пацієнтів з ЦД 1 тип частіше виникав інфільтративний туберкульоз, серед хворих з ЦД 2 тип – фіброзно-кавернозний, хоча конверсія мокротиння методом посіву в групах порівняння достовірно не відрізнялась (у 73,2 і 66,7 % хворих) [239].

Окрім невдач лікування, потрібно окремо вивчити фактори ризику перерваного лікування. За результатами дослідження, проведеного у Філіппінах [363], ризиками переривів лікування у хворими на МРТБ були: більше ніж 2

попередніх курсів лікування, застосування підчас лікування більше ніж 5 АМБП, факт тимчасового переривання лікування протягом ІФХТ або ПФХТ (більше ніж 4 пропущених доз АМБП). Середній строк лікування до перериву у середньому становив 289 діб. Також встановлено, що тільки стратегія децентралізації лікування скоротила відриви в 10 разів [68, 86, 363].

К. S. Shringarpure та співавтори встановили, що більшість пацієнтів (87%) відірвалися протягом перших 6 місяців лікування. Конверсія культури після більш ніж 4-х місяців лікування та зникнення клінічних проявів хвороби в значній мірі пов'язані з самовільним переривом хворих в лікуванні [387].

Дослідження проведене в Грузії також показало, що у хворих на МРТБ більше ніж 40 % відривів відбулося протягом перших 8 місяців лікування, і ще у 40 % з них не було конверсії мокротиння по культурі на момент відриву [456]. Курбатова та співат. показали зв'язок між зловживанням алкоголем або розладами, викликаними вживанням алкоголю і перерваним лікуванням [437].

Також доведено, що з низькими результатами лікування пов'язано відсутність знань пацієнтів про стан їх здоров'я і лікування [499]. Систематичний огляд і мета-аналіз а також окремі дослідження доводять, що навчання пацієнтів - основна стратегія, що сприяла зменшенню кількості відривів. Навчання підвищувало ступінь довіри, взаєморозуміння і підтримку між хворим та медичною службою, що сприяло покращанню прихильності до лікування [378, 394, 473, 478]. Відмічено актуальність підвищення знань про туберкульоз серед пацієнтів молодого віку, залучення у роботі з молоддю волонтерів-студентів вищих медичних закладів [91, 125].

В Україні також були проведені подібні поодинокі дослідження. За даними І. Т. П'ятночки та співавторів, значною вадою, що сприяє почастишанню мультирезистентності, є пізнє виявлення туберкульозу і короткотривале стаціонарне лікування хворих на ВДТБ [148]. За останні п'ять років (2010–2014), на тлі зниження захворюваності на туберкульоз легень (з 506 до 444 осіб), значно зросли як кількість рецидивів туберкульозу – з 77 до 109 осіб, так і рівень МРТБ - з 23,8 % до 61,2 % [83, 149]. Зменшенню кількості запущених форм ТБ

сприяє санпросвітня робота (висвітлення щодо властивостей збудника туберкульозу, шляхів його передачі, проявів захворювання, лікування та профілактики). При первинному анкетуванні хворих правильні відповіді щодо ТБ отримано лише 38,8 % хворих. З цього випливає і низька прихильність хворого до лікування [147]. Серед пацієнтів, які достроково припиняють лікування, значну частину становлять вразливі і соціально неадаптовані групи населення: 68,2 % - непрацюючі, 56,2 % - зловживають алкогольними напоями, 35,1 % - в минулому перебували в місцях позбавлення волі, 5,1 % - не мали постійного місця проживання. [17].

За результатами інших досліджень доведено, що найбільш частою причиною переривів лікування (58%) були ПР [108, 114, 115, 118, 363]. Пацієнти повинні розуміти необхідність суворого контролю за ПР, а також наявність ефективного та безкоштовного їх лікування, особливо тяжких ПР (наприклад, нудота, блювота, запаморочення, і втома) [122, 123, 328]. За результатами іншого дослідження доведено, що ПР не вплинули на ефективність лікування на момент завершення ІФХТ як у хворих на МРТБ, так і РРТБ [54]. Доведено, що підчас навчання хворих важливо пояснювати пацієнтам про очікувані побічні реакції до початку лікування [497].

Важливе значення також має вивчення причин смертності від ТБ. За даними дослідження, проведеного у Колумбії, смертність від МРТБ становить 34,4 % випадків. Серед хворих, що померли від ТБ, встановили: супутні захворювання, у першу чергу ВІЛ – у 61,7 % хворих; соціальні фактори ризику (безпритульні, наркоманія – у 58,1 %); недоліки у системі надання медичної допомоги (затримка встановлення діагнозу ТБ) – у 47,2 % хворих; недотримання призначеного лікування – у 64 % хворих, відповідно. Таким чином, основними причинами були системні недоліки надання медичної допомоги та низька прихильність хворих до лікування [242, 254, 434, 508].

Такі дані підтверджуються російським дослідженням: основна причина смертності від ТБ є ін'єкційне вживання наркотиків [460].

За даними досліджень різних країн, факторами невдалого лікування та

смертей від ТБ були наступні. За даними Тайваню: дисемінований туберкульоз, цироз печінки, ниркова недостатність, малігнізація [496]; за даними Нігерії: позалегеневий туберкульоз з негативним мазком мокроти, проживання у сільській місцевості, ВІЛ-інфекція, відсутність АРТ та ко-тримоксазол профілактики [461]; за даними Південної Африки: похилий вік, ко-інфекція ВІЛ/ТБ, попередня історія лікування, поширений туберкульозний процес [370]; дані Малайзії: чоловіча стать, іноземне громадянство, базова освіта, відсутність рубця Кальметта-Герена, проживання в сільській місцевості, лікування на третинному рівні, ВІЛ-інфекція, відсутність ДОТ, поширені туберкульозні процеси у легенях, МРТБ, позалегеневий туберкульоз [495].

На ефективність лікування впливає також затримка встановлення діагнозу МРТБ у стаціонарі та ризик розвинення суперінфекції. Для запобігання цього потрібно проводити 2 фенотипових методи - посів мокроти на рідке та щільне середовище: від моменту взяття матеріалу до отримання результату посіву та початком МРТБ лікування пройшло 22 проти 130 днів; «вилікування» було встановлено у 41 % проти 30 %; «перерване лікування» - у 3 % проти 13 % хворих [82, 364]. Через 1 та 2 міс лікування припинення бактеріовиділення методом посіву було зафіксовано у 2,5 рази частіше, а на кінець інтенсивної фази становило 97,1 % проти 76,5 % хворих [229].

За результатами іншого дослідження, раннє встановлення МРТБ за МГ методами, порівняно з фенотиповими, через 6 місяців від початку лікування призводить до припинення бактеріовиділення та загоєнню деструкцій у легенях у 98,8 % проти 62,2 % та у 86,7% проти 57,8 % випадків, відповідно [229].

Окрім того, раннє встановлення діагнозу МРТБ та раннє правильне його лікування від початку зменшує ймовірність корекцій режиму АМБТ у процесі лікування [31].

1.5 Ефективність, переносимість та вартість лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у світі та в Україні

Ефективність лікування хворих на туберкульоз за останні 5 років практично не змінюється і залишається незадовільною, не дивлячись на значні засоби, що затрачуються та наукові дослідження в області боротьби з ним [35, 283, 296, 340]. Витрати на туберкульоз з міжнародних фондів у 2016 році становили 6,6 млрд доларів США. Хоча необхідна сума, котра потрібна для покриття усіх потреб, повинна становити 8,3 мільярда, тобто розрив між потрібною і фактичною сумою становить як мінімум 2 мільярди, та при такому ж рівні фінансування даний розрив буде збільшуватись і у 2020 році буде становити 6 млрд доларів США [340].

За результатами інших досліджень, проведених у Європейському регіоні, до 2009 року «успішного лікування» досягли у 35,7 – 59,3 % випадків на МРТБ/РРТБ, середній термін припинення бактеріовиділення коливався від 41 до 110 діб [274, 326, 410].

У той же час за даними ретроспективного дослідження, проведеного у Перу, 10,4 % хворих, котрим встановили на момент завершення ОКХТ результат «успішне лікування», мали протягом останніх 12 місяців лікування поновлення бактеріовиділення методом культури, котрі не були враховані та за рахунок цього були отримані неадекватні результати лікування [293].

За світовими даними, «успішне лікування» нижче у пацієнтів з РРТБ (40 %) або, з резистентністю до фторхінолонів (48 %), у порівнянні з пацієнтами на МРТБ (64 %) або у тих, котрі мали стійкість до ін'єкційних АМБП II-го ряду (56 %). Серед хворих на РРТБ, «успішне лікування» встановлено всього у 30 %, 34 % і 19 % пацієнтів з додатковою резистентністю до: амікацин/канаміцин і капреоміцину; канаміцину і принаймні до одного АМБП з 4-ї групи; РРТБ плюс стійкість до канаміцину, принаймні до одного АМБП з 4-ї групи та піразинаміду або етамбутолу [453].

Ефективність лікування хворих з МРТБ в Росії складає 49,6 %, що відповідає ефективності хіміотерапії МРТБ в світі в цілому, так і в європейському регіоні ВООЗ. Основна причина зниження ефективності курсів хіміотерапії у пацієнтів з МРТБ – перерваний курс ХТ, який реєструється у 21,8

% хворих [180, 195]. Результати лікування когорти 2010 року показало, що основна причина низьких результатів – «перерване лікування» - 22,6 % (особливо серед раніше лікованих хворих), а «невдача лікування» та «помер» діагностовано по 14,4 %. [196].

За даними дослідження, проведеного у Перу, серед 52 хворих на ко-інфекцію МРТБ/ВІЛ на момент завершення ОК АМБТ померло від туберкульозу 57,0 % хворих. Несприятливим прогностичним фактором щодо смертності від туберкульозу була низька вага хворих, а на виживаємість значимо вплинуло якомога раннє призначення АРТ [361].

За результатами опублікованого клінічного дослідження, проведеного в Індії в штаті Керала в 2011р., із 179 пацієнтів з МРТБ у 43,0 % було встановлено «вилікування», у 19,6 % – «завершене лікування», у 16,8 % - «помер», у 14,5 % – «перерване лікування», у 5,0 % – «невдача лікування», у 10,6 % припинили лікування через важкі ПР, пов'язані з наркотиками. небезпека невдалого результату була значно вище серед пацієнтів, які вживали алкоголь під час лікування [255].

У ході вивчення динаміки щодо припинення бактеріовиділення у хворих із новими випадками РРТБ встановлено, що у більшості пацієнтів негативація мокроти відбувається протягом перших 4-х місяців лікування, у разі застосування адекватної схеми та доброї прихильності до лікування. У разі продовження бактеріовиділення після 8-го місяця лікування, без корекції схеми хіміотерапії або приєднання хірургічного лікування, бактеріовиділення у хворих майже не припиняється [13, 180, 477].

В Україні проведено та опубліковано дуже мало результатів досліджень щодо лікування хворих на МРТБ. За результатами дослідження Лепшиної С.М., проаналізовано результати лікування 192 хворих на МРТБ серед осіб із первинною або вторинною резистентністю. Встановлено, що при адекватних схемах лікування конверсія мокротиння у більшості хворих обох груп досягається в перші 2 місяці лікування. Ефективність лікування хворих МРТБ на етапі ІФ АМБТ в цілому становила 61 %, серед хворих з первинною

резистентністю - 74 %, серед пацієнтів з набутою резистентністю - 51 %. На момент завершення ОК АМБТ, після переходу на амбулаторне лікування, «ефективне лікування» зменшилось і становило 63,3 %, 66,7 % і 60 %, відповідно. Основним незадовільним показником, який знижував ефективність у хворих МРТБ, були відриви від лікування [65].

Єсипенко С. В. та співавтори встановили, що хворим на мультирезистентний туберкульоз для підвищення прихильності до лікування, що дозволить зменшити кількість перерваного лікування, потрібні кваліфікована психологічна допомога, індивідуальний підхід щодо призначення лікування АМБП II-го ряду, особливо хворим із ТБ/ВІЛ, забезпечення ДОТ на амбулаторному етапі [59, 356].

Переносимість лікування у хворих на МРТБ у сучасній літературі також представлена дуже мало. Це пов'язано з поганою реєстрацією ПР у світі. Є країни, де система щодо виявлення, реєстрації та лікування ПР зовсім не розвинена. До останнього часу не існувало уніфікованої форми реєстрації ПР та єдиної бази даних ПР, з метою адекватного порівняння стану щодо переносимості АМБП у різних країнах. З цього питання не проведено жодного якісного мета-аналізу. Опубліковані лише фрагментарні результати, як правило у складі обсерваційних проспективних досліджень, де вивчалась ефективність лікування у хворих на МРТБ, та у тому числі – їх переносимість [41, 219, 251, 252, 264, 498, 512].

За даними Сафарян та співавторів, побічні реакції розвивались у 82,7% випадків, котрі отримували стандартну схему лікування МРТБ. Найбільш часто розвивався медикаментозний гастрит (83%) у перші три тижні прийому АМБТ. Алергічні реакції розвивались у 62,3%, найчастіше проявлялись шкірним висипанням. Медикаментозний гепатит виник у 53 % хворих, із них синдром цитолізу (підвищення АлАТ/АсАТ в крові) у 81,6 %, підвищення АлАТ/АсАТ, прямого білірубіну та жовтушний синдром – у 35 % хворих. Реакції з боку ЦНС розвивались у 81,3% випадків. З них реакції, що супроводжувались головним болем, депресією, порушенням сну, когнітивними розладами звивались у 57 %,

периферичні полінейропатії у 14,7 %. Реакції з боку серцево-судинної системи - у 30,7% і проявлялись: болями в серці, порушеннями ритму, гіпоксичними ураженнями міокарду та погіршенням перебігу ішемічної хвороби серця [181].

За даними іншого дослідження, частота побічних реакцій на АМБП коливалась від 16,9 % до 97,0 %. В середньому частота супутньої патології серед пацієнтів, у котрих виникали побічні реакції на АМБП була від 34,3 до 97 %. Своєчасна діагностика побічної реакції, раціональне використання симптоматичних засобів, корекція в призначенні АМБП, дозволяють безперервно проводити лікування [10, 32].

На тлі патогенетичного лікування для запобігання ототоксичних реакцій від аміноглікозидів у хворих на МРТБ їх частота становила 10,6 %, у тому числі з тяжкими проявами (у 5,1 % хворого), які вимагали відміни препарату. Амікацин і канаміцин вірогідно частіше викликали ототоксичні реакції порівняно із капреоміцином – відповідно у 13,3 % і 11,4 % осіб проти 4,3 % осіб. У 100,0 % хворих з нетяжкими проявами гострої сенсоневральної приглухуватості (зниження слуху реєстрували при проведенні моніторингової аудіометрії) на тлі профілактичного лікування вдалося досягти покращення слуху або запобігти прогресуванню ускладнення і завершити ІФ АМБТ без відміни препарату [14, 16].

Такі дані підтверджуються результатами іншого дослідження, у котрому доведено, що подовження ІФ АМБТ з 6-ти до 8-ми місячної тривалості не впливає результати лікування, проте достовірно збільшує кількість побічних реакцій [231].

За даними Докторова Н. П та співавторів, встановлено, що побічні реакції виникли загалом у 41,2 % хворих. Всі небажані явища виникли протягом ІФ АМБТ, переважно в перші 2 місяці (у 53,6 % випадків). У третини пацієнтів встановити АМБП, який став причиною розвитку ПР, у 35,7 % хворих причину встановити не вдалося. Причинно-наслідковий зв'язок з прийомом конкретного лікарського засобу виявлено у 18 пацієнтів (64,3 %). Найбільш частим «винуватцем» небажаних явищ був капреоміцин – у 44,4 % хворих, на другому

місці - ПАСК (22,2 %). ПР на циклосерин виникали у 16,7 %, на протіонамід – у 11,1 % хворих, відповідно. У більшості випадків (83,3 %) небажані явища носили усувний характер. Питома вага токсичних реакцій становила 73,3 %. Серед них домінували гепатотоксичні прояви (72,7 %). Алергічні небажані явища зареєстровані у 26,7 % спостережуваних. У 16,7 % пацієнтів при прийомі капреоміцину з'явилися важкі нефротоксичні реакції, що стало причиною його відміни. Таким чином, хіміотерапія у 2/3 хворих на МРТБ супроводжується розвитком ПР, що вимагають зміни режиму АМБТ або відмови від підозрюваного АМБП [39].

У дослідженні, проведеному В. Bhushan та співавторами, у 81,16 % хворих виявлялись ПР. ПР слабого, середнього та вираженого ступеня виявили у 64 %, 18 % і 17 % хворих, відповідно. Основними із них були: шлунково-кишкові явища, гепатит, порушення слуху, біль у суглобах, психоз, гіпотиреоз, порушення зору, запаморочення, периферична невропатія, шкірні реакції, набряк або біль у місці ін'єкції, анорексія і порушення сну. За причини ПР лікування було припинено у 12 % хворих. [445].

У іншому дослідженні представлені дані про частоту і характер ПР на АМБП у хворих на МРТБ, пролікованих на етапі ІФХТ в спеціалізованому відділенні обласної клінічної туберкульозної лікарні м. Донецька в 2012 році. Всього було зареєстровано 53 побічні реакції у 18,3% хворих на МРТБ. У 12,7% пацієнтів зареєстровано по одній ПР, у 5,6% пацієнтів - від двох до п'яти видів ПР. Встановлено, що небажані реакції найчастіше розвиваються у вигляді гіпотиреозу, гострого токсичного ураження нирок, гепатиту, панкреатиту. У більшості хворих побічні реакції частіше викликали ПАСК і протіонамід. З метою купірування ПР доводилося зменшувати дози АМБП або тимчасово відмінити їх, збільшувати інтервали між прийомами і використовувати симптоматичні засоби. Повністю АМБП були ліквідовані у 11% хворих [92, 176, 250]. У іншій статті наведено клінічний випадок нескорегованої анемії важкого ступеня у хворого на РРТБ, пов'язаний із клофазиміном на фоні стандартної

схеми з левофлоксацином, яка рідко зустрічається (0,01%). Після відміни препарату відзначені поліпшення стану хворого, нормалізація гемограми [185].

У знайдений літературі детальні розрахунки щодо вартості-ефективності лікування у хворих на МРТБ опубліковані також у обмеженій кількості.

Вартість терапії хворого на туберкульоз залежить від багатьох факторів, але перш за все від поширеності та характеру туберкульозного ураження, а також медикаментозної резистентності збудника туберкульозу. Витрати на лікування хворих з обмеженим процесом і при наявності деструкції в легенях з бактеріовиділенням розрізняються майже в 8 разів. При виявленні МРТБ вартість медикаментозної терапії збільшується більш ніж в 10 разів, складаючи понад 4 000 доларів США на пацієнта [150].

Доведено, що вартість лікування хворих на МРТБ та РРТБ досить висока. Станом на 2010 рік, вартість лікування одного випадку МРТБ становила: у Росії (Томська область) – близько 9,910 \$ США, в Естонії – 14,370 \$ США, відповідно, а 1 день лікування хворого на МРТБ коштував у середньому 400–600 \$ США (у разі лікування згідно міжнародним рекомендаціям). Більшість коштів (69,0–90,0 %) були витрачені на АМБП та стаціонарне лікування хворих, причому у Росії цей показник становив 51,0 %, а в Естонії - 30,0 % [384].

Питома вага витрат серед заходів НТП окремо на забезпечення АМБП у різних країнах також різні: у Перу та Філіппінах – близько 30,0 % від усіх витрат, в Німеччині – 50,0 %, відповідно. У країнах Африки вартість лікування 1 пацієнта на МРТБ не перевищує 3,355 \$ США, за рахунок меншої тривалості стаціонарного лікування хворих. Висока вартість лікування 1 пацієнта на МРТБ встановлена в США – 44,881 \$ США та в Німеччині – 52,259 €. Вартість лікування одного хворого на РРТБ в Німеччині становила близько 170,000 € (в ціну включено застосування хірургічного лікування та призначення у режимі хіміотерапії коштовних АМБП – у тому числі Lzd [487].

1.6 Сучасні підходи щодо удосконалення лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

Лікування хворих з МРТБ та РРТБ, як правило, більш складне, токсичне, дороге але менш ефективне, ніж лікування інших форм туберкульозу [143, 222, 223, 224, 426].

У останньому керівництві ВООЗ по лікуванню мультирезистентного туберкульозу надана інформація щодо розподілу хворих - на лікування стандартними скороченими режимами (9-12 місяців) або індивідуалізованими, із покроковим принципом включення АМБП до режиму АМБТ. У якості альтернативи стандартному режиму 20-ти місячної тривалості пропонується застосування скороченого режиму на основі клофазиміну, для хворих які раніше не проходили лікування від МРТБ, і в яких виключена або вважається за малоймовірну резистентність до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП. Цей режим включає: клофазимін, гатіфлоксацин (або моксифлоксацин), канаміцин, протіонамід, високі дози ізоніазиду, піразинамід, етамбутол протягом п'яти місяців, потім гатіфлоксацин, клофазимін, піразинамід і етамбутол протягом чотирьох місяців. Цей режим, раніше відомий як Бангладеський, довів свою ефективність у процесі масштабного дослідження STREAM [481].

За результатами інших досліджень, даний стандартний короткостроковий режим виявився ефективним при лікуванні випадків МРТБ без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП. Проте, недавні дані в Європі і Латинській Америці визначили рівень резистентності до АМБП, що входять до складу схеми: до етамбутолу, піразинамід та протіонамід перевищує 50-60 %. Крім того, рівень резистентності до 2-х найважливіших АМБП режиму (фторхінолони або канаміцин) був вище, ніж 40 %. В цілому, тільки 14 з 348 дорослих пацієнтів (4,0 %) були чутливі до всіх препаратів, що входять до скороченого режиму, будучи потенційно придатними [257].

У той же час, крім очевидної фінансової переваги скорочення терміну лікування до 9–12 замість 20 місяців, позитивними на рахунок скорочення лікування є два моменти: висока ефективність (за новим режимом «успішне лікування» отримано у 90,3 % хворих замість 78,3 %) і той факт, що схему скомпоновано із урахуванням найменшої токсичності ліків, тобто загальної

ефективності, а не лише дієвості АМБП. Автори Бангладешського режиму пов'язують успішне скорочення тривалості лікування з введенням клофазіміну і високих доз фторхінолонів четвертого покоління (гatifлоксацин, 400-800 мг/день в залежності від ваги). За іншими даними «успішне лікування» досягли у 86,1 % з 515 хворих, «перерване лікування» – у 7,4 %, «помер» – у 5,5 %, «невдача лікування» – у 1,1 % хворих, відповідно. Тільки у 0,7 % пацієнтів виникли рецидиви захворювання. Встановлено, що невдачі лікування (у 5 хворих) та рецидиви (у 3 хворих) виникли у осіб, що мали первинну резистентність до офлоксацину та канаміцину. У 3 хворих із них почали повторний курс лікування зі застосуванням лінезоліду та бедаквіліну, 1 хворий помер, 2 хворих чекають початку повторного курсу лікування [257, 476].

В області Каракалпакстан (Узбекистан), де також, як і в Україні, високий рівень поширеності резистентних штамів МБТ, у 400 хворих на МРТБ розпочато дослідження щодо застосування модифікованого скороченого режиму хіміотерапії. Автори зазначають, що коротші режими лікування МРТБ мають потенціал для зниження передачі стійких штамів. [404].

За даними 23 країн Африки та Азії, для усіх хворих на МРТБ та Риф ТБ, що не мають резистентності або ризику резистентності до АМБП II-го ряду, ефективність лікування за скороченими режимами була дуже висока: «успішне лікування» було досягнуто у 87,0 – 90,0 % хворих [243, 306, 469, 481, 509].

Отримані результати операційного дослідження, проведеному у Камеруні протягом 2008 – 2010 рр., щодо скорочення до 12 місяців тривалості режимів АМБТ для 150 хворих на МРТБ. Режим ХТ включав Н + Е + Z + Km + Gfx + Pt + Cfz – ІФ АМБТ протягом 4-х місяців; Е + Z + Gfx + Pt + Cfz – ПФХТ протягом 8 місяців. Досягли «вилікування» у 89,3 % хворих, «померло» 6,8 % хворих та 1,1 % вибув із спостереження. У жодного з вилікуваних пацієнтів протягом 2-х років рецидивів туберкульозу не виникало [351]. У Нігері серед 65 хворих застосовували такий самий режим АМБТ, в результаті чого «ефективне лікування» досягнуто у 89,2 %, без жодного рецидиву протягом 2-х років спостереження [350].

Але існує ствердження, що скорочувати тривалість стандартних режимів поки що недоречно, так як не отримано результатів масштабних клінічних чи хоча б операційних досліджень, що підтверджують достовірність таких рекомендацій [450].

В Україні, як і інших країнах пострадянського простору, скорочені режими хіміотерапії у запропонованому варіанті не застосовувались. Обмеженнями для застосування схем із включенням АМБП I-II ряду, без нових бактерицидних АМБП є небезпечною, так як у нашій країні є багаторічний досвід хаотичного, безконтрольного застосування даних препаратів не у стандартизованих схемах, коли не було регулярного постачання АМБП, не завжди хворим призначались правильні схеми АМБТ, та був відсутній соціальний супровід хворих, особливо для МРТБ. Менеджмент ПР також не застосовувався у повному обсязі. Така ситуація призвела до того, що на даний час резистентність до основних АМБП I-II ряду в Україні дуже висока. За даними літератури серед загальної кількості хворих на МРТБ, РРТБ встановлена у 22,8 %, пре-РРТБ із офлоксацинрезистентними штамми МБТ - у 10,8 %, пре-РРТБ із резистентністю до ін'єкційних АМБП – у 19,3 %, звичайна МРТБ – у 47,1 % хворих, відповідно [182].

Таким чином, для країн пострадянського простору, скорочений режим, рекомендований ВООЗ, не зовсім підходить, і потрібно проводити дослідження щодо пошуку інших альтернативних, більш дієвих скорочених режимів АМБТ, що включають більшу кількість АМБП із бактерицидною дією та не мають широкого застосування у минулому.

За останніми рекомендаціями ВООЗ, хворим, котрим неможливо призначити стандартний скорочений режим, потрібно призначити індивідуалізований режим хіміотерапії, що ґрунтується на покроковому алгоритмі вибору АМБП у режим АМБТ [273, 341, 505].

По-перше, ІФХТ повинна включати не менше ніж 5 АМБП, та 4 із них повинні бути ефективними [263, 266, 412, 489, 509]. Роль Z знижується у випадках, коли має місце високий рівень резистентності до Z, що визначається у

хворих із резистентністю МБТ до фторхінолонів або РРТБ [334, 407, 421, 430, 446, 453]. Ефективним препаратом вважають той, до якого збережена чутливість за ТМЧ МБТ та не було попереднього досвіду його неефективного використання протягом попередніх курсів АМБТ [509].

За іншими даними, умови визначення ефективного АМБП більш розширені та полягають у наступному: згідно ТМЧ МБТ, до них збережена чутливість МБТ; не було епізодів невдалого лікування туберкульозу у разі застосування цих АМБП; відсутній контакт із хворими, що мали резистентність МБТ до цих АМБП [263, 266, 312, 489].

По-друге, 4-5 ефективних АМБП обов'язково повинні включати наступні групи АМБП: фторхінолон – лево-, мокси- або гатіфлоксацин (група А), аміноглікозид або поліпептид (група В), та як мінімум 2 АМБП II-го ряду (група С). Новизною є те, що до АМБП 2-го ряду належать: тіоаміди, циклосерин, теризидон, лінезолід та клофазимін. ПАСК вилучений із групи АМБП II-го ряду та віднесений до резервних АМБП (група Д). Резервні АМБП, залежно від свого рівня значимості, також розподілені на 3 підгрупи: Д1 (піразинамід, етамбутол та високі дози ізоніазиду); Д2 (бедаквілін, деламанід); Д3 (ПАСК, карбапенеми, амоскицилін-клавуланат, тіоацетазон). АМБП призначаються у строгій послідовності – від групи А до Д. Таким чином, режим АМБТ повинен включати 3 АМБП із високою бактерицидною активністю, та додатково до них ще як мінімум 2 додаткових АМБП із низькою активністю [277, 316, 342, 362, 368, 462, 463, 489, 512]. АМБП групи Д1 призначаються, якщо вони нададуть додаткову користь (наприклад, високі дози ізоніазиду у пацієнтів без високого рівня стійкості до ізоніазиду) [248, 509].

Протягом ПФ АМБТ використовуються призначені АМБП протягом 12-ти місяців, окрім ін'єкційних та нових АМБП. Під час лікування всі препарати слід призначати щоденно [509].

Режим АМБТ потрібно формувати за вище призначеними принципами з обов'язковим урахуванням не тільки його ефективності, а і безпечності [509]. У разі виникнення ПР, потрібно визначати ступінь вираженості та після цього

визначати тактику щодо хіміотерапії та симптоматичного лікування. АМБП відміняється (частково або тимчасово), якщо діагностовано 3–4 ступінь вираженості ПР [127, 146, 153, 155, 156, 281].

Нові АМБП (бедаквілін, деламанід) поки не є першими у кроках включення АМБП до режимів АМБТ. Одним із обмежень щодо цього є відсутність стандартизованих методик щодо визначення резистентності до них, а також невелика кількість доказових даних щодо їх ефективності та безпечності [464]. Також потрібно враховувати перехресну резистентність МБТ до АМБП. Виявлено перехресну резистентність між клофазиміном та бедаквіліном [247, 260, 348, 465].

У Франції з 2009 по 2014 рр. лікування хворих з МРТБ та РРТБ було індивідуалізоване і включало бедаквілін, лінезолід і комбінації іміпенем плюс амоксицилін/клавуланат, на фоні застосування пацієнт-орієнтованих моделей лікування та мультидисциплінарного підходу. Результат - високий рівень мікробіологічної конверсії у хворих з МРТБ та РРТБ - 97 % та 95 % відповідно [291, 440].

Інше багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження (TMC207-C208; NCT00449644) 2-ї фази повідомляє поліпшені показники ефективності лікування: конверсія культури протягом 120 тижнів спостереження склала 73,1 %, 70,5 % і 62,2 % у хворих на МРТБ, пре-РРТБ і РРТБ відповідно [261].

В Україні нові АМБП у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії застосовуються лише на базі НІФП НАМНУ протягом одного року, але поки ще рано враховувати результати (більшість хворих ще не завершили лікування). Досвід включення у режим хіміотерапії лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів також обмежений, так як дані препарати не закуповувались державою у достатній кількості.

За даними дослідження проведеного Е. Самбау встановлено, що місце стандартизованих режимів у лікуванні МРТБ досить обмежене. Було визначено ступінь резистентності до основних АМБП у 139 ізолятів МБТ, виділених від хворих на МРТБ. Встановлено відповідність між фенотиповою і генотиповою

резистентністю > 80% до усіх АМБП, за винятком етамбутолу. Високий рівень резистентності, який не допускав терапевтичне застосування АМБП, спостерігався у 49 % ізолятів, середнього та низького – у 35 % та 16 %, відповідно [454].

У той же час за даним інших досліджень доведено, що для хворих на МРТБ (без РРТБ), у разі недоступності ТМЧ МБТ до АМБП II-го ряду або у разі неможливості визначити ступінь ефективності АМБП за іншими критеріями, рекомендовано застосування 5, 6 та більшу кількість АМБП, з метою перекриття ймовірної резистентності МБТ. Кількість АМБП у режимі визначається за ступенем невизначеності ефективності цих АМБП [266, 412].

Така рекомендація щодо збільшення кількості АМБП у режимі АМБТ, коли не отримано результатів ТМЧ МБТ до АМБП II-го ряду, є обґрунтованою, так як неправильне лікування (яке не відповідає ТМЧ МБТ) має гірші результати лікування, ніж лікування за ТМЧ МБТ [503].

Другим і основним етапом, на який направлені усі сподівання світової спільноти – застосування стандартизованих, коротких (6-9 місячних), малокомпонентних (3-4 АМБП) схем хіміотерапії з новими АМБП. Мета таких схем - підвищити ефективність лікування хворих на МРТБ, скоротити загальну тривалість лікування та зменшити його токсичність. Основними групами таких препаратів є: оксазолідіони, діарилхінолони, нітроїмідазопірани, етеноленедіаміни, пірроли та бензотізініони [292, 427, 349, 502].

Деламанід, бедаквілін та претоманід – нові АМБП на стадії розробки, які повинні бути включені у такі режими, і мають можливість підвищити виліковування у першу чергу РРТБ за короткий час [400, 426, 492, 513]. Такі режими із різними комбінаціями нових АМБП проходять різні стадії клінічних випробувань, результати котрих будуть оприлюднені після 2021 року.

Бедаквілін – це перший за 40 років препарат із відмінним механізмом дії, який полягає у пригніченні АТФ-синтетази, ферменту, який бере участь у енергетичному обміні мікобактерій туберкульозу та відноситься до групи

діарилхінолонів [259, 261, 291, 375, 3405]. Що стосується токсичності, то бедаквілін подовжує інтервал QT [415, 265].

Два інших нових препарати класу нітроїмідазола: деламанід і претоманід [301, 479]. Деламанід є більш перспективним в клінічній оцінці. Пацієнти, що приймали деламанід протягом 2-6 місяців мали більш сприятливі наслідки (вилікувані або завершене лікування) (75 % проти 55 %) і більш низьку смертність (1 % проти 8 %), ніж ті, хто приймав деламанід менше 2-х місяців. Окрім того, серед хворих на РРТБ був встановлений низький рівень смертності (0 % проти 25 %) [385]. Препарат був схвалений для дорослих та дітей [301].

За результатами іншого клінічного випробування, застосували режим АМБТ, що включав піразинамід, моксифлоксацин та претоманід, припинення бактеріовиділення відбулося у 99,0 % хворих на туберкульоз через 2 тижні від початку їх прийому [171, 244].

У літературі на даний час немає науково обґрунтованих даних щодо ефективності та безпечності застосування одночасно бедаквідину та деламаніду – за причини побоювань щодо сумації ПР (у першу чергу – подовження інтервалу QT). Опубліковано лише поодинокі клінічні спостереження. У хворої на РРТБ, була визначена стійкість до всіх АМБП і високих доз моксифлоксацину. Призначили режим, котрий включав деламанід і бедаквілін (у рекомендованих дозах 200 мг і 400 мг, відповідно), клофазімін (200 мг), теризидон (1 г) і меропенем (1 г три рази на день) плюс амоксицилін/клавуланат (1 г / 200 мг три рази на день, внутрішньовенно). Таким чином, у разі вкрай важких клінічних умов, які можуть бути небезпечними для життя і коли застосування інших АМБП II-го ряду обмежене, є необхідність застосовувати ці два АМБП, за умови належного моніторингу ПР [289, 290, 332, 386, 482].

Поява нових ліків дає нові можливості для порятунку пацієнтів, які раніше були невиліковні, але поява нових ліків створює нові проблеми, пов'язані з їх раціональним використанням з метою запобігання селекції стійких штамів мікобактерій туберкульозу [425, 492].

1.7 Ефективність та переносимість різних груп антимікобактеріальних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз

Оскільки в Україні не застосовуються з різних причин ні рекомендовані ВООЗ скорочені стандартні режими АМБТ, ні нові АМБП у складі індивідуалізованих режимів стандартної тривалості, для лікування хворих потрібно розуміти ефективність та доцільність включення до режиму АМБТ інших АМБП груп від А до Д, та визначити їх оптимальний склад у режимі АМБТ.

Індивідуальні дані пацієнта показали більш високий показник «ефективного лікування» (проти «неефективного лікування», рецидиву або смерті разом) серед пацієнтів, у котрих застосовували піразинамід в режимах. Цей ефект був статистично значним і в абсолютному вираженні. У той же час загальновідомо, що проведення ТМЧ до піразинамиду дуже часто недоступне в умовах обмежених ресурсів [344, 353, 358, 369, 428, 491].

Незважаючи на погану реєстрацію ПР, дані проведеного мета-аналізу показали, що 2,8 % пацієнтів, які отримували піразинамід, мали серйозні ПР [231, 334, 430, 446].

Для хворих, у котрих майже вичерпані резерви АМБТ або має місце РРТБ, існують поодинокі рекомендації щодо застосування ізоніазиду в максимально терапевтичних концентраціях у складі режимів АМБТ. Навіть до стандартного скороченого режиму АМБТ за останніми рекомендаціями ВООЗ, включений ізоніазид у високих дозах. Причини цих рекомендацій пов'язані з тим, що за повну резистентність до ізоніазиду відповідає 4 види мутацій МБТ. Основні з них – KatG мутації. Якщо цей вид мутацій наявний, це говорить про майже 100% резистентність до ізоніазиду. Якщо зустрічаються інші види мутацій, то ймовірність резистентності невисока та не перевищує 40%. Оскільки існує ймовірність часткової резистентності МБТ до ізоніазиду (коли KatG мутації відсутні), застосування даного АМБП у високих дозах може дати позитивний ефект, не дивлячись на результат резистентності до нього за фенотиповими методами [237, 248, 305, 501].

За результатами інших досліджень доведено, що у хворих на РРТБ призначення ізоніазиду в підвищених дозах у режимі АМБТ підвищувало частоту припинення бактеріовиділення на 9,5 % (до 50,8 %) і регресію каверн – на 15,7 % (до 73,0 %). Середні строки знебацилення скорочувалися на 0,95 міс, а загоєння каверн – на 1,03 міс. Переносимість ізоніазиду в дозах 0,45–0,9 г/добу була хорошою або задовільною. Ізоніазид у добових дозах 0,45–0,9 г може бути застосований як резервний АМБП вибору для тривалої АМБТ хворих на РРТБ [24]. Додавання ізоніазиду у високих дозах до індивідуалізованих режимів АМБТ при лікуванні хворих на РРТБ не збільшує частоту побічних реакцій у тому числі гепатотоксичних і неврологічних [237].

Основними АМБП у режимі хіміотерапії для хворих на МРТБ є фторхінолони. Це група антибіотиків, що є похідними 4-хінолону і мають в своєму складі піперазиновий цикл та атоми фтору. Фторхінолони діють бактерицидно, порушуючи синтез ДНК в бактеріальних клітинах, блокуючи два життєво важливих ферменти бактерій – ДНК-гіразу та топоізомеразу. Препарати цієї групи діють на мікроорганізми не тільки в період росту. Фторхінолони мають не тільки антибактеріальну дію, а й постантибіотичний ефект та імуномодуючу дію. Серед усіх АМБП, не рахуючи нові, фторхінолони мають ліпшу бактерицидну активність. Бактерицидна активність моксифлоксацину вища, ніж левофлоксацину, у разі наявності активного туберкульозного процесу. На стадії латентної туберкульозної інфекції, левофлоксацин показав більшу активність, ніж моксифлоксацин. Таким чином, моксифлоксацин має перевагу над левофлоксацином у разі наявності у хворих активного туберкульозного процесу, а левофлоксацин може бути альтернативним препаратом для лікування латентної туберкульозної інфекції [170, 287].

Дані літератури підтверджують високу ефективність левофлоксацину, його безпечність та доступність. ПР на левофлоксацин спостерігались з частотою до 3,3 %, з боку крові – до 0,1 % [52, 74, 220].

У літературі проаналізовано ефективність і переносимість гатифлоксацину у добовій дозі 400 мг у випадках резистентності до офлоксацину або його

неефективності у хворих на МРТБ. Після 4 місяців ХТ припинення бактеріовиділення за мазком та культурою була досягнута у 55 % хворих, клінічного та рентгенологічного поліпшення – у 30% хворих, відповідно. Ефекту не було у 20% пацієнтів. Вражених ПР не було зареєстровано, що говорить про те, що гатифлоксацин в складі стандартного режиму АМБТ добре переноситься і ефективний для МРТБ [269].

ВООЗ рекомендує обов'язкове включення аміноглікозидів в режими лікування МРТБ, якщо немає важливих протипоказань [379, 453, 486]. Аміноглікозиди є однією з найстаріших груп антибіотиків, і діють бактерицидно, порушуючи синтез білка в бактеріальних клітинах, але діють тільки на МБТ, що активно розмножуються [157].

Залишається дискусійним питання щодо доцільності, комбінацій та доз АМБП із бактеріостатичною дією (тіоаміди, циклосерин, теризидон, ПАСК) у складі режимів ХТ для МРТБ. Ці АМБП мало ефективні та токсичні, тому преш ніж включити їх до складу режимів ХТ, потрібно зважити користь та шкоду від їх застосування.

Найбільш ефективними із них є тіоаміди. Механізм дії нині відомий не повністю. Загалом відомо, що протіонамід пригнічує синтез білків мікобактерій. Має бактеріостатичну дію на *M.tuberculosis*. Посилює фагоцитоз у місцях туберкульозного запалення, що приводить до його розсмоктування.

З огляду на відсутність надійного ТМЧ для препаратів в групі С, вибір АМБП визначається балансом бажаних до небажаних ефектів. За даними мета-аналізу серед 9153 пацієнтів з МРТБ з 32 досліджень, проведених в 23 країнах показано, що успіх лікування був пов'язаний з використанням фторхінолонів четвертого покоління, додавання етіонаміду або протіонаміду, а також використання, щонайменше, чотирьох ймовірно ефективних препаратів в ІФ АМБТ і щонайменше трьох ймовірно ефективних АМБП у фазі продовження [405]. Автори показали збільшення ймовірності ефективного лікування МРТБ, якщо в схеми лікування включали циклосерин (статистично значимо) і етіонамід/протіонамід (статистично значимо) [263, 463, 481].

Наступним за силою бактеріостатичної дії на МБТ є циклосерин або теризидон. Препарат проявляє бактеріостатичну дію внутрішньоклітинно на МБТ, які розмножуються. Він швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, рівномірно розподіляється у різноманітних рідинах людського організму, потрапляє у спинномозкову рідину. Циклосерин визначають у високій концентрації в легеневій тканині та лімфатичних вузлах. Концентрації у крові 25–30 мкг/мл можна досягнути у разі прийому 250 мг 2 рази на добу. Пік концентрації у крові виникає через 2–4 години та може зберігатися до 8 годин. Приблизно 65 % вжитої дози виводиться з сечею протягом 72 год (у калі не знаходять). Концентрація препарату в сечі досягає 380 мкг/мл, період напіввиведення циклосерину становить 12 годин. Досвід застосування циклосерину в останні роки поширений в усьому світі. Препарат зарекомендував себе як ефективний та добре переносимий у комплексному лікуванні МРТБ [57, 463]. Циклосерин виявив добру переносимість – ПР у вигляді депресії та порушення сну спостерігали в 1,4 % хворих [252].

Доцільність та ефективність використання ПАСКу у режимах хіміотерапії також була вивчена недостатньо. ПАСК є структурним аналогом пара-амінобензойної кислоти і за механізмом конкурентного антагонізму гальмує синтез фолієвої кислоти шляхом перешкоди перетворення амінобензойної кислоти в дигідрофолієву кислоту. При цьому порушується синтез компоненту бактеріальної стінки МБТ – мікобактина. Тому антимікробний бактеріостатичний ефект опосередковується тільки по відношенню до МБТ. Препарат гальмує розмноження позаклітинно розташованих МБТ, слабо діє на МБТ, розташовані внутрішньоклітинно. Чутливі штами МБТ ПАСК гальмує в концентрації 0,5–2,0 мкг/мл. Фармакокінетика АМБП значною мірою впливає на їх клінічну ефективність. ПАСК у вигляді лужної солі швидко адсорбується у шлунку, у вигляді кишково-розчинних гранул – в кишківнику. Пік концентрації у крові після прийому 4 г препарату досягає 40–75 мкг/мл, період напіввиведення складає 1 год. [177, 376, 423].

ПАСК відрізняється декількома перевагами від інших АМБП II-го ряду: унікальним механізмом дії, який забезпечує відсутність перехресної медикаментозної резистентності з іншими АМБП; до препарату дуже рідко та повільно розвивається медикаментозна резистентність [304, 513].

В основному, у доступних наукових дослідженнях ефективність лікування оцінювалась на момент завершення ІФ АМБТ. Застосування ізо-ПАСК має переваги над ПАСК на момент завершення ІФ АМБТ, за рахунок прискорення темпів припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних симптомів захворювання відповідно на 24,3% та 24,2%. Ізо-ПАСК і ПАСК мають однакову переносимість і викликають переважно диспепсичні побічні реакції у 22,5 % хворих, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату, у 2,5 % і 5 % хворих [232].

Потужні бактерицидні препарати широкого спектру дії, що мають антимікобактеріальну дію у тому числі, дають можливість поліпшити схеми лікування, особливо для хворих на РРТБ. Одним із таких АМБП є лінезолід. Раніше даний АМБП був віднесений до 5-ї групи (так звані резервні АМБП), не дивлячись на виражений бактерицидний ефект на МБТ. Тільки після отримання більшої кількості опублікованих даних про його високу ефективність, навіть враховуючи високу вартість та токсичність, за останніми рекомендаціями ВООЗ препарат був віднесений до АМБП II-го ряду (клас С АМБП) [509], що збільшує його значимість при лікуванні хворих на МРТБ та РРТБ [484, 509].

Лінезолід – синтетичний протимікробний засіб групи оксазолідінонів для системного застосування. Активний *in vitro* проти грампозитивних аеробних бактерій, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Мінімальні інгібуючі концентрації лінезоліду, які затримують ріст 90,0 % мікобактерій туберкульозу (МІК 90), коливаються в діапазоні від 1–2 мг/л [258, 367].

Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: зв'язується з бактерійними рибосомами і перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компоненту процесу трансляції).

Лінезолід активний по відношенню до патогенних мікроорганізмів, як чутливих, так і резистентних до вказаних препаратів. Резистентність до лінезоліду розвивається поступово шляхом багатостадійної мутації 23S рибосомальної РНК і виникає з частотою менше 1×10^{-9} – 1×10^{-11} [367].

Для лікування туберкульозу у схемах АМБТ тривалість застосування та дози лінезоліду не встановлені. Проте надвисока ціна препарату загальмувала його широке застосування у хворих на МРТБ. На підставі серії клінічних повідомлень вважають, що через високу токсичність лінезолід можна застосовувати для лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ у виняткових випадках [106, 138, 298, 511]. Проте такі висновки зроблено на невеликому клінічному матеріалі. Через брак достатньої доказової бази та токсичність широке застосування препарату в фтизіатричній практиці обмежено.

Остаточні результати проспективного клінічного дослідження застосування лінезоліду при МРТБ доводять його високу ефективність для лікування РРТБ, хоч результати обмежені невеликим числом пацієнтів. Оскільки рецидиви туберкульозу, в основному відбуваються протягом першого року, то відсутність рецидивів в групі застосування лінезоліду протягом першого року обнадіює. Проте, використання лінезоліду для лікування РРТБ було обмежене через ПР [381, 383, 474, 485].

У інших дослідженнях доведено, що в результаті застосування протягом 2-х місяців у складі комплексних режимів АМБТ лінезоліду 2 рази на день по 600 мг, бактеріовиділення культуральним методом припинилось у середньому протягом перших 60 діб у 14 хворих на РРТБ, що увійшли у дослідження. Виражені побічні ефекти та середнього ступеню вираженості виникли у 21,4 % та у 54,3 % хворих, відповідно [315, 317, 318, 380].

У іншому дослідженні, 18 хворим на МРТБ (14 із них мали РРТБ) застосовували Lzd у середньому протягом 6 місяців, із початковою дозою 1200 мг, потім із переходом на 900–600 мг щоденно. Усі хворі були раніше ліковані та мали резистентність до 5–7 АМБП. На момент завершення прийому Lzd, бактеріовиділення методом засіву припинилось в усіх хворих протягом 7 тижнів

лікування. На момент завершення ОКХТ, «успішне лікування» досягли у 9 із 18 хворих; продовжують лікування – 3 хворих; погані результати мали 6 хворих (1 хворий перервав лікування, у 2-х встановили невдачу лікування, у 3-х виникли рецидиви захворювання). Побічні ефекти були виявлені у 17 із 18 хворих у вигляді мієлосупресії, нейротоксичних та диспепсичних проявів. Лікування ПР включало симптоматичну терапію та корекцію дози препарату [382].

Як і з іншими АМБП II-го ряду, докази ефективності повинні бути збалансовані з даними щодо ПР. У дослідженні, проведеному у Південній Кореї, хворим на РРТБ, які раніше не мали ефекту від стандартного курсу АМБТ, застосовували лінезолід протягом 6-ти місяців у складі комплексних режимів АМБТ. У 87% із них, досягли конверсії культури мокротиння протягом 6 місяців після початку прийому лінезоліду. У 69% хворих бактеріовиділення не відновлювалось протягом року, і тільки у 10% – відновилося. Проте, у 82 % хворих виникли виражені ПР, в тому числі мієлосупресії і периферична поліневропатія або ретробульбарний неврит протягом перших 24-х тижнів лікування [299].

Аналогічні результати спостерігалися в ході клінічних випробувань в Китаї. Деякі ПР, що виникли у разі застосування схеми АМБТ з включенням лінезоліду, є дозозалежні. Оптимальна доза у хворих на туберкульоз не визначена. У той час як доза 600 мг два рази на день є стандартною для нетуберкульозних бактеріальних інфекцій, зниження дози до 300-600 мг один раз на день для хворих на туберкульоз може бути достатньою. Необхідно провести детальні дослідження і встановити, чи сприяє посиленню резистентності збереження лінезоліду і зниження дози в схемах для МРТБ більше 6-ти місяців (особливо для РРТБ, коли альтернативи мізерні) [318].

За результатами мета-аналізу, проведеному на основі 11 клінічних досліджень, у 121 хворого на МРТБ або РРТБ на момент завершення прийому лінезоліду у складі комплексних режимів АМБТ припинення бактеріовиділення методом мікроскопії досягли у 92,5 % хворих протягом 43,5 діб, методом засіву – у 93,5 % хворих протягом 61 доби, відповідно. На момент завершення ОКХТ

«успішного лікування» досягли у 81,8 % хворих. Також встановили, що ефективність лікування була однаковою, у разі застосування 600 мг порівняно з 1200 мг щоденно. Окрім цього, встановили високу частоту виникнення ПР при застосування лінезоліду – у 58,9 % хворих, причому виражені побічні ефекти виникли у більшості (68,4 %) хворих у вигляді анемії (38,1 %), периферичної нейропатії (47,1 %), диспепсичних розладів (16,7 %), неврити зорового нерву (13,2 %) та тромбоцитопенії (11,8 %) [317]. Відповідні результати отримані згідно даних іншого мета-аналізу, проведеного за результатами лікування 148 пацієнтів на РРТБ: на момент завершення ОК АМБТ «успішного лікування» досягли у 68,0 % хворих. Ефективність лікування не залежала від дози препарату (1200, 900 або 600 мг) та тривалості його прийому (менше або дорівнює 7 місяців або більше 7 місяців). Побічні ефекти виникли у 61,8 % хворих [298].

Т. Weiss та співавтори [389] обговорили важливість низької дози лінезоліду (тобто ≤ 600 мг один раз на день) у хворих з МРТБ; зокрема, вони описали МІК лінезоліду *in vitro* для мультирезистентних ($n = 18$) і не мультирезистентних ($n = 130$) штамів МБТ, які оцінювались ретроспективно в німецькому інформаційно-довідковому центрі. МІК для групи МРТБ варіювалися від 0,12 мкг/мл-1 до 0,5 мкг/мл. За аналогією з даними результатами, Schön і співавт [510] запропонували зниження поточної рекомендованої дози лінезоліду до 300 мг один раз на день, щоб зменшити ймовірність появи побічних реакцій пов'язаних з лінезолідом, а також зменшення їх тяжкості.

Нещодавно з'явилася технологія, відома як активний фармаконагляд (aDSM), яка може давати рекомендації для адаптування дози у осіб з швидким метаболізмом лінезоліду або в будь-яких інших клінічних умовах, коли добова доза 300 мг недостатня. Майбутня клінічна межа дози буде спиратися на індивідуалізований метаболізм-орієнтований підхід до дозування [388]. Кілька інших доступних АМБТ широкого спектру дії з антимікобактеріальною властивістю, є менш ефективними, більш токсичними і дорогими. Проте,

справжня їх ефективність, безпека і переносимість у складі режимів АМБТ для МРТБ погано вивчені належним чином, так як не пройшли етап рандомізованих контрольованих багатоцентрових клінічних випробувань [316]. Основними з них можна визначити клофазимін, карбапенеми та макроліди.

Клофазимін – препарат, що відноситься до групи рімінофензинів, розроблений в 1950-і роки для лікування прокази. Клофазимін – це протилепрозний препарат (*M. Leprae*), що діє також на *M. avium-intracellulare*, має бактеріостатичну активність у відношенні *M.tuberculosis*, але має стерилізуючу дію на МБТ, що збільшує його цінність при лікуванні хворих на МРТБ. Має протизапальні властивості, які використовують для лікування інфекційних захворювань, для яких характерно утворення гранульом. Його МІК у відношенні МБТ > 2 мкг/мл [268]. Ефективність клофазиміну проти МБТ обумовлена його фармакокінетичними властивостями з повільним метаболізмом (період напіввиведення – 65-70 днів, його здатністю створювати високі концентрації в макрофагах) [352]. Останні дослідження *in vitro* та *in vivo* на мишах довели хорошу ефективність і низьку токсичність проти резистентних штамів МБТ [276, 377]. Спираючись на високу активність клофазиміну *in vitro*, його широко включають в схеми лікування туберкульозу у пацієнтів з РРТБ [429].

N. Padayatch, M. Gopaletal описують ефективне лікування у хворих з РРТБ у разі застосування схем з клофазиміном у 66 % (2013 р), а у хворих з РРТБ/ВІЛ - у 12,9 %, відповідно (2014 р.) [278, 377]. Thomas J Hwangetal наводять дані результатів мета-аналізу, згідно яких ефективне лікування схем із клофазиміном отримано у 65% хворих на МРТБ та 66 % - на РРТБ [462]. Є докази того, що клофазимін покращує віддалені результати у хворих на МРТБ, так як має здатність накопичуватись у лімфатичній тканині та має стерилізуючу дію, і автори Бангладешського режиму назвали цей препарат в якості важливої складової [480].

Опубліковані клінічні докази на підтримку використання меропенему-клавуланової кислоти [401, 470], імепенему або макролідів [321]. Роль цих

препаратів зазвичай обмежується ситуаціями, коли у хворого має місце РРТБ та неможливість сформувати адекватний режим хіміотерапії (не вистачає достатньої кількості ефективних АМБП, їх токсичність) [151, 374, 470]. Існують дослідження, у котрих рекомендовано карбапенеми призначати разом з амоксицилін-клавуланатом (синергічна активність та здатність пригнічувати бета-лактамазу МБТ) [245, 249, 272, 285, 312, 313, 314, 315, 320].

Карбапенеми вводяться внутрішньовенно у вигляді інфузій, декілька (частіше 2 рази) на добу – протягом тривалого періоду часу. Для покращення якості життя таких хворих, а також для можливості тривалого використання таких маніпуляцій встановлюються імплантовані системи – порт-катетери [392]. Вони є зручним у використанні. Хворий може сам регулювати час та тривалість інфузій. У разі поганого самопочуття, інфузію можна припинити улюбий момент, та потім поновити. Це неможливо зробити без втрат, якщо порт-катетер не встановлений. Перевагою таких імплантованих порт-систем є також їх тривале знаходження та функціонування – до декількох років. Має значення не час, скільки установлений сам порт-катетер, а кількість проколів мембрани порт-катетера. У середньому, порт-катетер може стояти більше року у хворого на МРТБ, у разі, якщо передбачається 2 інфузії на добу щоденно. У той же час, такі системи показані не тільки для введення карбапенемів. Існує перелік АМБП, котрі мають форму для внутрішньовенного введення (етамбутол, ПАСК, левофлоксацин, лінезолід). Але у літературі немає якісних наукових досліджень, котрі вивчали б ефективність, безпечність та економічну доцільність застосування таких форм АМБП. Так само, відсутні показання до використання інфузійних форм АМБП.

Кларитроміцин – антибіотик широкого спектру дії, що відноситься до макролідів. Пригнічує синтез білка в мікробній клітині, взаємодіє з 50S субодиницею рибосомальної мембрани бактерій. Має дуже слабку бактеріостатичну дію на МБТ та може бути застосований у хворих на РРТБ, коли резерви хіміотерапії майже вичерпані, та є потреба підсилити лікування [271, 309, 403]. За останніми рекомендаціями ВООЗ, додавання кларитроміцину

до режимів хіміотерапії не підвищує ефективність лікування хворих на РРТБ, але достовірно збільшує частоту гепатоксичних та шлунково-кишкових побічних реакцій [69].

Досліджень, котрі б вивчали ефективність різних комбінацій АМБП у складі режимів хіміотерапії, а не окремих АМБП, у доступній літературі замало. Тільки в поодиноких дослідженнях вивчалась доцільність застосування комбінацій різних АМБП. Вивчено закономірності взаємодії лінезоліду і семи АМБП II-го ряду та їх дія на чотири ізоляти МБТ. Поєднання лінезоліду і капреоміцину показала частковий синергізм для трьох з чотирьох ізолятів; лінезоліду і пара-аміносаліцилової кислоти - для двох з чотирьох ізолятів; лінезоліду і левофлоксацину, та лінезоліду і амікацину - для одного з чотирьох ізолятів, відповідно. Всі інші комбінації показали індиферентний або адитивний ефект в пробірці. Значне зниження колонієутворюючих одиниць були знайдені в комбінаціях: лінезолід і капреоміцин, та лінезолід і клофазімін [373].

Так, лінезолід та високі дози ізоніазиду (щоденно або 3 рази на тиждень) можуть бути включені у режим хіміотерапії після оцінки їх переносимості та безпечності [339]. Окрім того існує дослідження, у котрому рекомендується протягом ПФ АМБТ застосовувати лінезолід у інтермітуючому режимі [325]. Комбінація лінезоліду та інших АМБП в заснованих на фактичних даних схемах – є кошовною, але в даний час ні бедаквілін, ні деламанід не можуть вважатися дешевими [319]. Необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти відповідні умови, в яких схеми з лінезолідом будуть працювати краще та які комбінації АМБП у режимах більш доцільні (підгрупи пацієнтів, географічні параметри, моделі стійкості МБТ, супутніх препаратів в схемі і т.д.) [474]. У іншому дослідженні доведено, що включення в режими АМБТ фторхінолонів III-IV поколінь підвищувало частоту знебацилення і регресії каверн на 20 %, циклосерина або терізідона - на 17-21 %, капреоміцину - на 14,5 %, пневмоперитонеума - на 18-22,5 %. Менш значущі позитивні результати давало застосування ПАСКу, кларитроміцину та інтермітуючий прийом піразінамиду і етамбутолу в підвищених дозах. Режими АМБТ, що включали 6-7 препаратів на

добу були на 10-11% ефективніше, ніж режими хіміотерапії, що включали 5 АМБП [20, 21, 23, 199, 200].

За результатами дослідження Бялика Й.Б., на ефективність лікування впливає також метод введення АМБП протягом доби: хворі основної групи (225 пацієнтів) отримували АМБП рівномірно протягом дня, контрольної (230 пацієнтів) – одночасно. Внаслідок інтенсивної хіміотерапії в основній групі бактеріовиділення припинилось у 73,3 % хворих за $(3,43 \pm 0,21)$ міс, каверни загоїлись у 29,8 % за $(5,67 \pm 0,38)$ міс. У контрольній групі ефективність хіміотерапії була незначно нижчою: абацилювання припинилося у 70,0 % хворих за $(3,62 \pm 0,24)$ міс, загоїлися каверни – у 27,8 % за $(5,77 \pm 0,41)$ міс. ПР від АМБП, що вводили рівномірно протягом дня, виникли у 40,9 % хворих, із них виражені, що призвели до відміни одного або більше АМБП, - у 18,2 %. У пацієнтів, що отримували АМБП одночасно, ПР спостерігалися значно частіше – у 50,9 %, у тому числі виражені – у 26,1 % [25].

Виходячи з огляду літератури видно, що ефективність лікування хворих на МРТБ низька. У світі проведено достатню кількість операційних когортних досліджень, котрі визначають ефективність лікування хворих на МРТБ у різних групах хворих, або досліджень, що вивчають причини низьких результатів лікування.

Але загалом у світі не вистачає якісних проспективних досліджень (обсерваційних чи випадок-контроль), котрі б порівнювали ефективність різних режимів АМБТ та доводили доцільність застосування того чи іншого АМБП у складі таких режимів. Окрім того, більшість наявних у літературі досліджень не надають результат на кінець ОК АМБТ. Тому проведення комплексного дослідження, котре дозволить узагальнити результати лікування у хворих на МРТБ та несприятливі фактори у них щодо – розвинення РРТБ та отримання неефективного лікування, а також обґрунтувати удосконалення АМБТ із урахуванням цих несприятливих факторів є вкрай актуальним для України. Це дозволить на майбутнє зрозуміти, за яких умов у яких комбінаціях потрібно використовувати нові АМБП.

Окрім того, у доступній літературі в основному представлені результати ретроспективних операційних досліджень, щодо ефективності лікування у когортах хворих за різні роки та у різних країнах. Ефективність лікування у разі використання різних за інтенсивністю режимів АМБТ, особливо – у разі ступінчастого використання АМБП, вивчена дуже фрагментарно. В основному удосконалення АМБТ рекомендується експертами ВООЗ, котрі також ґрунтуються на результатах не клінічних випробувань, а поодиноких операційних досліджень.

Так, для МРТБ рекомендовано на даний час єдиний скорочений режим на основі клофазиміну (передбачений у першу чергу для країн, у котрих не було багаторічного досвіду використання АМБП 1-го та 2-го ряду), котрий не зовсім підходить для країн пострадянського простору. Для РРТБ рекомендовано індивідуалізовані режими із використанням нових АМБП, але ці АМБП (бедаквілін, деламанід) поки широко не доступні у багатьох країнах, а в Україні взагалі відсутні в регіональних протитуберкульозних закладах.

Також, у доступній літературі не було знайдено якісних досліджень за останні роки, щодо клінічної ефективності у разі включення до режиму АМБТ того чи іншого АМБП, з метою обґрунтування необхідності його використання у сучасних режимах АМБТ. Опубліковано лише механізм дії кожного із АМБП, та лише поодинокі дослідження щодо клінічної ефективності кожного із АМБП.

У знайденій літературі велику кількість досліджень присвячено визначенню факторів ризику неефективності лікування або причин формування РРТБ у хворих на МРТБ. Але більшість таких досліджень – фрагментарні та не вивчають вплив усіх можливих факторів ризику у одному дослідженні. Також взагалі не знайдено досліджень, котрі вивчають вплив на ефективність лікування різних факторів у хворих із різним профілем резистентності (наприклад, окремо у хворих на МРТБ, пре-РРТБ або РРТБ).

Також у знайденій літературі мало досліджень, котрі вивчають прогноз щодовилікування у хворих на МРТБ, особливо – «клінічного портрету» хворого, котрий має високий ризик невдалого лікування. Комплексного

дослідження, котрий чітко визначив би, що потрібні враховувати клініцисти, перш ніж починати лікування у хворих на МРТБ, немає.

Сучасні наукові дослідження щодо вивчення АМБТ в основному проводяться у вигляді рутинних ретроспективних досліджень, направлених на вивчення ефективності лікування в основному між хворими на МРТБ або РРТБ та між різними країнами. Багато опубліковано досліджень щодо вивчення факторів ризику неефективного лікування. Але відсутні сучасні дослідження, котрі дуже важливі – як підґрунтя для застосування у майбутньому АМБТ із новими АМБП – щодо комплексного підходу до визначення прогнозу щодо вилікування, і лише потім – диференційованого призначення різних удосконалених режимів АМБТ, що і було заплановано у дисертаційній роботі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика дослідження та групи хворих

Дослідження проводились у клініці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» – НІФП НАМНУ, акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 011939, виданий Головною акредитаційною комісією МОЗ України 21 липня 2017 року, реєстраційний номер 10001, термін дії – з 06 липня 2017 року по 06 липня 2020 року та Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» - акредитаційний сертифікат, перша категорія, серія ГУОЗ ОДА, № 006101, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 19 листопада 2014 р., реєстраційний номер 101. Термін дії сертифікату- з 14.10.2014 р. по 13.10.2017 р.

Загальна кількість хворих, включених у дисертаційну роботу - 1038 пацієнтів на МРТБ та РР ТБ. Хворим на МРТБ та РР ТБ, що увійшли у дослідження, розпочинали ІФ АМБТ з 2006 по 2015 роки на базі 2 терапевтичного відділення ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України” (702 (67,6 %) хворих) та на базі стаціонару МРТБ КЗ “Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» (336 (32,4 %) хворих), після припинення бактеріовиділення та/або клініко-рентгенологічної стабілізації туберкульозу виписували для продовження лікування в ПТД за місцем проживання до завершення ОКХТ. Дані про хворих отримували з: медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані анамнезу захворювання, повного клініко-лабораторного та інструментального обстеження, дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, дані щодо лікування та переносимості АМБТ; карт ТБ-01-МРТБ; Електронного Реєстру хворих на

туберкульоз. Від загальної кількості хворих, результат на кінець ОК АМБТ отримано у 938 (90,4 %) хворих.

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 (у 855 хворих), 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%) з 1038 пацієнтів, у котрих був відомий результат на момент завершення ОК АМБТ щодо вивчення прогнозу 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.

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 + (Z Km Et Tzd) (32 хворих), II група – Lfx + (Z Km Et Tzd) (124 хворих). Хворими на пре-РРТБ та РРТБ (із офлоксацинрезистентністю): III група – Mfx+(Z Cm Et Pas Tzd Cfz) (60 хворих), IV група – Lfx + (Z Cm Et Pas Tzd Cfz) (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 – (Z Lfx Km Pas Cs) + Pt (76 хворих), 2-га група – (Z Lfx Km Pas Cs) (67 хворих); 3-тя група – (Z Lfx Km Pas Pt) + Cs (64 хворих), 4-та група – (Z Lfx Km Pas Pt) (86 хворих); 5-та група – (Z Lfx Km Pt Cs) + Pas (67 хворих), 6-та група – (Z Lfx Km Pt Cs) (40 хворих). Хворим на РРТБ: 7-ма група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + Clar (42 хворих), 8-ма група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (32 хворих); 9-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + Cfz (31 хворих), 10-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (77 хворих); 11-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + H (39 хворих), 12-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (76 хворих); 13-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + Lzd (51 хворих), 14-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (40 хворих).

Хворі проспективного дослідження випадок-контроль отримували однаковий склад (перелік) 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 внутрішньовенно крапельно, 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(ступінчасто) + (Z E Km Pas) (30 хворих), Іс група – Lfx(всередину) + (Z E Km Pas) (30 хворих); ІІс група – E(ступінчасто) + (Z Lfx Km Pt Pas) (36 хворих), ІVс група – E(всередину) + (Z Lfx Km Pt Pas) (36 хворих); Vс група – Pas(ступінчасто) + (Z Lfx Km Pt) (30 хворих), VIс група – Pas(всередину) + (Z Lfx Km Pt) (30 хворих).

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

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для МРТБ: ІХс група - (LfxEPas-

ступінчасто) + (Z Km) (30 хворих); Хс група - (LfxEPas-всередину)+(Z Km) (30 хворих).

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для РРТБ на основі Lzd: ХІс група – (Z Mfx Cm Cs Pt Pas) (4 із них ефективні), додатково Lzd (600 мг 2 рази на добу внутрішньовенно, потім 600 мг 1 раз на добу per os), (35 хворих); ХІІс 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.

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).

Усім хворим визначали ступінь прихильності до лікування. Погана прихильність вважалась така, якщо за вини хворого було пропущена 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.

2.2 Клінічна характеристика хворих між групами порівняння.

Співставність хворих, що включені у основні та порівняльні групи, оцінювалась за наявністю наступних ознак на початок лікування: вік, стать, кількість (одна або множинні) та розміри каверн у легенях (до 4 см або 4 та більше см), поширеність інфільтративно-вогнищевих змін у легенях (обмежені - у одній долі, поширені односторонні - більш ніж у одній долі, двосторонні), вираженість клінічних проявів хвороби (тільки бронхо-легеневий, бронхо-легеневий та/або інтоксикаційний), масивність бактеріовиділення (визначення МБТ за - мазком та посівом або тільки методом посіву), анамнез попереднього застосування АМБП хворими (не було застосовано або застосовували АМБП I ряду або АМБП I-II ряду).

У дослідженні щодо оптимального вибору фторхінолонів для хворих на МРТБ клінічна характеристика 182 хворих, котрі були поділені на групи порівняння, була наступною.

Між хворими I групи моксифлоксацину та II групи левофлоксацину згідно визначення “випадок туберкульозу” встановили: “новий випадок туберкульозу” – у 5 (15,6 %) та у 22 (17,7 %) хворих, “повторне лікування терміном до 2-х років” – у 25 (78,1 %) та у 94 (75,8 %) хворих, “повторне лікування терміном 2 та більше років” – у 2 (6,2 %) та у 8 (6,4 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$. Чоловіків серед них було — 18 (56,2 %) та 74 (59,7 %) хворих, жінок — 14 (43,8 %) та 50 (40,3 %) хворих, вік до 40 років визначали у 20 (62,5 %) та у 81 (65,3 %) хворих, $p > 0,05$. У 18 (56,2 %) хворих I групи та у 69

(55,6 %) – II групи, встановлений деструктивний туберкульозний процес із наявністю численних (2 та більше) каверн різних розмірів, та у 4 (12,5 %) проти 19 (15,3 %) хворих відповідно, була наявною одна каверна великих розмірів ($p > 0,05$). Між хворими I та II груп, інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені як обмежені, або поширені однобічні, або поширені двобічні – у 10 (31,2 %) проти 34 (27,4 %) хворих, у 4 (12,5 %) проти 23 (18,5 %) хворих, у 18 (56,3 %) проти 67 (54,0 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$. Усього деструкції в легенях визначали у 28 (84,8 %) I групи та у 101 (81,5 %) хворих II групи, $p > 0,05$. Виражені клінічні прояви туберкульозу (інтоксикаційний, бронхо-легеневий синдроми) визначали у більшості хворих груп порівняння: у 24 (75,0 %) та у 99 (79,8 %) пацієнтів, відповідно, $p > 0,05$. Масивне бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару (МБТ визначали як методом засіву на живильні середовища, так і методом мікроскопії мазка) визначали у більшості хворих груп порівняння: 25 (78,1 %) хворих 1-ї групи та 101 (81,5 %) – 2-ї ($p > 0,05$). Серед хворих, що увійшли у дослідження (I та II групи), згідно історії попереднього лікування, не отримували АМБП або лише АМБП I ряду 11 (34,4 %) та 49 (39,5 %) хворих, I та II ряду – 21 (65,6 %) та 75 (60,5 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$). Серед них для лікування туберкульозу фторхінолони застосовували у 7 (21,8 %) проти 25 (20,1 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Отже, I та II групи порівняння були співставні за статтю, віком, поширеністю туберкульозних змін у легенях та вираженістю клінічних проявів туберкульозу, масивністю бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару, а також за даними історії попереднього лікування (призначення фторхінолонів).

Між хворими III групи моксифлоксацину та IV групи левофлоксацину згідно визначення “випадок туберкульозу” встановили: “новий випадок туберкульозу” – у 2 (14,3 %) та у 2 (16,7 %) хворих, “повторне лікування терміном до 2-х років” – у 7 (50,0 %) та у 8 (66,6 %) хворих, “повторне лікування терміном 2 та більше років” – у 5 (35,7 %) та у 2 (16,7 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$. Чоловіків серед них було — 9 (64,3 %) та 8 (66,7 %) хворих, жінок — 5 (35,7 %) та 4 (33,3 %) хворих, вік до 40 років визначали у 12 (85,7 %)

та у 11 (91,7 %) хворих, $p > 0,05$. У 12 (85,7 %) хворих III групи та у 10 (83,3 %) – IV встановлений деструктивний туберкульозний процес із наявністю численних (2 та більше) каверн різних розмірів, та у 1 (7,7 %) проти 1 (8,3 %) хворих відповідно, була наявною одна каверна великих розмірів ($p > 0,05$). Усього деструкції в легенях визначали у 13 (92,8 %) III групи та у 11 (91,7 %) хворих IV групи, $p > 0,05$. Між хворими III та IV груп, інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені як обмежені, або поширені одnobічні, або поширені двобічні – у 5 (35,7 %) проти 4 (33,3 %) хворих, у 2 (14,3 %) проти 1 (8,3 %) хворих, у 7 (50,0 %) проти 7 (58,4 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$. Виражені клінічні прояви туберкульозу (інтоксикаційний, бронхо-легеневий синдроми) визначали у більшості хворих III та IV груп порівняння: у 11 (78,5 %) та у 10 (83,3 %) пацієнтів, відповідно ($p > 0,05$). Масивне бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару (МБТ визначали як методом засіву на живильні середовища, так і методом мікроскопії мазка) визначали у більшості хворих груп порівняння: 12 (85,7 %) хворих III групи та 10 (83,3 %) – IV ($p > 0,05$). Серед хворих, що увійшли у дослідження (III та IV групи), згідно історії попереднього лікування, не отримували АМБП або лише АМБП I ряду 2 (14,3 %) та 2 (16,7 %) хворих, I та II ряду – 12 (85,7 %) та 10 (83,3 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$). Серед них для лікування туберкульозу фторхінолони застосовували лише у 2 (18,8 %) пацієнта IV групи ($p > 0,05$). Отже, III та IV групи порівняння також були співставні за статтю, віком, поширеністю туберкульозних змін у легенях та вираженістю клінічних проявів туберкульозу, масивністю бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару, а також за даними історії попереднього лікування, зокрема за частотою призначення у минулому фторхінолонів.

У дослідженні щодо оптимального вибору фторхінолонів для хворих на РРТБ клінічна характеристика 74 хворих, котрі були поділені на групи порівняння, була наступною. Між хворими V групи моксифлоксацину та 6-ї групи левофлоксацину згідно визначення “випадок туберкульозу” встановили: “новий випадок туберкульозу” – у 4 (8,7 %) та у 2 (7,1 %) хворих, “повторне лікування терміном до 2-х років” – у 24 (52,2 %) та у 17 (60,7 %) хворих, “

повторне лікування терміном 2 та більше років ” – у 18 (39,1 %) та у 9 (32,2 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$. Чоловіків серед них було — 30 (65,2 %) та 15 (53,5 %) хворих, жінок — 16 (34,8 %) та 13 (46,5 %) хворих, вік до 40 років визначали у 28 (84,8 %) та у 22 (78,5 %) хворих, $p > 0,05$. У 34 (73,9 %) хворих V групи та у 19 (67,8 %) – VI встановлений деструктивний туберкульозний процес із наявністю численних (2 та більше) каверн різних розмірів, та у 9 (19,6 %) проти 5 (17,8 %) хворих відповідно, була наявною одна каверна великих розмірів ($p > 0,05$). Усього деструкції в легенях визначали у 43 (93,5 %) V групи та у 24 (85,7 %) хворих VI групи, $p > 0,05$. Між хворими V та VI груп, інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені як обмежені, або поширені одnobічні, або поширені двобічні – у 4 (8,7 %) проти 2 (7,1 %) хворих, у 18 (39,1 %) проти 9 (32,1 %) хворих, у 24 (52,2 %) проти 17 (60,8 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$. Виражені клінічні прояви туберкульозу (інтоксикаційний, бронхо-легеневий синдроми) визначали у більшості хворих V та VI груп порівняння: у 39 (84,8 %) та у 25 (89,3 %) пацієнтів, відповідно ($p > 0,05$).

Масивне бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару (МБТ визначали як методом засіву на живильні середовища, так і методом мікроскопії мазка) встановили у більшості хворих груп порівняння: у 38 (82,6 %) хворих V групи та у 26 (92,8 %) – VI ($p > 0,05$). Серед хворих, що увійшли у дослідження (V та VI групи), згідно історії попереднього лікування, не отримували АМБП або лише АМБП I ряду 12 (26,1 %) та 9 (32,1 %) хворих, I та II ряду – 36 (78,2 %) та 19 (67,9 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Серед них для лікування туберкульозу фторхінолони застосовували у 7 (15,2 %) пацієнтів V групи, у той же час серед хворих VI групи застосовували фторхінолони у 6 (21,4 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Отже, V та VI групи порівняння також були співставні за статтю, віком, поширеністю туберкульозних змін у легенях та вираженістю клінічних проявів туберкульозу, масивністю бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару, а також за даними історії попереднього лікування, зокрема за частотою призначення у минулому фторхінолонів.

Співставність між групами порівняння щодо визначення клінічної ефективності та переносимості АМБП I-II ряду та резервних проведена наступним чином. Порівняння проводили між хворими на МРТБ або РРТБ із різними індивідуалізованими режимами хіміотерапії, тобто між хворими 1-ої або 2-ої, 3-ї або 4-ї, 5-ї або 6-ї, 7-ї або 8-ї, 9-ї або 10-ї, 11-ї або 12-ї, 13 або 14-ї груп порівняння, відповідно.

Далі в табл. 2.1 наведено розподіл за віком та статтю.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком та статтю

Групи порівняння	Кількість хворих за віком та статтю								
	усього	вік, роки				стать			
		чоловіки		жінки		20 – 40		41 та більше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	76	46	60,5	30	39,4	49	64,5	27	35,5
2	67	48	71,6	19	28,4	47	70,1	20	29,9
3	64	40	62,5	24	37,5	42	65,6	22	34,4
4	86	54	62,8	32	37,2	57	66,3	29	33,7
5	67	42	62,7	25	37,3	43	64,2	24	35,8
6	40	20	50	20	50	28	70	12	30
7	42	34	81	8	19	27	64,3	15	35,7
8	32	23	71,9	9	28,1	20	61,5	12	37,5
9	31	21	67,7	10	32,3	23	74,2	8	25,8
10	77	61	79,2	16	20,8	5	27,8	28	36,4
11	39	31	79,4	8	20,5	29	74,4	10	25,6
12	76	66	86,8	10	13,2	66	86,8	9	11,8
13	51	43	84,3	8	15,7	44	86,3	7	13,7
14	40	36	90,0	4	10,0	43	84,3	8	15,7

Як свідчать дані табл. 2.1 в обох групах пацієнтів переважали особи молодого віку від 20 до 40 років чоловічої статі – до 80,0 %. Причому, у хворих на РРТБ визначається тенденція до меншої кількості жінок, порівняно з чоловіками. Так, між хворими 7-14 груп, жінок було від 10 до 32,3 %, порівняно із чоловіками, тоді як серед випадків МРТБ жінок було від 28,4 до 50 % хворих, відповідно. Також встановлено несприятливу тенденцію стосовно більшої частки молодих хворих серед РРТБ, порівняно з МРТБ. Міжгрупових відмінностей за віком та статтю не було. В табл. 2.2 наведено розподіл хворих в досліджуємих групах залежно від ступеня вираженості клінічних проявів.

Таблиця 2.2

Структура контингенту хворих на МР ТБ, за визначенням ступеня вираженості клінічних проявів хвороби на початку АМБТ

Групи порівняння	Кількість хворих за різними клінічними проявами туберкульозу усього	клінічні прояви туберкульозу							
		відсутні		наявний бронхо-легеневий синдром		наявний інтоксикаційний синдром		наявні обидва синдроми	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	76	14	18,4	13	17,1	14	18,4	35	46,1
2	67	11	16,4	12	17,9	10	14,9	34	50,7
3	64	13	20,3	8	12,5	7	10,9	36	56,3
4	86	10	11,6	7	8,1	20	23,3	49	57,0
5	67	13	19,4	9	13,4	10	14,9	35	52,3
6	40	8	20,0	3	7,5	13	32,5	16	40
7	42	4	9,5	3	7,1	5	11,9	30	71,4
8	32	4	12,5	1	3,1	4	12,5	23	71,9
9	31	4	12,9	3	9,6	4	12,9	20	64,5
10	77	7	9,1	5	6,5	7	9,1	58	75,3

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	39	6	15,4	4	10,3	8	20,5	21	53,8
12	76	10	13,2	12	15,8	9	11,8	45	59,2
13	51	8	15,7	7	13,7	9	17,6	27	52,9
14	40	6	15,0	4	10,0	6	15,0	25	62,5

Як свідчать дані табл. 2.2. в усіх групах порівняння були переважно пацієнти з наявними клінічними проявами, а загалом хворих із відсутністю клінічних проявів хвороби на початку АМБТ між усіма групами порівняння була однакова кількість (близько 20,0 %, $p > 0,05$). Причому, більшу половину хворих становили пацієнти з вираженими клінічними проявами.

В табл. 2.3 наведено розподіл хворих за поширеністю туберкульозного процесу.

В усіх групах хворих переважали пацієнти з двобічним туберкульозним процесом – від 35,4 % до 66,7 %, але міжгрупових вірогідних відмінностей виявлено не було. Окрім того, у хворих як на МР ТБ, так і на РР ТБ, майже у чверті пацієнтів визначалися поширені туберкульозні зміни у легенях, але однобічної локалізації. І тільки у третини хворих при вступі були діагностовані обмежені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (від 10,4 % до 32,8 % хворих), міжгрупових відмінностей не було. Таким чином, серед загальної кількості хворих переважали пацієнти із поширеними однобічними або двобічними інфільтративно-вогнищевими змінами у легенях. Такі дані говорять про складний контингент хворих на МРТБ, та обмеженість такого етапу лікування, як хірургічний, а також про несвоєчасність виявлення хворих, що мають МРТБ та РРТБ. Обмежені однобічні процеси, котрі як правило не мають епідеміологічної небезпеки (є негативними замаском), діагностуються тільки у п'ятій частині хворих, що говорить про необхідність розпочинати лікування у стаціонарі для більшості хворих на МРТБ та РРТБ.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на МРТБ за поширеністю туберкульозу

Групи порівняння	Кількість хворих за поширеністю туберкульозу						
	усього	поширеність туберкульозу					
		обмежений		поширений однобічний		у т.ч. із двобічною локалізацією	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	76	23	30,2	26	34,2	27	35,4
2	67	22	32,8	21	31,4	24	35,8
3	64	16	25,0	7	10,9	41	60,1
4	86	27	31,4	13	15,1	46	53,5
5	67	15	22,4	7	10,4	45	67,2
6	40	11	27,5	4	10,0	25	62,5
7	42	8	19	13	31	21	50
8	32	5	15,6	9	28,1	18	56,3
9	31	5	16,1	9	29,0	17	54,8
10	77	8	10,4	23	29,9	46	59,7
11	39	10	25,6	9	23,1	20	51,3
12	76	17	22,3	18	23,7	41	53,9
13	51	10	19,6	7	13,7	34	66,7
14	40	8	20,0	6	15,0	26	65,0

В табл. 2.4. наведено дані про розподіл пацієнтів за кількістю та розміром каверн.

Наявність та розмір деструктивних змін у легенях також свідчать про своєчасність виявлення туберкульозу, особливо якщо мова йде про нові випадки МРТБ або РРТБ, а також про те, наскільки у хворих на початок лікування існує прихильність до стану свого здоров'я та загалом прихильності до лікування.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на МРТБ за кількістю та розмірами каверн

Групи порівняння	Кількість хворих за кількістю та розмірами каверн								
	усього	кількість та розміри каверн							
		одна – до 4 см		одна – понад 4 см		2 та більше – до 4 см		2 та більше – понад 4 см	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	76	17	22,4	11	14,5	23	30,3	18	23,7
2	67	19	28,4	9	13,4	13	19,4	14	20,9
3	64	20	31,3	5	7,8	16	25,0	8	12,5
4	86	26	30,2	10	11,6	20	23,3	17	19,7
5	67	22	32,8	8	11,9	16	24,0	12	17,9
6	40	13	32,5	3	7,5	8	20,0	8	20,0
7	42	7	16,7	7	16,7	14	33,3	14	33,3
8	32	10	31,5	2	6,3	10	31,5	8	25
9	31	5	16,1	4	12,9	11	35,5	9	29,0
10	77	14	18,2	10	13	26	33,8	25	32,5
11	39	9	23,1	6	15,4	10	25,6	12	30,8
12	76	12	15,8	17	22,4	18	23,7	24	31,6
13	51	7	13,7	5	9,8	15	29,4	19	37,3
14	40	8	20,0	9	22,5	7	17,5	14	35,0

Дані табл. 2.4 свідчать про те, що в групах порівняння переважали пацієнти з 2 та більшою кількістю каверн – до 4 см в діаметрі або понад 4 см у діаметрі, відповідно. Тільки невелика кількість хворих (від 13,7 % до 31,5 %), не залежно від випадку захворювання (МРТБ або РР ТБ), мали одну каверну невеликого розміру.

Така сама залежність зберігається і серед хворих, у котрих діагностовано 1 каверну великого розміру: вона була діагностовано від 6,3 % до 22,4 % хворих,

відповідно.

Інформація про кількість та розміри каверн є важливою, так як саме у кавернах розмножуються резистентні мутанти. Також велике значення має вираження фіброзних змін у стінці каверн, так як це один із факторів, котрий перешкоджає проникненню АМБП у зону ураження.

У той же час, якщо порівнювати хворих на МРТБ та РРТБ, серед РРТБ частка пацієнтів із 2 та більшою кількістю порожнин розпаду була більшою та коливалась від 25 до 35 % випадків, тоді як у МРТБ – від 12 до 24 % хворих.

Кількість хворих, що мали в легенях одну каверну великих розмірів, була однаковою та коливалась в межах від 6,3 до 22,5 %. Ця категорія хворих є основною для визначення показань до оперативного лікування, тому може мати значення при плануванні тактики лікування.

В табл. 2.5 наведено розподіл хворих за даними щодо масивності бактеріовиділення підчас вступу. Масивність бактеріовиділення визначалась відповідно до наявності позитивного аналізу мокроти за мазком. Вважається, що наявність бактеріовиділення за мазком мокроти говорить про масивне бактеріовиділення, так як якщо аналіз мокроти позитивний за мазком, це говорить про велику кількість МБТ у мокроті. Як правило, такі хворі мають поширені, деструктивні зміни у легенях, та потребують лікування в умовах стаціонару до припинення бактеріовиділення за мазком.

Тобто, наявність бактеріовиділення за мазком – це основний епідеміологічний критерій, прийнятий ВООЗ. За вимогами інфекційного контролю, хворі, що позитивні за мазком, повинні знаходитись у стаціонарі в ізоляторі, у переважно одномісних палатах, або якщо палата має декілька місць, то хворі, що там перебувають, повинні мати однаковий профіль резистентності МБТ.

Після припинення бактеріовиділення за мазком, хворий може виписуватись зі стаціонару та продовжувати лікування амбулаторно, що було покладено в основу розрахунків вартості-ефективності АМБТ.

Між групами порівняння переважали пацієнти, у котрих було масивне бактеріовиділення, підтверджене методами мікроскопії мазка та засівом. Тобто, більшість хворих на початок мали беззаперечні показання до стаціонарного лікування.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих на МРТБ за даними щодо масивності бактеріовиділення підчас вступу

Групи порівняння	Кількість хворих за даними щодо масивності бактеріовиділення підчас вступу						
	усього	визначення бактеріовиділення до початку АМБТ					
		не було		МБТ (+) методом засіву		МБТ (+) методами засіву/мазка	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	76	3	3,9	11	14,5	61	80,3
2	67	2	3,0	14	20,9	51	76,1
3	64	0	0	18	28,2	46	71,8
4	86	3	3,5	19	22,1	64	74,4
5	67	0	0	14	20,9	53	79,1
6	40	0	0	11	27,5	29	72,5
7	42	0	0	4	9,5	38	90,5
8	32	1	3,1	4	12,5	27	84,4
9	31	1	3,2	4	12,9	26	83,9
10	77	1	1,3	7	9,1	69	89,6
11	39	3	7,7	9	23,1	27	69,2
12	76	1	1,3	17	22,4	56	73,7
13	51	0	0	12	23,5	36	70,6
14	40	1	2,5	9	22,5	29	72,5

В табл. 2.6 наведено розподіл хворих досліджених груп за ступенем прихильності до лікування.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на МРТБ за кількістю хворих із поганою прихильністю до лікування та/або наявністю контакту з МРТБ – за даними анамнезу захворювання

Групи порівняння	Кількість хворих за даними анамнезу захворювання				
	усього	дані анамнезу захворювання			
		погана прихильність до лікування		контакт із хворим на МРТБ	
		абс.	%	абс.	%
1	76	11	14,5	12	15,8
2	67	5	7,4	21	31,3
3	64	27	42,2	4	6,3
4	86	60	69,8	6	7,0
5	67	32	47,8	6	9,0
6	40	12	30,0	3	7,5
7	42	13	31	4	9,5
8	32	8	25	2	6,3
9	31	10	32,3	4	22,2
10	77	6	7,8	9	11,7
11	39	5	31,3	12	38,7
12	76	19	28,4	22	28,9
13	51	11	21,6	9	17,4
14	40	9	22,5	8	20,0

Як свідчать дані табл. 2.6, погана прихильність до лікування (періодичний пропуск добових доз АМБП за вини хворого) та факт контакту із хворими на МРТБ незначно переважав у пацієнтів, що мали розширену резистентність МБТ.

В табл. 2.7 наведено дані про розподіл хворих за частотою резистентності до основних АМБП I та II ряду.

Таблиця 2.7

Розподіл хворих на МР ТБ, за частотою резистентності до основних АМБП 1 та 2 ряду

Групи порівняння	Кількість хворих за частотою резистентності до основних АМБП 1 та 2 ряду						
	препарати, до яких визначена резистентність МБТ						
	S	Z	E	Et (Pt)	Km / Cm)	Q	Pas
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1 (n = 76)	74 (97,4)	32 (42,1)	34 (44,7)	33 (43,4)	25 / 5 (32,9 / 6,6)	8 (10,5)	2 (2,6)
2 (n = 67)	65 (97,0)	24 (35,8)	18 (26,9)	41 (61,2)	21 / 1 (31,3 / 1,5)	2 (3,0)	3 (4,5)
3 (n = 64)	60 (93,8%)	9 (14,1%)	29 (45,3%)	18 (28,2%)	17 (26,6%) / 1 (1,6%)	7 (10,9%)	3 (4,7%)
4 (n = 86)	73 (84,9%)	14 (16,3%)	36 (41,8%)	32 (37,2%)	26 (30,2%) / 0	5 (5,8%)	1 (1,2%)
5 (n = 67)	63 (94,1%)	7 (10,5%)	31 (46,3%)	17 (25,4%)	21 (31,3%) / 2 (3,0%)	6 (9,0%)	0
6 (n = 40)	35 (87,5%)	3 (7,5%)	17 (42,5%)	3 (7,5%)	10 (25,0%) / 1 (2,5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
7 (n = 42)	42 (100,0)	11 (26,2)	35 (83,3)	34 (81,0)	40 / 25 (95,2 / 59,5)	42 (100,0)	7 (16,6)
8 (n = 32)	32 (100,0)	6 (18,8)	28 (87,5)	25 (78,1)	30 / 16 (93,8 / 50,0)	12 (100,0)	9 (28,1)
9 (n = 31)	18 (100,0)	9 (50,0)	13 (72,2)	12 (66,7)	16/3 (77,9 / 16,7)	18 (100,0)	4 (22,2)
10 (n = 77)	76 (98,7)	31 (40,3)	48 (62,3)	49 (63,6)	69/19 (89,6 / 24,7)	77 (100,0)	15 (19,5)
11 (n = 39)	39 (100,0)	20 (51,2)	29 (74,4)	32 (82,1)	37/ 10 (94,9 / 25,6)	39 (100,0)	7 (17,9)
12 (n = 76)	76 (100,0)	38 (50,0)	57 (75,0)	56 (73,7)	73/ 17 (96,1 / 22,4)	76 (100,0)	15 (19,7)
13 (n = 51)	51 (100,0)	23 (52,9)	36 (70,6)	37 (72,5)	51 / 12 (100 / 23,5)	51 (100,0)	8 (15,7)
14 (n = 40)	40 (100,0)	21 (52,5)	28 (70,0)	29 (72,5)	39 / 10 (97,5 / 25,0)	40 (100,0)	8 (20,0)

Як свідчать дані табл. 2.7 у переважної більшості хворих визначали резистентність до S. У хворих на МРТБ до інших препаратів I та II ряду (Z, E, Et, Km, фторхінолонів) визначали резистентність МБТ у меншій кількості хворих, ніж у РРТБ. Резистентність до ПАСК визначали у невеликій кількості (до 16,6

%) хворих на МР ТБ, у той час як у хворих на РРТБ – від 15,7 % до 28,6 % пацієнтів, відповідно. Несприятливою ознакою патоморфозу епідемії є те, що у хворих на МРТБ резистентність до Ст коливається від 0 % до 3,0 %, до Км – у третини хворих. Офлоксацинрезистентні штами МБТ встановили у 2,5 – 10,9 % хворих на МР ТБ, а резистентність до капреоміцину – більше ніж у чверті хворих, відповідно.

Співставність між групами порівняння 2-го фрагменту дослідження, що включав удосконалені режими ступінчастої АМБТ для МРТБ та РРТБ, та АМБТ для РРТБ із включенням клофазиміну, коли неможливе використання лінезоліду, виглядала наступним чином.

Між хворими Іс та Іс груп удосконаленої ступінчастої терапії (левофлоксацином) була визначена ідентичність за наступними показниками: кількістю хворих із «невдачею попереднього лікування» (відповідно 26,7 % та 30,0 %), «перервою попереднього лікування» (16,7 % та 16,7 %), «рецидивом туберкульозу» (30,0 % та 26,7 %), «хронічним туберкульозом» (6,7 % та 10,0 %) та «новими випадками» туберкульозу (20,0 % та 16,7 % у групах порівняння), $p > 0,05$. Отже, в групах дослідження значно переважали пацієнти з повторними випадками мультирезистентного туберкульозу (93,3 % та 90,0 %). Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (більше 1 долі при однобічному ураженні легень або двобічний процес різної поширеності). Серед загальної кількості переважали хворі з двома та більшою кількістю порожнин розпаду у легенях до 4 см у діаметрі (53,3 % та 50,0 %), $p > 0,05$. Інші різновиди деструктивних змін у легенях (1 порожнина розпаду до 4 см, 1 порожнина розпаду більше 4 см, 2 та більше порожнин розпаду більше 4 см) зустрічались з однаковою частотою – відповідно у 5 (16,7 %) проти 4 (13,3 %), у 4 (13,3 %) проти 5 (20,0 %), у 5 (16,7 %) проти 6 (20,0 %) хворих, ($p > 0,05$). Усі хворі мали однаковий профіль медикаментозної резистентності МБТ переважно до 3-4 протитуберкульозних препаратів – 86,7 %. Всі пацієнти були чутливі до ПАСК та фторхінолонів. Таким чином, в режимах хіміотерапії всіх хворих обов'язково були застосовані Lfx та ПАСК.

Співставність між хворими IIIc та IVc груп удосконаленої ступінчастої терапії (етамбутолом) визначали за наступними показниками. Хворі груп порівняння ідентичні за віком, переважали хворі від 20 до 40 років: 28 (77,8 %) хворих IIIc групи та 25 (69,4 %) — IVc ($p > 0,05$). Також групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих визначено, що чоловіків та жінок була однакова кількість: 47,2 – 44,4 % та 52,8 – 56,6 %, відповідно. Групи порівняння ідентичні згідно випадку МР ТБЛ: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (19,4 % та 22,2 %), перервою попереднього лікування (19,4 % та 25,0 %), рецидивом захворювання (55,6 % та 36,1 %), хронічним туберкульозом (2,8 % та 13,9 %) та новим випадком туберкульозу (по 2,8 % у групах порівняння), $p > 0,05$. Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені (більше 1 долі при однобічному ураженні легень туберкульозними змінами або двобічний різної поширеності) інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. Серед загальної кількості переважали хворі з 2 та більшою кількістю порожнин розпаду у легенях до 4 см у діаметрі (44,4 % та 47,2 %), $p > 0,05$. Інші різновиди деструктивних змін у легенях (1 порожнина розпаду до 4 см, 1 порожнина розпаду більше 4 см, 2 та більше порожнин розпаду більше 4 см) зустрічались з однаковою частотою – у 7 (19,4 %) проти 6 (16,7 %), у 4 (11,1 %) проти 5 (13,9 %), у 7 (19,4 %) проти 6 (16,7 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$). Більшість хворих, що увійшли у дослідження, мали резистентність МБТ до 4 та більшої кількості АМБП — у 63 (87,5 %) пацієнтів. Серед них майже половина хворих мали резистентність МБТ до 4 – 5 АМБП (48,6 %). У свою чергу, групи порівняння виявилися ідентичні між собою за профілем резистентності МБТ: резистентність до 3 АМБП констатовано у 4 (11,1 %) проти 5 (13,9 %) хворих, до 4 – 5 АМБП – у 19 (52,8 %) проти 16 (44,4 %) хворих, 6 – 9 АМБП – у 13 (36,1 %) проти 15 (41,7 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$). За даними анамнезу захворювання (аналіз попереднього досвіду лікування), серед хворих 5.3 та 5.4 груп, лікування АМБП тільки I ряду було проведено у 11 (30,6 %) проти 12 (33,3 %) хворих, АМБП I та II ряду – у 25 (69,4 %) проти 24 (66,6 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Співставність між хворими Vc та VIc груп удосконаленої ступінчастої терапії (ПАСКом) визначали за наступними показниками. Групи порівняння були ідентичні згідно випадку МРТБ: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (відповідно 20,0 та 16,7 %), перервою попереднього лікування (по 16,7 %), рецидивом захворювання (30,0 та 26,7 %), невдачею МРТБ (6,7 та 10,0 %), новими випадками туберкульозу (26,7 та 30,0 %), відповідно ($P > 0,05$). Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. Серед загальної кількості хворих переважали пацієнти з двома та більше порожнинами розпаду в легенях до 4 см у діаметрі (43,3 та 46,7 %), $P < 0,05$. Інші різновиди деструктивних змін у легенях (1 порожнина розпаду до 4 см, 1 порожнина розпаду більше 4 см, 2 та більше порожнини розпаду більше 4 см) зустрічались з однаковою частотою – відповідно у 5 (16,7 %) проти 4 (13,3 %), у 7 (23,3 %) проти 6 (20,0 %), у 5 (16,7 %) проти 6 (20,0 %) хворих, $P > 0,05$. У більшості хворих, що увійшли у дослідження, МБТ були резистентні до 3 та більше АМБП I та II ряду – 56 (9,3 %) пацієнтів. Серед них майже у половини хворих МБТ були резистентні до 3 – 4 АМБП (80,0 %). У свою чергу, групи порівняння (5.1 та 5.2) були ідентичні за профілем резистентності: до 3-х препаратів діагностували у 10 пацієнтів кожної групи (33,3 %), до 4 АМБП – у 12 пацієнтів кожної групи (40,0 %), до 5 препаратів – у 6 пацієнтів кожної групи (20,0 %). В усіх пацієнтів МБТ були чутливі до ПАСК та фторхінолонів.

Співставність між хворими VIIc та VIIIc груп удосконаленої ступінчастої терапії (лінезолідом у складі скороченого режиму АМБТ) визначали за наступними показниками (таблиця 2.8). Хворі, були співставні за віком, статтю, рентгенологічною характеристикою, профілем резистентності МБТ, масивністю бактеріовиділення. Серед хворих, котрі були включені у дослідження, переважали особи молодого віку чоловічої статі, із поширеними процесами у легенях, більшість із котрих – двобічної локалізації. Більшість пацієнтів були із вперше діагностованим туберкульозом, та резистентністю тільки до АМБП 1-го ряду. ВІЛ-статус був негативний майже в усіх хворих.

Таблиця 2.8

Співставність між хворими ступінчастої терапії скороченої тривалості

Показник		Хворі груп порівняння	
		VIIc група n = 35	VIIIc група n = 35
		абс. (%)	абс. (%)
стать	чоловіки	21 (60 %)	20 (63%)
	жінки	14 (40 %)	57 (37%)
середній вік, діапазон		32,2 (18- 57)	34,7 (18- 61)
рентгенологічна характеристика	двобічний деструктивний	14 (40 %)	15 (43 %)
	двобічний без деструкції	5 (14 %)	4 (11 %)
	однобічний поширений деструктивний	9 (26 %)	8 (23 %)
	однобічний поширений без деструкції	4 (11 %)	5 (14 %)
	обмежений (1доля легені)	3 (9 %)	3 (9 %)
випадок захворювання	новий	24 (69 %)	23 (66 %)
	рецидив	4 (11 %)	5 (14 %)
	невдача лікування	6 (17 %)	5 (14 %)
	лікування після перерви	1 (3 %)	2 (6 %)
профіль резистентності МБТ	HR / HRS	8 (23 %)	9 (26 %)
	HRE / HRES	19 (54 %)	18 (51 %)
	HR (±S) Et	2 (6 %)	3 (9 %)
	HRE (±S) Et	6 (17 %)	5 (14 %)
масивність бактеріовиділення	МБТ (+) методом посіву	12 (34 %)	14 (40 %)
	МБТ (+) методом посіву/ мазка	23 (66 %)	21 (60 %)
ВІЛ-статус	негативний ВІЛ статус	30 (86 %)	31 (89 %)
	позитивний ВІЛ статус	5 (14 %)	4 (11 %)

Співставність між хворими IXc та Xc груп удосконаленої ступінчастої терапії (поєднання внутрішньовенних форм етамбутолу, левофлоксацину та ПАСКу) визначали за наступними показниками. Хворі були ідентичні за віком, переважали особи від 20 до 40 років: 23 (76,7 %) хворих основної групи та 20 (66,7 %) — контрольної ($p > 0,05$). Групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих визначено, що чоловіків та жінок була однакова кількість: жінок – відповідно 43,3 % та 46,7 % , чоловіків 54,7 % та 53,7 %. Групи порівняння були ідентичні згідно випадку мультирезистентного

туберкульозу: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (відповідно 36,6 % та 33,3 %), перервою попереднього лікування (10,0 % та 10,0 %), рецидивом захворювання (16,7 % та 20,0 %), невдачею лікування МРТБ (10,0 % та 13,3 %) та новим випадком туберкульозу (26,7 % та 23,4 % у групах порівняння), $p > 0,05$. Усі хворі мали поширений деструктивний процес у легенях з наявністю однієї та більшої кількості каверн та однаковий профіль медикаментозної резистентності МБТ переважно до 3-4 протитуберкульозних препаратів – 86,7 %. Розширеної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів в групах спостереження не було. Всі пацієнти були чутливі до ПАСК та фторхінолонів, канаміцину або капреоміцину. За даними анамнезу захворювання (аналіз попереднього досвіду лікування), серед хворих 1-ї основної та 2-ї порівняльної груп, лікування АМБП тільки I ряду було проведено у 8 (26,7 %) проти 10 (33,3 %) хворих, АМБП I та II ряду – у 22 (73,3 %) проти 20 (66,7 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Співставність між хворими XIc та XIIc груп наступна. Групи порівняння були ідентичні за віком та статтю: серед хворих XI та XII груп чоловіків було 74,3 % проти 71,4 %, середній вік хворих становив $(39,1 \pm 0,2)$ проти $(38,5 \pm 0,3)$ років, відповідно ($p > 0,05$). «Нові випадки» визначено у 11,4 % проти 14,2 %, «невдачі I або повторних курсів протитуберкульозного лікування» - у 42,9 % проти 45,7 %, «перерви протитуберкульозного лікування» - у 28,6 % проти 25,7 %, «рецидиви туберкульозу» - у 17,1 проти 14,3 % хворих, відповідно ($p > 0,05$). Отже, в групах дослідження значно переважали пацієнти з повторними випадками туберкульозу, але за даними анамнезу, не ліковані АМБП 2-го ряду. Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях та з двома та більшою кількістю порожнин розпаду у легенях до 4 см у діаметрі (57,1 % та 60,0 %), $p > 0,05$. ВІЛ-інфекцію мали 8,6 % проти 5,7 % хворих між групами порівняння, $p > 0,05$. Усі хворі мали РРТБ. В усіх хворих була визначена резистентність до офлоксацину та канаміцину. Таким чином, хворі між групами порівняння були співставні за віком, статтю, випадком МРТБ, анамнезом попереднього використання ПТП, профілем резистентності МБТ,

ВІЛ-статусом, поширеністю туберкульозного процесу у легенях. Співставність між хворими груп 1.1, 1.2 – у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9.

Співставність між хворими на РР ТБ, котрі отримували режими АМБТ на основі клофазиміну

Показник		Хворі груп порівняння		
		1.1 група удосконален ої терапії на основі клофазиміну n = 30	1.2 група удосконалено ї терапії та основі клофазиміну n = 30	2 група удосконалено ї терапії та основі клофазиміну n = 30
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Стать	Чоловіки	21 (70)	19 (63)	20 (66,7)
	Жінки	9 (30)	11 (37)	10 (33,3)
Вік	До 40 років включно	24 (80)	22 (73,3)	21 (70)
Клінічні прояви хвороби	відсутні	5 (16,7)	3 (10,0)	3 (10)
	інтоксикаційний синдром	4 (13,3)	5 (16,7)	7 (23,3)
	бронхо-легене- вий синдром	6 (20,0)	8 (26,7)	7 (23,3)
	обидва синдроми одночасно	15 (50)	14 (46,6)	13 (43,3)
Інфільтратив но-вогнищеві зміни	обмежені	4 (13,3)	5 (16,7)	6 (20,0)
	поширені однобічні	5 (16,7)	6 (20)	6 (20)
	поширені двобічні	21 (70)	19 (63,3)	18 (60)
Порожнини розпаду	одна невелика	7 (23,3)	8 (26,7)	5 (16,7)
	одна велика	5 (16,7)	6 (20)	5 (16,7)
	ьножинні великі	8 (26,7)	7 (23,3)	8 (26,7)
	множинні невеликі	10 (13,3)	9 (30)	12 (40)
Масивне бактеріовиді лення		26 (86,7)	25 (83,3)	24 (80)
Резистентніст ь до ПТП	Z	27 (90)	26 (86,7)	24 (80)
	E	28 (93,3)	25 (83,3)	23 (76,7)
	Et	21 (70)	20 (66,7)	22 (73,3)
	Pas	16 (53,3)	18 (60)	17 (56,7)

Хворі, що увійшли у порівняльне дослідження між групами 1.1, 1.2 та 2-ю, були співставні за віком, статтю, рентгенологічною характеристикою, профілем резистентності МБТ, масивністю бактеріовиділення, профілем резистентності до основних АМБП 1-2 ряду. Серед хворих, котрі були включені у дослідження, переважали особи молодого віку чоловічої статі, із поширеними процесами у легенях, більшість із котрих – двобічної локалізації.

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна заключити, що хворі, які отримували різні режими хіміотерапії між групами порівняння, не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком туберкульозу, що дозволить отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів хіміотерапії, що досліджувались, між групами порівняння.

2.3 Методи обстеження хворих.

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

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

б) огляд і фізикальне обстеження хворих, вимірювання ваги, вимірювання АТ та ЧСС. При аналізі АТ оцінювали середній систолічний та діастолічний АТ за добу (САТ, ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Референтні показники САТ, ДАТ і ЧСС представлені в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

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

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

в) рентгенологічне обстеження – оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки [128], томографія, КТ легень. КТ легень проводилась усім хворим на початку лікування та протягом ІФХТ, та частині хворих протягом ПФХТ [93].

г) загальні аналізи крові і сечі;

д) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубіну, глютаміно–аланінової трансферази (АЛТ), цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатинину, електролітів (калію і натрію), референтні значення надані у табл. 2.11.

Таблиця 2.11

Референтні значення вмісту біохімічних речовин крові, які застосовувались у дослідженні

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

е) дослідження харкотиння на МБТ методом мікроскопії мазка і посіву із визначенням чутливості МБТ до АМБП I-II ряду за стандартною панеллю. Посів харкотиння хворих на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводився на на рідке живильне середовище (бульйон Middlebrook 7H9) за автоматизованою системою ВАСТЕК MGIT 960, із пересівом на щільне яєчне середовище Левенштейна-Йенсена за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р. [1, 63, 126].

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

Усі клініко-лабораторні дослідження виконували в ході і в кінці лікування

відповідно до графіку моніторингу лікування 4 кат за УКПМД «Туберкульоз» [133], наведені у табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Моніторинг лікування хворих на МРТБ

Показники моніторингу	Частота виконання
Клінічний огляд лікаря	На початку лікування та 1 раз на тиждень до припинення бактеріовиділення, далі 1 раз на місяць до завершення лікування.
Опитування особою, яка проводить ДОТ, відносно переносимості ХТ	При кожному прийомі ПТП
Мікроскопічне дослідження мокротиння	Щомісячно
Культуральне дослідження мокротиння	Щомісячно (на щільне середовище протягом ІФ), а потім – 1 раз на 2 місяці на щільне середовище. При позитивних мазках мокротиння протягом ІФ доцільно проводити дослідження на рідкому середовищі
Маса тіла	На початку лікування, а потім – щомісячно
ТМЧ	На початку лікування та кожні 4 місяці, якщо в пацієнта продовжують визначати бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву
Рентгенологічне обстеження	На початку, кожні 4 місяці в ІФ – проводилась КТ легень. Кожні 6 місяців в ПФ – оглядова рентгенографія ОГК або КТ легень.

З метою адекватного моніторингу переносимості хіміотерапії та своєчасного прийняття рішень щодо тактики лікування на фоні виникнення ПР різного ступеня вираженості, кожному хворому протягом лікування застосовувались дослідження, наведені у табл. 2.13. Усі дослідження проводились при вступі та у процесі лікування, для моніторингу основних лабораторних симптомів ПР, коли клінічні прояви ще не виражені. Така тактика дозволяє виявити переважну більшість ПР при 1-2 ступені вираженості, своєчасно прийняти міри щодо їх лікування та попередити ПР 3-4 ступеня вираженості [127].

Таблиця 2.13

Моніторинг ПР у хворих 4 категорії

Показники моніторингу	Частота виконання
Креатинин крові	На початку і щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів
Калій крові	Щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів і за показаннями
Ферменти, що характеризують функцію печінки	Періодичний моніторинг кожні 2 місяці у пацієнтів, які отримують піразинамід тривалий час або у пацієнтів з ризиком гепатиту.
Тестування на ВІЛ	На початку лікування, повторне дослідження при клінічних показаннях
Тестування на вагітність	На початку лікування в жінок репродуктивного віку, повторне дослідження при клінічних показаннях
Гемоглобін і показники білої крові	Якщо застосовують лінезолід, моніторинг проводиться щотижня на початку лікування, далі щомісячно на підставі симптомів, оскільки немає досвіду тривалого застосування цього препарату. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймають зидовудин, проводиться щомісячний моніторинг на початку лікування, а далі – залежно від симптомів.
Молочна кислота	Виконують при лактоацитозі у пацієнтів, які отримують лінезолід або АРТ
Глюкоза крові	Щотижневий моніторинг для пацієнтів, які отримують гатифлоксацин
Огляд окуліста	На початку лікування та кожні 4 міс. при прийомі етамбутолу. Для дітей – 1 раз на місяць
Клубочкова фільтрація	На початку лікування та щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю, ВІЛ або захворюваннями печінки.

2.4 Методика лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю МБТ

Усім хворим, котрі увійшли у дослідження, застосовували наступні базові принципи АМБТ:

- АМБП призначали щоденно у середніх/високих терапевтичних дозах

(таблиця 2.14).

– у кожного хворого вивчали анамнез попереднього лікування (тривалість прийому кожного антимікобактеріального препарату I та II ряду);

Таблиця 2.14

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

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла, кг			
	<33	33–50	51–70	>70
Етамбутол (E)	25 мг/кг щоденно	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
Піразинамід (Z)	30–40 мг/кг щоденно	1000–1750 мг	1750–2000 мг	2000–2500 мг
Канаміцин (Km) (1 г)	15–20 мг/кг Щоденно	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15–20 мг/кг Щоденно	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5–10 мг/кг Щоденно	750 мг	750 мг	750–1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5–10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Етіонамід (Et) (250 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Протіонамід (Pt) (250 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15–20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Пара-аміносаліцилова кислота (PAS)	150 мг/кг Щоденно	8 г	8 г	8г
Клофазимін (Cfz)	100–200 мг для дорослих.			
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день			
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, потім із переходом на дозу 600 мг один раз на день (основна група), 600 мг на день увесь курс ОК АМБТ – контрольна			
Ізоніазид у високих дозах	16–20 мг/кг щоденно.			

- кожному хворому перед початком лікування визначали прогноз щодо вилікування (позитивний прогноз: добра прихильність до лікування (пропуск менше 20% доз АМБП; курабельний процес (процес у легенях без двобічного поширення із великими та множинними кавернами); збереженість резервів АМБТ (включення до режиму АМБТ як мінімум 4-х ефективних АМБП);

- лікування хворих на МРТБ та РРТБ складалось із 2 фаз: інтенсивної (5-8 міс.), та підтримуючої (12 міс); мінімальна тривалість курсу лікування – 17 міс.;

- ефективним вважали той ПТП, до якого за даними ТМЧ МБТ було визначено чутливість МБТ та/або не було досвіду його неефективного застоювання протягом минулих курсів АМБТ (якщо такі були в анамнезі). Так як до резервних АМБП ТМЧ МБТ в Україні не визначається, то ефективними серед них вважали такі, котрі не застовувались протягом неефективних минулих курсів АМБТ (якщо такі були в анамнезі). Загалом кількість АМБП у режимі АМБТ становила 6 – 7;

- основні групи удосконаленої ступінчастої терапії (2-й фрагмент) мали однаковий склад та тривалість режимів АМБТ з порівняльними, відрізнялись від порівняльних ступінчастою терапією того ПТП, який/які вивчались. Ступінчастою терапією вважалась така, коли від початку лікування та до припинення бактеріовиділення за мазком окремі ПТП, призначались внутрішньовенно у максимальних терапевтичних дозах, із наступним переходом на прийом даних АМБП внутрішньо у середньо терапевтичних дозах. У разі, якщо бактеріовиділення не припинялось, внутрішньовенне введення АМБП продовжували протягом 120 діб, після чого у будь-якому випадку переходили на прийом препаратів внутрішньо. Ефективність та переносимість різних режимів хіміотерапії (удосконалені або стандартні) у хворих в рамках даних досліджень оцінювалась на момент завершення ІФ АМБТ або ОК АМБТ та розраховувалась їх вартість-ефективність;

- особливості ступінчастої терапії лінезолідом: від початку ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка – 600 мг 2 рази на

добу внутрішньовенно, після припинення бактеріовиділення та до завершення ІФ АМБТ – 600 мг 1 раз на добу per os;

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

- не використовували одночасно ПТП, до яких є перехресна резистентність: фторхінолони одного покоління; аміноглікозиди.

Особливості хіміотерапії, котрі вивчались у рамках досліджень 1-го та 2-го фрагментів, між хворими груп порівняння полягала у наступному.

У дослідженні щодо оптимального вибору фторхінолонів для хворих на МРТБ та хворих на РРТБ методика лікування хворих полягала у наступному. Загалом хворим груп порівняння призначали щоденно 6 АМБП I-II ряду та резервних у режимах хіміотерапії у загально терапевтичних дозах. При цьому у режим хіміотерапії включали не менше 4-5 АМБП як I-II ряду, до яких була збережена чутливість МБТ згідно ТМЧ МБТ при вступі, так і резервних. Усі ПТП, котрі включали до режимів АМБТ, не використовувались раніше у неефективних схемах. Таким чином, для хворих на МР ТБ, кількість ефективних АМБП становила не менше 5-ти, для хворих на РРТБ – не менше 4-х. Пацієнтам, котрі були включені у дослідження, не застосовували раніше лінезолід, капреоміцин та моксифлоксацин. Для хворих на РРТБ умовою включення до дослідження була резистентність тільки до офлоксацину та канаміцину серед АМБП 2-го ряду. Середня тривалість стаціонарного лікування у хворих I та II, III та IV груп становила $(5,3 \pm 0,3)$ та $(5,7 \pm 0,2)$ місяці, $(5,4 \pm 0,7)$ та $(5,0 \pm 0,6)$ місяці; у хворих V та VI груп – $(5,5 \pm 0,3)$ та $(5,2 \pm 0,4)$ місяці, $p > 0,05$, відповідно. Особливістю лікування хворих щодо вивчення ефективності фторхінолонів: у режими АМБТ не включався лінезолід – як один із найбільш ефективних ПТП, з метою оцінки клінічної значимості фторхінолонів; хворі не отримували фторхінолони протягом попередніх курсів АМБТ.

Схема призначення Lfx: препарат призначали одноразово щоденно per os з

розрахунку на кг ваги хворого: до 50 кг — 0,5 г; більше 50 кг — 1,0 г (за умови доброї переносимості); Mfx – щоденно per os 0,4 г (за умови доброї переносимості). Окрім фторхінолонів (Lfx або Mfx), у режим хіміотерапії включали щоденно наступні ПТП: етамбутол (E) 1,6 г, піразинамід (Z) 2,0 г, етіонамід/протіонамід (Et/Pt) 0,5 г, пара-аміносаліцилова кислота (Pas) 12 г, Km/Am/Cm 1,0 г (Cm застосовували хворим із резистентністю до Km/Am), теризидон (Tzd) 0,75 г, клофазимін (Cfz) 0,2 г, кларитроміцин (Clar) 1,0 г. Tzd, Cfz, Clar призначали, коли у режимі хіміотерапії не вистачало 4-х АМБП I-II ряду, до яких збережена чутливість МБТ. Препарати застосовували по такій схемі протягом стаціонарного етапу лікування (ІФХТ). Протягом ПФ АМБТ продовжували розпочатий режим АМБТ, без аміноглікозиду/поліпептиду.

У проспективних обсерваційних дослідженнях щодо оптимального вибору протитуберкульозних препаратів 2-го ряду та резервних для хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю методика формування режиму АМБТ хворих полягала у наступному. Оскільки інформативність та достовірність ТМЧ МБТ до АМБП 2-го ряду із бактеріостатичною дією - невисока, а до лінезоліду, клофазиміну та кларитроміцину ТМЧ МБТ в Україні не проводиться, дослідження проводились тільки серед хворих, у котрих не було досвіду використання у минулому ПТП, ефективність та переносимість котрого вивчалась. Для хворих на МРТБ (без РРТБ) основних груп призначався режим хіміотерапії, що включав 5 ефективних ПТП, та додатково до них той ПТП, що вивчався. Хворі груп порівняння отримували тільки 5 ефективних ПТП. Для хворих на РРТБ принцип відрізнявся тим, що ефективних АМБП (без ПТП, що вивчався) було 4. Пацієнтам, котрі були включені у дослідження, не застосовували раніше лінезолід, капреоміцин та моксифлоксацин. Для хворих на РРТБ умовою включення у дослідження була резистентність тільки до офлоксацину та канаміцину серед АМБП 2-го ряду.

Удосконалення режимів АМБТ для хворих на МРТБ та РРТБ полягали у призначенні у складі режимів АМБТ тих ПТП, що довели свою клінічну

ефективність, та один або декілька АМБП із них застосовувались у вигляді ступінчастої терапії.

Пацієнтам, котрі були включені у дослідження, не застосовували раніше лінезолід, капреоміцин та моксифлоксацин. Для хворих на РРТБ умовою включення у дослідження була резистентність тільки до офлоксацину та канаміцину серед АМБП 2-го ряду.

Особливості удосконалення лікування хворих на МРТБ між хворими Іс групи удосконаленої ступінчастої терапії та Іс групи порівняння полягали у наступному. Всім хворим в даному дослідженні Lfx призначали в максимальній добовій разовій дозі 1,0 г як при ступінчастій терапії (І група) так і при виключно пероральному введенні (2 група). Корекція дози проводилась у зв'язку із виникненням побічних реакцій. Протягом ІФ АМБТ призначали: 8EZLfxKmPas - щоденно.

ІІс група ступінчастої терапії (основна) — у режимі інтенсивної фази хіміотерапії етамбутол призначали у загально терапевтичних дозах (15 мг/кг) до припинення МБТ методом мікроскопії мазка внутрішньовенно (36 хворих), із наступним переходом на його прийом внутрішньо (ступінчаста терапія). У ІV групі порівняння — етамбутол застосовувався виключно перорально у тій же дозі (36 хворих). Протягом ІФ АМБТ призначали: 8EZLfxKmPasEt - щоденно.

Особливості удосконалення лікування хворих на МРТБ між хворими Vc групи удосконаленої ступінчастої терапії та VІс групи порівняння полягали у наступному. Ступінчаста терапія ПАСКом – призначення його від початку лікування та до припинення бактеріовиділення за мазком – внутрішньовенно, потім із переходом на прийом внутрішньо – у тій же дозі (Vc група ступінчастої терапії), група VІс порівняння – застосування ПАСКу виключно перорально. Всім хворим в даному дослідженні ПАСК призначали в добовій разовій дозі 12,0 г як при внутрішньовенному так і при пероральному введенні. Корекція дози проводилась у зв'язку із виникненням побічних реакцій. Протягом ІФ АМБТ призначали: 8ZLfxKmPtPas - щоденно.

Особливості удосконалення лікування хворих на МРТБ між хворими VІІс

групи удосконаленої ступінчастої терапії та VIIIc групи порівняння полягали у наступному. У хворих на МРТБ проводився пошук режимів АМБТ, у котрих можна досягти максимальної ефективності лікування за рахунок застосування ступінчастої терапії деяких із них, та при цьому скоротити ІФХТ, для покращання переносимості лікування і зменшенні кількості відривів. У VIIc групі ступінчастої терапії (30 хворих) застосовували режим ХТ, у котрому левофлоксацин, ПАСК та лінезолід призначали внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, із наступним переходом на пероральний їх прийом, та скорочення за рахунок цього ІФ АМБТ до 5-ти міс; VIIIc група ступінчастої терапії (30 хворих) - застосовували режим ХТ, у котрому призначались ті ж самі ПТП, тільки від початку та до завершення ОК АМБТ – перорально, із стандартною тривалістю ІФ АМБТ протягом 8-ми міс. Тривалість та склад режиму АМБТ протягом ПФ АМБТ був однаковий для хворих груп порівняння та становив 12 місяців (ті ж самі ПТП, тільки без аміноглікозидів).

Оскільки ступінчаста терапія окремо левофлоксацином, або етамбутолом, або ПАСКом довела свою ефективність, вирішено вивчити ефективність та доцільність використання внутрішньовенно усіх цих 3-х АМБП одночасно – у вигляді ступінчастої терапії, коли неможливо використати лінезолід. Особливості удосконалення лікування хворих на МРТБ між хворими IXc групи удосконаленої ступінчастої терапії та Xc групи порівняння полягали у наступному. У хворих IXc групи застосовували етамбутол (25 мг/кг), левофлоксацин (15 мг/кг) та ПАСК внутрішньовенно (150 мг/кг) – до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, із наступним переходом на їх прийом внутрішньо. У хворих Xc порівняльної групи ці препарати застосовували в тих же разових добових дозах перорально. Додатково призначались канаміцин (15 мг/кг) внутрішньом'язево, та піразинамід (25 мг/кг) – усередину. Всі препарати застосовували одночасно в першу половину дня.

Особливості удосконалення лікування хворих на РРТБ (із резистентністю тільки до офлоксацину та канаміцину) між хворими XIc групи ступінчастої

терапії та ХІс групи порівняння полягали у наступному. ХІс група: щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом 4-х ефективних протитуберкульозних препаратів І-ІІ ряду, та додатково до них - ступінчаста терапія лінезолідом для внутрішньовенного застосування: від початку ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка – 600 мг 2 рази на добу внутрішньовенно, після припинення бактеріовиділення та до завершення ІФ АМБТ – 600 мг 1 раз на добу per os (загалом 240 доз ІФХТ). ХІс група: щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом 4-х ефективних протитуберкульозних препаратів І-ІІ ряду та додатково до них лінезолід 600 мг 1 раз на добу per os (загалом 240 доз ІФХТ).

Особливості удосконалення лікування хворих на РРТБ основних груп режиму на основі клофазиміну та порівняльної полягали у наступному.

Хворих на РРТБ (90) розподілили на 3 групи залежно від призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії: 1.1 група основна (30 хворих на РР ТБ), коли протягом ІФ АМБТ призначали 5 ефективних АМБП (до яких збережена чутливість МБТ або немає досвіду їх використання у неефективній схемі, як правило це моксифлоксацин, капреоміцин, клофазимін, циклосерин, ПАСК) та додатково до них 2 ПТП, до яких визначали резистентність МБТ (як правило протіонамід та піразинамід); 1.2 група основна (30 хворих на РР ТБ), коли протягом ІФ АМБТ призначали 4 ефективних АМБП (до яких збережена чутливість МБТ або резервних) та додатково до них ПТП, до яких визначали резистентність МБТ (в основному це протіонамід, піразинамід, етамбутол); 2-га група порівняльна (30 хворих на РР ТБ), коли протягом ІФ АМБТ призначали лише 5 ефективних АМБП (до яких збережена чутливість МБТ або резервних).

Основною умовою використання різних режимів АМБТ було питання їх переносимості.

Для забезпечення безпечності різних режимів ХТ, проводили комплексне ведення ПР у хворих, котре було направлене по-перше, на профілактику ПР, а у разі виникнення 2-4 ступеня вираженості – на лікування проявів ПР. Профілактику ПР робили наступними заходами: навчання хворих щодо

симптомів ПР, навчання медичних сестер щодо симптомів ПР та заходам невідкладної допомоги, навчання лікарів принципам ведення ПР; періодична дезінтоксикаційна терапія при мінімальних проявах ПР, що нарастають; призначення піридоксину щодня у дозі 200 мг [29].

Проводили комплексні заходи щодо лікування ПР (дезінтоксикаційна та симптоматична терапії, див. табл. 2.15), відповідно до ступенів вираженості ПР.

Таблиця 2.15

Допоміжні препарати, що використовувались для лікування ПР

КЛАС ПРЕПАРАТУ	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ДОЗУВАННЯ	КОМЕНТАРІ
1	2	3
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ СИСТЕМИ		
Протиблювотні препарати	метоклопрамід 10 мг перорально в/м, /в/в три або чотири рази на добу, зазвичай за 30 хвилин до прийому їжі або ліків.	викликають екстрапірамідні реакції, сонливість, седативний ефект.
Антациди	комбінація магнію і гідроксиду алюмінію 1–30 мл перорально тричі на добу в разі необхідності.	приймати за 3 години до або через 2 після АМБП
Інгібітори протонного насосу	омепразол 20 мг перорально на ніч	альтернативою є езомепразол, лансопразол.
Протидіарейні засоби	Лоперамід: 4 – 2 мг перорально після кожного рідкого випорожнення (загалом 16 мг).	у хворих, які отримують ПАСК ₂ , часто буває діарея.
Регідратуючі засоби	регідратуючий пакетований засіб для перорального застосування в разі необхідності (Регідрон)	в/в заміщення втрати рідини, (трисоль, калію хлорид).
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ З БОКУ ЦНС: ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ		
Трициклічні антидепресанти	амітриптилін: 25–100 мг перорально на ніч, збільшуючи дозу до 50–300 мг/день.	уникати застосування у хворих з ризиком аритмії.
Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну	сертралін: починати з 25–50 мг перорально раз на добу, звичайна ефективна доза -50–200 мг на день, максимальна - 200 мг/день.	Інші альтернативи включають застосування циталопраму, флувоксаміну
Бензодіазепіни	діазепам: активні судоми 0,2–0,4 мг/кг до 5,0–30,0 мг в/в.	стримування активних судом

Продовження таблиці 2.15

1	2	3
Протисудомні засоби	карбамазепін: 200 мг 4 рази або 400 мг 2 рази на добу перорально.	
Вітаміни	піридоксин: 200 мг на добу щоденно	важливий для профілактики проявів нейротоксичності
ШКІРНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ		
Кортикостероїдні креми і мазі	гідрокортизон (від 1% до 2%): наносити на уражені ділянки шкіри 2–4 рази на добу.	
ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРАЛГІЇ		
Нестероїдні протизапальні засоби	ібупрофен 200–800 мг перорально 3–4 рази на добу у разі потреби	
ЗАСОБИ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ		
Калійзберігаючі діуретики	Амілорид 5 мг перорально 1 раз на день, максимальна доза – 20 мг/день	Використовується у випадку втрати калію
ЗАСОБИ ПРОТИ СИСТЕМНИХ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ		
Антигістамінні засоби	Преднізолон 1-2 мг/кг на день; поступово знижувати дозу до 2,5 мг. Дексаметазон: 4 мг кожні 6–12 годин.	

АМБТ продовжували без змін, якщо діагностували ПР 1-2 ступеня вираженості. У разі встановлення 3-4 ступеня ставили питання про тимчасову відміну підозрюваного АМБП. Повну відміну АМБП проводили, якщо була можливість замінити підозрюваний АМБП на інший, з метою збереження необхідної кількості ефективних АМБП, та у разі неможливості усунення проявів ПР симптоматичними засобами.

Дезінтоксикаційну терапію проводили: препаратами, що містять лактат (внутрішньовенно по 200 мл 1 раз на день – через день 3 введення; вітамінний коктейль (глюкоза 200 мл + Віт В6 4,0 мл + Віт С 4,0 мл).

У разі, якщо хворий переривав лікування, тактику щодо подальшого лікування вибирали залежно від тривалості перерви. Якщо перерва лікування

була менше, ніж 2 місяці (та не більше ніж 20% пропущених доз), і хворий повернувся до лікування, як правило, продовжували попередній курс хіміотерапії. Пропущені дози не компенсували. Якщо повернення до лікування було пізніше, ніж через 2 місяці перерви, як правило хворому розпочинали новий курс лікування або взагалі лікування з АМБП не призначали.

Оскільки зараз безпечності лікування приділяється таке саме місце, як і безпосередньо ефективності, кожному хворому визначали ступінь вираженості ПР (табл. 2.16; 2.17; 2.18; 2.19; 2.20; 2.21; 2.22).

Таблиця 2.16

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – серцево-судинні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
СЕРЦЕВО-СУДИННІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
серцевий ритм		безсимптомно або симптоми-передвісники	періодичні /постійні симптоми аритмії	нестабільна дисритмія
гіпертензія	транзиторне підвищення САТ на 20 мм. рт. ст.	періодичне, постійне підвищення САТ на 20 мм. рт. ст.	потребує термінового лікування (амбулаторно чи у стаціонарі)	органічні зміни чи необхідність госпіталізації
гіпотензія	транзиторна ортостатична гіпотензія зі зниженням ЧСС на 20 уд/хв., зменшення САТ на 10 мм. рт. ст.	зниження САТ на 20 мм. рт. ст.; корекція пероральними препаратами	потребує внутрішньовенного введення	САТ менше ніж 60 мм. рт. ст.; органічні ушкодження; шок; потребує госпіталізації та лікування вазопресорами
геморагії, анемія	мікроскопічні/скриті геморагії	середні, не потребує трансфузій	виражені, потребує 1-2 переливання замісників крові	масивні; > 3 переливань замісників крові

Симптоми ПР з боку серцево-судинної системи приаманні для ключових АМБП – лінезоліду та фторхінолонів, тому їх моніторували особливо прискіпливо.

Таблиця 2.17

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – респіраторні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
РЕСПІРАТОРНІ				
кашель	транзиторний	персистуючий	пароксизмальний	Не контролює мий на фоні лікування
бронхоспазм гострий	транзиторний ; FEV1 – 70% - 80%	нормалізується бронходилататорами; FEV1 – 50–70 %	не нормалізується бронходилататорами; FEV1 – 25–50 %	Ціаноз; FEV1 < 25 % або потребує інтубації
задишка	при навантаженні	при звичайній активності	у спокої	потребує оксигенотерапії

Респіраторні скарги притаманні проявам основного захворювання, але інколи, якщо отримана виражена позитивна динаміка, але присутні респіраторні скарги, котрі не можуть бути пояснені основним захворюванням, їх розцінювали як ПР на АМБТ.

Таблиця 2.18

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – системні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
СИСТЕМНІ				
1	2	3	4	5
алергія	свербіж без висипу	локалізована кропив'янка	генералізована кропив'янка; ангіо-невротичний набряк	анафілаксія

Продовження таблиці 2.18

1	2	3	4	5
головний біль	легкий транзиторний	середній, потребує прийому ненаркотичних анальгетиків	Виражений, потребує прийому наркотичних анальгетиків	постійний; вимагає повторної наркотичної терапії
втома	Нормальна активність поновлюється через 48 годин	Нормальна активність знижена на 25–50 % > 48 годин	Нормальна активність знижена > 50 % неможливість виконувати звичайну роботу	неможливість себе обслуговувати

Системні ПР зустрічались у хворих достатньо часто. Оскільки хворі одночасно приймали велику кількість АМБП, а скарги мали більше загальний характер, то складно було визначити підозрюваний препарат.

У більшості випадків ці скарги розцінювались як ПР, коли не могли бути пов'язані із основним захворюванням (на фоні припинення бактеріовиділення). При появі даних скарг хворому як правило призначалось додаткове лабораторне обстеження для виключення у першу чергу ендокринних порушень.

Таблиця 2.19

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – гастроінтестинальні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
1	2	3	4	5
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНІ				
нудота	невелика транзиторна; незначно впливає на самопочуття	дискомфорт середнього ступеня вираженості; значно впливає на самопочуття	виражений дискомфорт; не потребує внутрішньовенного лікування	потребує госпіталізації та комплексного лікування

Продовження таблиці 2.19

1	2	3	4	5
блювота	1 епізод за 24 год	2–5 епізодів за 24 год	> 6 епізодів за 24 год; потребує внутрішньовенного лікування	Потребує госпіталізації або ентерального харчування
запор	Може бути усунений корекцією дієти	Потребує послаблюючих препаратів	потребує клізми	каловий завал
діарея	слабка або транзиторна; 3–4 епізоди за день; тривалість менше 1 тижня	середня або персистуюча; 5–7 епізодів за день/ тривалість більше 1 тижня	>7 епізоди за день /постійна або ортостатична гіпотензія або електролітний дисбаланс або потребує внутрішньовенного лікування	гіпотензивний шок
дисфагія	незначний дискомфорт, без труднощів при ковтанні	невеликі труднощі ковтання їжі/пиття	ковтання дуже утруднене, неможливість ковтання твердої їжі	неможливість ковтання рідкої їжі

Гастроінтестинальні – це прояви ПР, які притаманні майже кожному АМБП, тому є найбільш частими при застосуванні АМБТ любого складу. Основною задачею при виникненні таких скарг була їх диференційна діагностика із загостренням супутніх захворювань – гастриту або виразкової хвороби. Серед перелічених вище, найбільш частою скаргою (яка хоч раз виникала у кожного хворого) – нудота. Як правило, у більшості хворих (до 80 %) вона мала 1-2 ступінь вираженості, тобто не поребувала змінювати режим АМБТ. У разі виникнення нудоти 3-4 ступеня, як правило першим відмінялись протіонамід або ПАСК, та замінялись на інші АМБП. У разі, якщо стан повністю

нормалізувався, АМБП поновлювали у режимі. При виникненні скарг повторно – відміняли підозрюваний АМБП та формували режим АМБТ без нього. Не відміняли АМБП 3 ступеня вираженості тільки у тому разі, якщо без даного АМБП не можливо було сформувати ефективний режим АМБТ.

Наступними за значимістю є усілякі види неврологічних скарг, що виникають на фоні АМБТ, та пов'язані частіше за все із лінезолідом.

Таблиця 2.20

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – неврологічні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
1	2	3	4	5
НЕВРОЛОГІЧНІ				
нейроцеребральні	Інтермітуючі порушення	тремор, дисметрія, невиразна мова; ністагм	локомоторна атаксія	недієздатність
психіатричні	легка тривога або депресія	середнього ступеня тривога або депресія; зміна звичного ритму життя	важкі зміни настрою, що вимагають лікування; суїцидальні нахили або агресивна ідеяція	гострий психоз, що вимагає госпіталізації; суїцидальні спроби або галюцинації
м'язова сила	суб'єктивна слабкість або немає об'єктивних симптомів / ознак	об'єктивні ознаки / симптоми зниження функції	функція / об'єктивна слабкість обмежена	параліч
парестезії	легкий дискомфорт	середній дискомфорт, застосування ненаркотичних анальгетиків знімає симптоми	виражений дискомфорт, симптоми знімають лише наркотичні анальгетики з симптоматичним поліпшенням	Симптоми не знімаються наркотичними анальгетиками

Продовження таблиці 2.20

1	2	3	4	5
нейросенсорні	легкі погіршення у відчуттях (зниження чутливості, наприклад, вібраційні, гаряче / холод в великих пальцях ніг) в локальній області або симетричного розподілу; або зміна смаку, запаху, зору і / або слуху	помірне ураження (зниження чутливості наприклад, вібраційні, вколоти, гаряче / холод до щиколоток) і / або спільну позицію або помірне порушення, яке не є симетричним	важкі порушення (зниження або втрата чутливості до колін і зап'ястя) або втрата чутливості принаймні середнього ступеня в декількох різних областях тіла (верхніх і нижніх кінцівок)	втрата чутливості кінцівок і включає в себе ствольові; параліч

Найбільш частими серед перелічених скарг реєстрували нейросенсорні. Але завдяки своєчасному застосуванню більшості з них симптоматичних засобів та дезінтоксикаційної терапії, дані ПР майже в усіх хворих були 1- ступеня вираженості, що дозволило продовжити прийом лінезоліду.

Таблиця 2.21

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – скелетні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
1	2	3	4	5
СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВІ				
артралгія	Легкий біль без порушення функцій	Середній біль, застосування анальгетиків /або біль без втрати функції	Виражений біль, з порушенням функції	Біль, що не піддається лікуванню

Продовження таблиці 2.21

1	2	3	4	5
артрит	помірний біль із запаленням, еритема або набрякання суглобів – але без порушення функції	помірний біль із запаленням, еритема або набрякання суглобів – з порушенням функції, але не повсякденної діяльності	сильний біль при запаленні, еритема або набрякання суглобів – порушення повсякденної діяльності	Деформація суглобів
міалгія	Без або з мінімальним зниженням активності	м'язова хворобливість (в іншому ніж місці ін'єкції) або з помірними порушеннями діяльності	важка м'язова хворобливість з вираженим порушенням діяльності	М'язовий некроз

Артралгії були частими у хворих, у котрих у режимі лікування був піразинамід.

Таблиця 2.22

Ступені вираженості основних ПР на ПТП – шкірні

Симптоми ПР за різними органами та системами				
1	2	3	4	5
ШКІРНІ				
шкіра і слизові	еритема; свербіж	дифузний макулопапульозний висип, сухість, лущення	везикуляція або вологе лущення, або виразки	ексфоліативний дерматит, ураження слизових оболонок або еритема, мультиформна, або підозра на Стівенса-Джонсона, або некроз, що вимагає хірургічного

				втручання
--	--	--	--	-----------

Продовження таблиці 2.22

1	2	3	4	5
затвердіння	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
еритема	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
едема	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
висип у місці ін'єкції	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
свербіж	легке свербіння в місці ін'єкції	помірний свербіж в місці ін'єкції	> 30 мм свербіж всього тіла	

Шкірні реакції також є притаманними для кожного їх АМБП, що використовувався у режимі лікування.

2.5 Оцінка результатів лікування та переносимості АМБТ у хворих на МРТБ та РРТБ.

Ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ визначались за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву та загоєння каверн у легенях (МБТ-Кав-); частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначене лише культуральним методом) та збереження каверн у легенях (МБТ-Кав+); перерва лікування на момент завершення ІФ АМБТ на фоні припинення бактеріовиділення методом мікроскопії і засіву (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначене лише культуральним методом) – (Перерва МБТ-); припинення бактеріовиділення загалом (МБТ- загалом); продовження (поява) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та(або) методом засіву на момент завершення ІФ АМБТ (невдача лікування МБТ+); перерва лікування на фоні продовження (появи) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та(або) методом засіву (перерва МБТ+); продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); помер від туберкульозу або інших причин. У хворих, котрим було

встановлено результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ «невдача лікування», цей результат було перенесено як результат ОК АМБТ загалом.

Результати на момент завершення ОК АМБТ оцінювались за стандартними показниками відповідно до УКПМД «Туберкульоз», та наведені у табл. 2.23. Дані показники враховують не тільки безпосередню ефективність лікування, а і програмні невдачі – такі як «перерване лікування». «Успішне лікування» розділене на 2 види: «вилікуваний» та «лікування завершене».

Таблиця 2.23

Оцінка результатів лікування хворих 4 категорії

Результат лікування	Визначення
Вилікуваний	Пацієнт категорії 4, який завершив лікування відповідно до протоколу програми і має принаймні 5 послідовних негативних результатів посіву, зразки для яких відбиралися принаймні через 30днів одне від одного протягом останніх 12 місяців лікування.
Лікування завершене	Хворий, який повністю завершив курс лікування за 4 кат., проте не відповідає критерію «Вилікуваний» через відсутність результатів бактеріологічного дослідження
Невдача лікування	Лікування було припинено, або режим лікування потребує зміни хоча б двох протитуберкульозних препаратів через: • відсутність конверсії при завершенні інтенсивної фази або • ознаки бактеріологічної реверсії до позитивних результатів в фазі продовження лікування після конверсії до негативних результатів
Помер	Хворий 4 кат., який помер від будь-якої причини протягом курсу лікування випадку МР ТБ.
Вибув з під нагляду	Хворий, який перервав лікування на 2 місяці підряд або більше за будь-яких причин.

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

Вартість–ефективність режиму хіміотерапії – це відношення показників абсолютної вартості режиму хіміотерапії щодо ефективності лікування туберкульозу (частота припинення бактеріовиділення). Абсолютна вартість режиму хіміотерапії – це вартість препаратів, які застосовуються у режимі хіміотерапії за фіксований термін, та розраховується згідно цін державної закупівлі ПТП. Чим нижчий показник вартості-ефективності, тим більш доцільний режим хіміотерапії для використання. Для оцінки вартості-ефективності режимів АМБТ зі ступінчастою терапією розраховували, що стаціонарне лікування хворих тривало до припинення бактеріовиділення, після чого хворих виписували зі стаціонару для продовження лікування амбулаторно. Для розрахунків вважали, що перебування хворого на стаціонарному ліжку за добу в середньому по Україні коштувало 16,6 грн. на харчування та 260 грн. – на утримання ліжка, що разом становить 276,6 грн. Лікування амбулаторно у середньому коштувало в 2 рази дешевше.

2.6 Статистична обробка результатів дослідження

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

Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення.

Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 .

Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця.

Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. У разі, якщо розрахункове значення було більше критичного, гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про наявність суттєвого зв'язку між частотами наявності ознак ($p < 0,05$).

Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % ($p < 0,05$) різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент завершення ІФ АМБТ та ОК АМБТ [33, 44, 89, 90, 262].

Взаємозв'язок між анамнезом хворого відносно попереднього лікування та наявністю РРТБ або пре-РРТБ оцінювали за допомогою ВШ за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається.

При низькій частоті події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення відношення шансів дорівнювало 1, це свідчило про відсутність зв'язку між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків менше 1, це свідчило про позитивний вплив даного фактору, направлений на зниження ризику цього наслідку. Якщо значення ВШ було більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається [44, 89, 90, 110, 300, 336, 466, 483].

2.7 Обґрунтування кількості пацієнтів в групах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії

Розмір вибірки залежить від мети дослідження та його методичного

оформлення. У даному дисертаційному дослідженні оптимальний розмір вибірки вираховувався для проспективних досліджень випадок-контроль (2 фрагмент). Дані дослідження були паралельними з розподіленням пацієнтів в групи порівняння у співвідношенні 1:1. Зважаючи на мету та методичне оформлення даного дослідження, оцінка розміру вибірки повинна виконуватись по головній змінній [33].

Головною змінною в даному дослідженні є припинення бактеріовиділення за мазком мокротиння після інтенсивної фази хіміотерапії, що являється дихотомічною змінною [300].

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

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – удосконалений або стандартний режим хіміотерапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії. Враховуючи мету дослідження (доведення різниці між групами порівняння) та обраний розподіл в групах у співвідношенні 1:1, розмір вибірки можна оцінити на підставі наступного виразу [300]:

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

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

z_{α} и z_{β} — відповідні верхні відсоткові точки стандартного нормального розподілу (СНР);

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

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

δ — границя зони міжгрупової різниці показників;

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

За думкою експертів границя зони міжгрупової різниці показників (δ) може дорівнювати 7 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати рівною 0,05 (5 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти рівною 0,2 (20 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80 %. Припускається, що доля відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95%, а в контрольній (p_2) — 65%. Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.24 [300].

Таблиця 2.24

Вихідні дані та результати розрахунку кількості пацієнтів в кожній групі порівняння

Статистичний показник	Значення
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі (p_1), %	95
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна приємна доля клінічно важливих відмінностей (δ), %	7
Припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	30
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	27
Коректування виборки на вибування, осіб	3
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	30

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

За даними глави 2 можна зробити наступні висновки.

Кількість хворих, включених у дослідження, є достатньою. Для вирішення поставлених задач проведено 2 види досліджень – як когортні ретроспективні дослідження (вивчення ефективності АМБП у хворих із різним профілем резистентності та досвідом попереднього лікування та визначення факторів, за котрими клініцист повинен встановлювати прогноз щодо вилікування), так і проспективні обсерваційні (щодо обґрунтування доцільності включення до режимів АМБТ АМБП різних груп), так і проспективні дослідження «випадок-контроль» (вивчення ефективності та вартості-ефективності різних удосконалених режимів АМБТ, у котрі включили ті АМБП, що довели свою ефективність).

Методи обстеження – сучасні та повністю відповідають проведеному дослідженню. Статистична обробка результатів дослідження - сучасна, проведена за параметричними та непараметричними критеріями.

Методи лікування – детально розписані як підходи АМБТ загалом, так і принципи, за якими розроблені удосконалені режими лікування. Детально наведені режими АМБТ для хворих кожної з груп.

Оцінка результатів лікування – сучасна, відповідає світовим стандартам: на момент завершення ІФ АМБТ оцінювались частота та строки припинення бактеріовиділення, загоєння каверн, розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях та зникнення клінічних проявів хвороби; на момент завершення ОК АМБТ результати лікування оцінювались за стандартно прийнятими показниками когортного аналізу.

Окрім того, у групах хворих, котрим призначали удосконалені режими АМБТ, вивчали рецидиви після завершення ОК АМБТ а також вартість-ефективність різних режимів АМБТ.

Велику увагу у дослідженні приділялось безпечності призначеного лікування. В усіх хворих вивчали частоту, вид та ступінь вираженості ПР, та наведені детальні дані щодо симптоматичної терапії, котра була застосована усім хворим, що увійшли у дослідження.

Таким чином, загальна кількість підрозділів у главі 2 становила 7. Підрозділ «Клінічна характеристика дослідження та групи хворих» описує кількість хворих, та детальний розподіл між групами порівняння. Доказовість отриманих результатів базується на тому, що дизайн дослідження включав 2 види досліджень - ретроспективні когортні та проспективні обсерваційні дослідження. Такий дизайн дозволяє завдяки ретроспективним дослідженням визначити основні напрямки дослідження, сформувати цільові групи для проведення подальших проспективних досліджень.

Проспективні дослідження включали велику кількість груп порівняння - для вирішення тих задач, що були поставлені у ході виконання роботи. Кількість хворих між групами порівняння також була достатньою (30 та більше хворих у групах порівняння), що доведено у підрозділі обґрунтування кількості пацієнтів в групах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму АМБТ.

У розділі представлена детальна інформація щодо співставності хворих між групами порівняння за основними показниками, дозволяє зробити статистично обґрунтовані висновки за результатами порівняння щодо застосування тих чи інших режимів.

Методи обстеження, застосовані хворим груп порівняння, сучасні та діляться на 2 частини - моніторингові дослідження ефективності лікування: включають клінічну оцінку, рентгенологічний та мікробіологічний моніторинг, та моніторингові дослідження безпечності режиму, що застосовується (клінічний, лабораторний та інструментальний моніторинг симптомів ПР). Такий розширений перелік можливостей для обстеження відповідає сучасним рекомендаціям ВООЗ щодо застосування активного

фармаконагляду хворим на МРТБ, і є обов'язковою умовою для призначення АМБТ хворим на МРТБ.

Методика лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю МБТ описує особливості удосконалення лікування для хворих груп порівняння, та принципи ступінчастої терапії, що є основою удосконалення розроблених режимів. Окрім того, у даному підрозділі описано види ПР, які можуть виникати на АМБТ, та надана сучасна класифікація та ступені тяжкості різних видів ПР, відповідно до міжнародних рекомендацій. Також описані сучасні ключові принципи АМБТ, що використовувались для складання режимів АМБТ, дози АМБП та принципи удосконалення АМБТ.

Оцінка результатів лікування проведена 2 рази. На момент завершення ІФ АМБТ: за частотою, строками припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду, зникнення клінічних проявів хвороби. На кінець ОК АМБТ: результати оцінювались за показниками когортного аналізу (вилікування, лікування завершене, вибув з-під нагляду, помер, невдача лікування). Також була оцінена частота виникнення рецидивів протягом річного періоду після вилікування.

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО АБО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ЗА ФОРМОЮ ТА ПРОФІЛЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ І ТА ІІ РЯДУ

Дослідження щодо структури МРТБ та РРТБ, відповідно до результатів ТМЧ МБТ (на рідкому та щільному посівних середовищах) проводили як ретроспективне когортне дослідження. Визначали частоту, вид та профіль медикаментозної резистентності МБТ до АМБП І та ІІ ряду серед 855 хворих, що увійшли у дослідження. Результати ТМЧ МБТ у хворих на МР ТБ, наведені в табл. 3.1.

Серед хворих на МР ТБ більшість становлять пацієнти з профілем без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП – 47,1 %. У той же час РР ТБ діагностували у 22,7 % пацієнтів серед усіх випадків МР ТБ, резистентність ізольовано до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП встановили у 10,8 % та у 19,3 % випадків, відповідно. Профіль резистентності МБТ у хворих із новими випадками МРТБ та випадками повторного лікування відрізняється: серед хворих, раніше не лікованих або лікованих у минулому лише АМБП І ряду, порівняно з пацієнтами, лікованими у минулому АМБП І-ІІ ряду, переважає профіль МР ТБ без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП: у 67,8 % та у 56,5 % проти 31,2 % випадків, відповідно ($p < 0,05$).

Не дивлячись на це, у хворих із новими випадками резистентність до фторхінолонів або РР ТБ визначається у великій кількості хворих (8,6 % та 10,5 %), що говорить про велику контагіозність мультирезистентного туберкульозу та високої ймовірності первинного зараження в умовах контакту. У хворих, лікованих у минулому АМБП І-ІІ ряду, порівняно з новими випадками та лікованими АМБП лише І ряду, встановлений найвищий рівень РР ТБ: у 35,4 % проти 10,5 % та 13,0 % хворих, відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Профіль резистентності МБТ у хворих, що у минулому лікувались АМБП менше 1 міс (нові випадки) та випадками повторного лікування (ліковані у минулому лише АМБП I ряду або I-II ряду більше 1 міс)

Кількість хворих	Результати тесту медикаментозної чутливості МБТ							
	МР ТБ чутливість до фторхінолонів та(або) ін'єкційних АМБП		МР ТБ із резистентністю до фторхінолонів		МР ТБ із резистентністю до ін'єкційних АМБП		РР ТБ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Новий випадок, n = 185	117	63,2*	18	9,7	23	12,4	20	10,8
Застосування у минулому АМБП I ряду, n = 294	166	56,5	19	6,5**	69	23,5***	40	13,6
Застосування у минулому АМБП I-II ряду, n = 373	113	30,3	57	15,3	67	18,0	136	36,5#
Загалом, n = 845	395	46,7	94	11,1	159	18,8	197	23,3

Примітки:

1. * – значення показників між групами хворих із новими випадками – та лікованих у минулому АМБП I-II ряду; та лікованих АМБП I та I-II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).
2. ** – значення показників між хворими із новими випадками – та лікованими АМБП I ряду; та лікованими у минулому АМБП I ряду та I-II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).
3. *** – значення показників між хворими із новими випадками - та лікованими АМБП I ряду; та лікованими АМБП I та I-II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).
4. # - значення показників між хворими, лікованими АМБП I-II ряду та I ряду - та новими випадками; та лікованими АМБП II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Серед хворих на МР ТБ більшість становлять пацієнти з профілем без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП – 46,7 %. У той же час РР

ТБ діагностували у 23,3 % пацієнтів серед усіх випадків МР ТБ, резистентність ізольовано до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП встановили у 11,1 % та у 18,8 % випадків, відповідно. Профіль резистентності МБТ у хворих із новими випадками МРТБ та випадками повторного лікування відрізняється: серед хворих, раніше не лікованих або лікованих у минулому лише АМБП I ряду, порівняно з пацієнтами, лікованими у минулому АМБП I-II ряду, переважає профіль МР ТБ без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП: у 63,2 % та у 56,5 % проти 30,3 % випадків, відповідно ($p < 0,05$). Не дивлячись на це, у хворих із новими випадками резистентність до фторхінолонів або РР ТБ визначається у великій кількості хворих (12,4 % та 9,8 %), що говорить про велику контагіозність мультирезистентного туберкульозу. У хворих, лікованих у минулому АМБП I-II ряду, порівняно з новими випадками та лікованими АМБП лише I ряду, встановлений найвищий рівень РР ТБ: у 36,5 % проти 10,8 % та 13,5 % хворих, відповідно ($p < 0,05$).

Частота визначення різних випадків повторного лікування у хворих із різним профілем мультирезистентності МБТ представлена у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Частота визначення різних випадків повторного лікування у хворих із різним профілем мультирезистентності МБТ

Кількість хворих	Дані анамнезу попереднього лікування					
	Новий випадок		Застосування у минулому АМБП I ряду		Застосування у минулому АМБП I-II ряду	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
МР ТБ, n = 648	158	24,4#	254	39,2#	237	36,6#
РР ТБ, n = 197	20	10,2	40	20,3	136	69,0
Загалом, n = 845	185	19,5	294	34,6	373	45,8

Примітка. # - значення показників між хворими на МР ТБ та РР ТБ вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Серед загальної кількості майже половину (45,8 %) становили пацієнти, ліковані у минулому АМБП I-II ряду, в основному за рахунок хворих на РР ТБ (69,0 %), тоді як у хворих на МР ТБ цей показник визначали у 36,6 % хворих, відповідно ($p < 0,05$).

Для оптимального призначення АМБТ необхідно враховувати резистентність МБТ до АМБП. Збереження до АМБП чутливості МБТ – одна з основних вимог ефективного препарату. Тому, для прогнозування, які АМБП можуть бути із більшою вірогідністю включені до режимів АМБТ, доцільно вивчити частоту резистентності до різних АМБП у хворих, залежно від профілю резистентності МБТ та анамнезу попереднього використання АМБП.

Серед хворих на МРТБ важливо знати частоту резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП. Частота реєстрації різних випадків захворювання у хворих із різним профілем резистентності у хворих на МР ТБ (без РР ТБ) відображена на рис. 3.1.

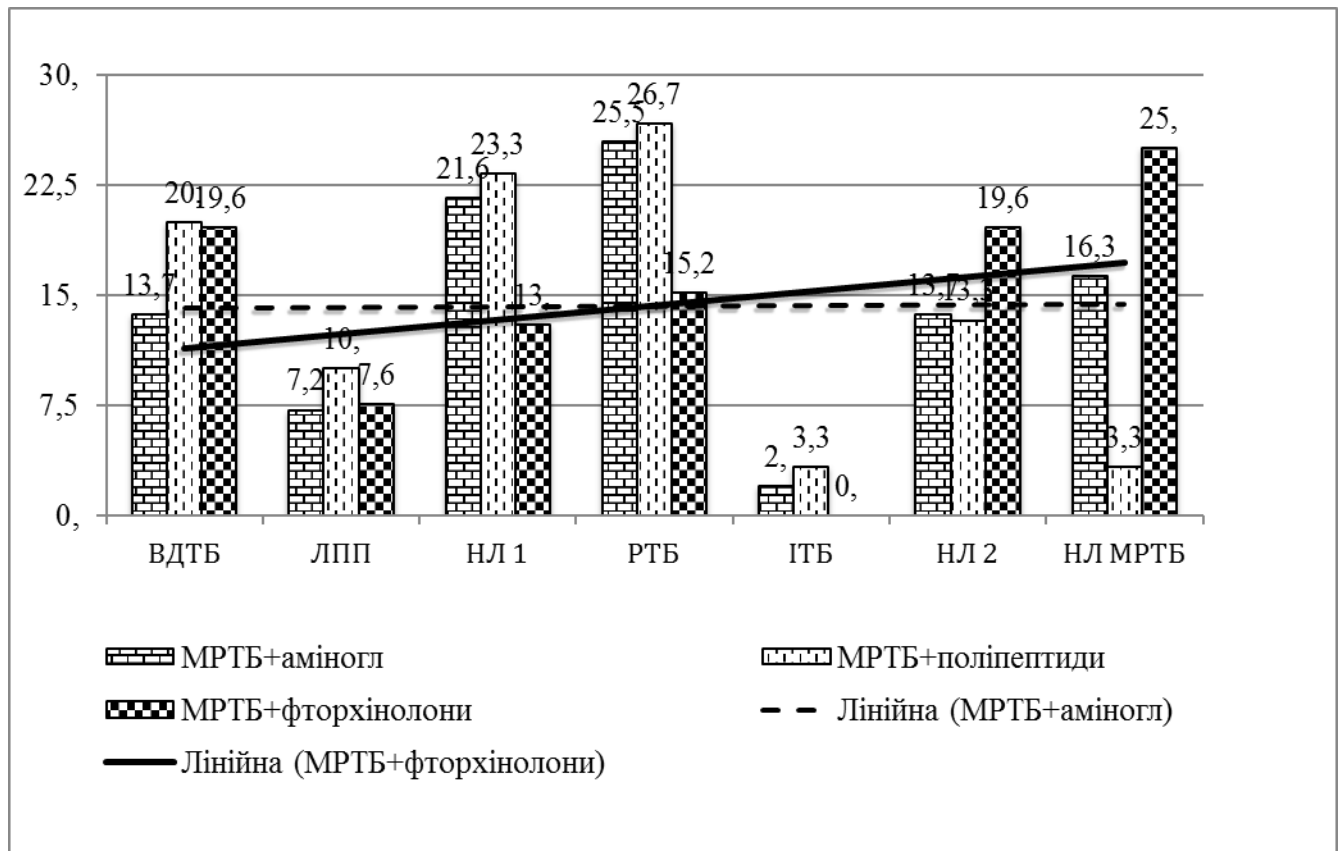


Рис. 3.1 Частота реєстрації резистентності до аміноглікозидів, поліпептидів та фторхінолонів залежно від випадку захворювання у хворих на МРТБ (без РРТБ)

Загалом резистентність до аміноглікозидів (без поліпептидів) була встановлена у 153 хворих. Із них хворих із новими випадками – 21 (13,7 %), лікування після перерви - 11 (7,2 %), невдача 1-го курсу – 33 (21,6 %), невдача повторних курсів – 21 (13,7 %), рецидив – 39 (25,5 %), невдача МРТБ – 25 (16,3 %), інший туберкульоз – 26 (2,0 %).

Хворих із резистентністю до поліпептидів було 30 осіб. Із них хворих із новими випадками – 6 (20,0 %), лікування після перерви - 3 (10,0 %), невдача 1-го курсу – 7 (23,3 %), невдача повторних курсів – 4 (13,3 %), рецидив – 8 (26,7 %), невдача МРТБ – 1 (3,3 %), інший туберкульоз – 1 (3,3 %). Хворих із резистентністю до фторхінолонів – 92 хворих. Із них хворих із новими випадками – 18 (19,6 %), лікування після перерви - 7 (7,6 %), невдача 1-го курсу – 12 (13,0 %), невдача повторних курсів – 18 (19,5 %), рецидив – 14 (15,2 %), невдача МРТБ – 23 (25,0 %), інший туберкульоз – 0 (0). Встановлено, що серед хворих із резистентністю до поліпептидів значно менше було хворих із випадків «невдача МРТБ».

Також визначена несприятлива тенденція щодо резистентності до аміноглікозидів та поліпептидів: така резистентність була визначена у значному відсотку хворих, що були з випадків «новий», «рецидив» та «невдача 1-го курсу, тобто серед випадків, котрим не повинні були застосовуватись препарати 2-го ряду.

Така ситуація говорить про швидке розвинення резистентності до ін'єкційних АМБП, поширення таких штамів серед хворих, що у кінці кінців призводить до та виявлення високого рівня первинної резистентності до ін'єкційних АМБП та зменшення їх ролі для формування ефективних режимів АМБТ.

Резистентність до фторхінолонів переважала серед хворих із випадків «невдач МРТБ» та «невдач 2-го курсу», що говорить про переважання придбаної резистентності до фторхінолонів та можливості формування повноцінних схем лікування з фторхінолонами для випадків МРТБ, у котрих раніше фторхінолони не використовували.

Для визначення у подальшому прогнозу розвинення резистентності до основних АМБП 2 ряду, потрібно розуміти динаміку визначення такої резистентності по роках.

Така динаміка потрібна для розуміння, наскільки швидко у популяції відбувається поширення резистентності до ключових препаратів режиму – фторхінолонів та ін'єкційних АМБП.

Динаміка визначення резистентності до фторхінолонів а також РРТБ по роках серед 470 хворих на «нові випадки» або лікованих раніше тільки АМБП 1-го ряду, представлена на рис. 3.2.

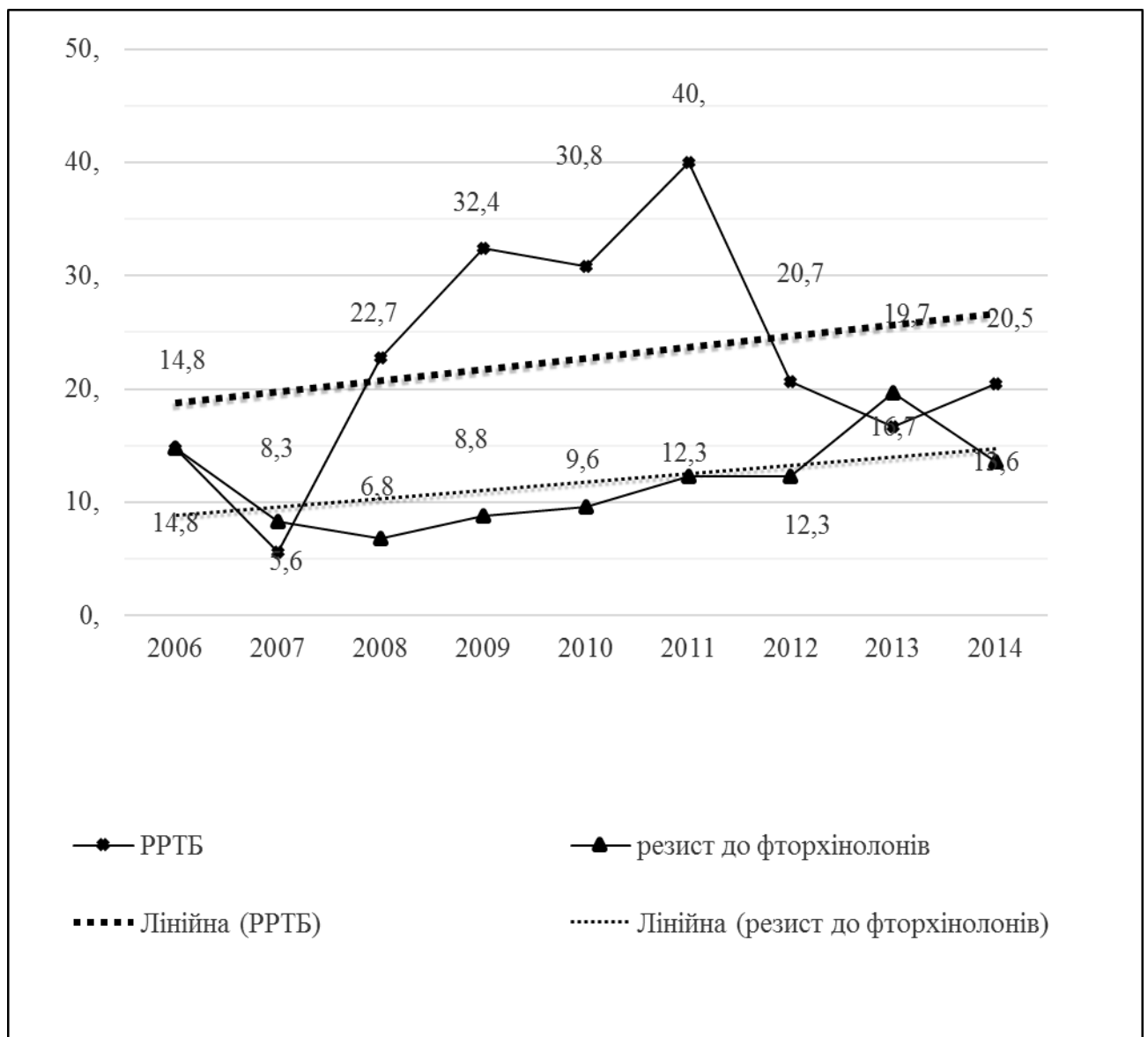


Рис. 3.2 Тенденція частоти визначення резистентності до фторхінолонів та РРТБ серед хворих на нові випадки, 2006-2014 роки включно, %

Кількість хворих, котрі увійшли у дослідження, становила по роках: у 2006 – 27 хворих, 2007 – 36, 2008 – 44, 2009 – 34, 2010 – 52, 2011 – 65, 2012 – 65, 2013 – 66, 2014 – 44 хворих, відповідно. РРТБ було встановлено у 4 (14,8 %), 2 (5,6 %), 10 (22,7 %), 11 (32,4 %), 16 (30,8 %), 26 (40,0 %), 20 (20,7 %), 11 (16,7 %), 9 (20,5 %) хворих, відповідно; резистентність до фторхінолонів (без РРТБ) – у 4 (14,8 %), 3 (8,3 %), 3 (6,8 %), 3 (8,8 %), 5 (9,6 %), 8 (12,3 %), 8 (12,3 %), 13 (19,7 %), 6 (13,6 %) хворих, відповідно. Загальна тенденція з 2006 по 2014 роки виявлена як зростання резистентності до офлоксацину (з або без резистентності до ін'єкційних АМБП) – серед хворих, що не отримували АМБП 2-го ряду в минулому. Така тенденція є несприятливим прогностичним чинником, що може свідчити про втрачання у майбутньому фторхінолонів як одним із ефективних АМБП у режимі антибактеріальної терапії.

Частота медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МР ТБ (без РРТБ) з різним анамнезом попереднього лікування до кожного АМБП представлено у табл. 3.3. Серед хворих на МР ТБ, простежується однакова залежність: у хворих, котрим застосували у минулому АМБП, частота резистентності до основних із АМБП II ряду (фторхінолони, аміноглікозиди та протіонамід) вище, порівняно з хворими, котрим у минулому не застосовували АМБП. Найвищий рівень резистентності серед хворих із новими випадками, лікованими у минулому АМБП I ряду, лікованими АМБП I-II ряду визначили до: етіонаміду(протіонаміду): – у 35,4 %, у 45,3 %, у 54,0 % хворих, відповідно; етамбутолу – у 53,8 %, 45,7 %, 47,3 % хворих, відповідно. У третини хворих встановили резистентність до Z та ін'єкційних АМБП, та високу резистентність до офлоксацину – у 7,1 – 23,6 % випадків. Найнижчий рівень резистентності серед груп порівняння визначили до Ras: у 6,3 %, у 2,0 %, у 5,9 % хворих, відповідно. Несприятливим епідеміологічним фактором є те, що у хворих на МРТБ без досвіду застосування АМБП II ряду визначається резистентність до Sm: у 3,8 % хворих із новими випадками, у 5,9 % хворих, лікованих у минулому АМБП I ряду.

Таблиця 3.3

Частота резистентності до різних АМБП у хворих на МРТБ (без РРТБ)

Препарат, до якого визначали резистентність МБТ з будь якої комбінації/різні комбінації резистентності МБТ	Кількість хворих					
	Новий випадок (n = 158)		Застосування у минулому АМБП I ряду (n = 254)		Застосування у минулому АМБП I-II ряду (n = 237)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Е	85	53,8	116	45,7	112	47,3
Z	55	34,8	105	41,3	76	32,1
Km (Am)	21	13,3*	64	25,2	68	28,7
Cm	6	3,8	15	5,9	9	3,8
Et	56	35,4*	115	45,3	128	54,0
Q	18	11,4*	18	7,1**	56	23,6
PAS	10	6,3	5	2,0	14	5,9
H+R	5	3,1	6	2,3	0	0
H+R+АМБП I ряду	84	53,2	100	39,4	67	28,3
H+R+АМБП I-II ряду	74	46,8	174	68,5	170	71,7

Примітки:

1. * – значення показників між хворими із: новими випадками – та лікованими у минулому АМБП I ряду; новими випадками та лікованими АМБП I-II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).
2. ** – значення показників між хворими, лікованими у минулому АМБП I ряду та лікованими АМБП I-II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на РР ТБ з різним анамнезом попереднього лікування представлений у табл. 3.4.

Серед хворих на РР ТБ із новими випадками, лікованими у минулому АМБП I ряду, лікованими АМБП I-II ряду – встановлений високий рівень резистентності МБТ до усіх АМБП. Несприятливим епідеміологічним фактором

є висока резистентність МБТ до капреоміцину (35,0 – 70,0 %). Такі результати важливі для планування закупівель АМБП для хворих на РР ТБ. Також несприятливим фактором є те, що рівень резистентності до різних АМБП дуже високий навіть у хворих із новими випадками РР ТБ. Такі результати говорять про необхідність формування для хворих на РР ТБ режимів АМБТ, із обов'язковим включенням резервних та/або нових АМБП.

Таблиця 3.4

Частота резистентності до різних АМБП у хворих на РРТБ

Препарат, до якого визначали резистентність МБТ з будь якої комбінації	Кількість хворих					
	Новий випадок (n = 20)		Застосування у минулому АМБП I ряду (n = 40)		Застосування у минулому АМБП I-II ряду (n = 136)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
E	16	80,0	24	60,0	105	77,2
Z	8	40,0	20	50,0	46	33,8
Km (Am)	18	90,0	38	95,0	124	91,2
Cm	14	70,0*	14	35,0	64	42,6
Et	14	70,0	24	60,0	96	70,6
Q	20	100	40	100	136	100
PAS	0	0*	7	17,5	33	24,3

Примітка. * – значення показників між хворими із: новими випадками – та лікованими у минулому АМБП I ряду; новими випадками та лікованими АМБП I-II ряду - вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати досліджень, викладені вище, можна зробити наступні висновки.

У структурі хворих на МР ТБ майже не зустрічається профіль

резистентності ізоніазид + рифампіцин, а з високою частотою зустрічаються прогностично несприятливі форми резистентності МБТ: РР ТБ – у 23,3 %, МР ТБ із резистентністю до фторхінолонів – у 11,4 %, МР ТБ із резистентністю до ін'єкційних АМБП – 17,1 %. Таким чином скорочені режими АМБТ, рекомендовані ВООЗ, в Україні не актуальні.

Профіль резистентності МБТ у хворих на МРТБ із новими випадками та випадками повторного лікування відрізняється: серед хворих, раніше не лікованих АМБП II ряду, порівняно з лікованими, переважає відсутність резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП ($p < 0,05$).

Не дивлячись на це, у хворих із новими випадками резистентність до фторхінолонів або РР ТБ визначається у великій кількості хворих (9,7 та 10,8 %), що говорить про велику контагіозність мультирезистентного туберкульозу та високої ймовірності первинного зараження в умовах контакту. У хворих, лікованих у минулому АМБП II ряду, порівняно з новими випадками та лікованими АМБП лише I ряду, встановлений найвищий рівень РР ТБ ($p < 0,05$) [166, 390, 443, 444].

Серед хворих на МР ТБ (без РР ТБ) найбільшу кількість пацієнтів, лікованих у минулому АМБП I-II ряду, встановили при резистентності до фторхінолонів – у 60,6 % випадках, порівняно з 28,6 % або 42,1 % хворих, у котрих не було резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП або визначали резистентність тільки до ін'єкційних АМБП ($p < 0,05$). Окрім того, встановлено висловий рівень резистентності до фторхінолонів або аміноглікозидів у хворих із новими випадками МР ТБ (без РР ТБ) [168, 226, 442].

Серед хворих на МР ТБ, простежується однакова залежність: у разі застосування у минулому АМБП I-II ряду частота резистентності до любого із АМБП II ряду вище, порівняно з новими випадками або котрим призначали протягом попередніх курсів лише АМБП I ряду. Лише резистентність до Km(Am) встановили достовірно рідше у пацієнтів з новими випадками, порівняно з лікованими АМБП I ряду (14,5 % проти 43,4 %), $p < 0,05$. Серед

хворих на РР ТБ встановлено високі рівні резистентності МБТ до усіх АМБП I-II ряду, не залежно від анамнезу попереднього лікування. Це є обґрунтуванням щодо вивчення ефективності лікування різних за інтенсивністю режимів АМБТ окремо не тільки у хворих на МР ТБ або РР ТБ, та окремо у хворих, котрим застосовували у минулому АМБП II ряду чи ні. [2, 26, 107].

Загальними висновками даного дослідження є наступні.

В Україні переважає високий рівень резистентності до АМБП II ряду (особливо до фторхінолонів та або аміноглікозидів) у хворих на МРТБ, у тому числі з новими випадками, що говорить про обмежену можливість використання для хворих на МРТБ скороченого стандартного режиму, рекомендованого ВООЗ (9-ти місячний режим на основі клофазиміну).

У структурі хворих на МРТБ, велика кількість людей, котрі були ліковані у минулому АМБП II ряду. Більшість таких хворих мають або РРТБ, або пре-РРТБ. Врахування факту того, що хворі були раніше ліковані АМБП 2-го ряду у минулому, необхідне для планування закупівель АМБП: для раніше лікованих хворих потрібно призначати більш інтенсивні режими лікування, як правило індивідуалізованими режимами з включенням нових АМБП.

Якщо розрахунки АМБП у складі АМБТ робити для хворих виключно за профілем резистентності (у МРТБ або РРТБ), можна зробити помилки у розрахунках. Так як навіть хворі на МРТБ, що не мають резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП, вже повинні лікуватись більш інтенсивними режимами АМБП, ніж нові випадки із таким же профілем резистентності.

Вивчення режимів АМБТ у хворих на МРТБ потрібно проводити окремо у хворих з новими випадками та раніше лікованими, або ж кількість хворих, лікованих АМБП II ряду у минулому, повинна бути однаковою між групами порівняння.

Виявлена наступна загальна тенденція з 2006 по 2014 роки: зростання з року в рік резистентності до офлоксацину (з або без резистентності до ін'єкційних АМБП) – серед хворих, що не отримували АМБП 2-го ряду в

минулому. Така тенденція є несприятливим прогностичним чинником, що може свідчити про втрачання у майбутньому фторхінолонів як одних із основних АМБП [107, 197].

Таким чином, структура мультирезистентного або туберкульозу легень із розширеною резистентністю за формою та профілем медикаментозної резистентності до АМБТ I та II ряду є важливою складовою для оцінки щодо планування наступної тактики лікування для хворих на МРТБ та РРТБ.

Потрібно розуміти, що не можна для усіх хворих використовувати одні єдині критерії щодо формування режимів АМБТ.

Так, серед хворих із новими випадками та тих, що ліковані у минулому лише АМБП I ряду, більш ніж у 60 % переважають хворі, що не мають резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП.

Тобто, більшості хворих на нові випадки можна використовувати удосконалені скорочені режими або звичайної тривалості - зі стандартним складом АМБП I та II ряду.

Навіть хворим на нові випадки пре-РРТБ та РРТБ, можна сформувати режими АМБТ без нових АМБП (так як для нових випадків вибір АМБП різних груп залишається широким, особливо коли резистентність констатована не до усіх фторхінолонів та ін'єкційних АМБП).

Серед хворих, лікованих раніше, навпаки, у 60 % хворих зустрічається той чи інший варіант пре-РРТБ або РРТБ, а також досвід неефективного використання АМБП I та II ряду, що свідчить про втраченість резервів АМБТ та необхідність для формування адекватних режимів (не менше 4-х ефективних АМБТ) включати до режиму нові АМБТ (бедаквілін, деламанід).

Якщо оцінювати структуру хворих на МРТБ, то серед даної категорії, хворих лікованих АМБП II ряду було лише 36,6 % хворих, тоді як серед хворих на РРТБ - 69,0 % пацієнтів ($p < 0,05$). Тобто, якщо у структурі загальної кількості хворих будуть переважати випадки РРТБ, то більшість із них будуть мати досвід неефективного лікування у минулому, що буде потребувати обов'язкового включення обох нових АМБП у схеми АМБТ (і бедаквіліну, і

деламаніду), а також вартісних АМБП групи резерву (карбапенеми). Це важливо розуміти для країн, котрі стоять на шляху отримання нових АМБП. У таких країнах, призначення нових АМБП потрібно проводити у першу чергу для нових випадків пре-РРТБ та РРТБ.

Якщо оцінювати окремо резистентність до фторхінолонів, встановлено, що вона є вищою для хворих із випадків невдач лікування.

Резистентність до ін'єкційних АМБП реєструвалася з однаковою частотою між хворими із різних випадків. Це говорить про те, що резистентність до фторхінолонів розвивається швидко у разі неефективного їх використання протягом попередніх курсів АМБТ.

Тобто, у разі неефективності АМБТ із включенням фторхінолонів та без нових АМБТ, не потрібно чекати встановлення «невдачі лікування» на 8-му міс АМБТ, а потрібно змінювати режим АМБТ протягом перших місяців неефективного лікування.

Такі висновки підтверджуються аналізом тенденції частоти визначення резистентності до фторхінолонів та РРТБ серед хворих на нові випадки, за 2006-2014 роки включно: зареєстровано зростання частоти встановлення резистентності до фторхінолонів за період з 2006 по 2014 роки. Оскільки фторхінолон є ключовим АМБП у режимі лікування хворих на МРТБ, у разі резистентності до нього, потрібно підсилювати лікування іншими потужними АМБП, що мають бактерицидну та/або стерилізуючу дію.

За рекомендаціями ВООЗ, 9-ти місячний скорочений режим призначається хворим, що не мають резистентності до піразинаміду та етамбутолу (тобто профіль резистентності Рез I (HR). За результатами даної роботи отримано, що такий профіль резистентності зустрічається максимум у 3 % випадків, не лікованих раніше АМБП II ряду.

Тобто, рекомендований ВООЗ скорочений режим АМБТ, котрий раніше був названий як «Бангладешський», може бути використаний для країн, у котрих резистентність до АМБП 1 та 2 ряду не є такою високою, як у країнах пострадянського простору, де був багаторічний досвід використання різних

АМБП 1 та 2 ряду.

Це свідчить про необхідність пошуку інших, удосконалених скорочених режимів АМБТ для таких хворих, що і стало однією із задач даної наукової роботи.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ ЩОДО ВИНИКНЕННЯ РІЗНИХ ФОРМ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

4.1 Групи ризику щодо виникнення мультирезистентного туберкульозу із резистентністю до фторхінолонів, мультирезистентного туберкульозу із резистентністю до ін'єкційних АМБП

Оскільки за результатами попереднього дослідження встановлені високі рівні резистентності до АМБПІ ряду серед хворих на МРТБ, потрібно розуміти, які хворі є ризиковими щодо наявності різних видів резистентності.

Така інформація особливо необхідна, коли результат лінійного зонд-аналізу недоступний. За умови відсутності результатів МГ методів дослідження, лікарю потрібно мати так званий «клінічний портрет» хворого, що має високий ризик наявності не тільки МРТБ, але і його несприятливих видів – пре-РРТБ або РРТБ.

Прогностичні критерії щодо розвинення пре-РРТБ із резистентністю до фторхінолонів серед загальної кількості хворих на МРТБ (без РРТБ) представлені в табл. 4.1.

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 до розвитку РРТБ.

Таблиця 4.1

**Відношення шансів щодо наявності резистентності до фторхінолонів у
хворих з МРТБ (без РРТБ)**

Групи хворих на МРТБ із різними прогностичними критеріями	Резистентність до фторхінолонів у хворих з МРТБ (без РРТБ та резистентності до ін'єкційних АМБП)		ВШ (95 % CI)
	Є n = 84	Немає n= 366	
Доведений МРТБ контакт	9	18	2,32 (1,00-5,36)
Раніше не ліковані АМБП	13	103	0,47 (0,25-0,88)
Нетривале (до 2-х років) застосування у минулому АМБП	63	317	0,46 (0,26-0,83)
Тривале (більше 2-х років) застосування у минулому АМБП	21	49	2,16 (1,21-3,84)
Застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів	44	122	2,20 (1,36-3,56)
Застосування в минулому протитуберкульозних препаратів лише I ряду	17	111	0,58 (0,33-1,04)
Застосування в минулому протитуберкульозних препаратів I – II ряду	54	51	11,12 (6,51-18,99)
Великі каверни (перед початком лікування)	30	98	1,52 (0,92-2,51)
Множинні каверни (перед початком лікування)	49	156	1,88 (1,17-3,05)
Поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях	62	259	1,16 (0,68-1,99)
Масивне бактеріовиділення при вступі за мазком	79	278	5,00 (1,96-12,74)
Погана прихильність до лікування в анамнезі	25	90	1,30 (0,77-2,20)
Наявність побічних ефектів загалом	45	124	2,25 (1,39-3,64)
Наявність виражених ПР	29	97	1,46 (0,88-2,43)

Прогностичні критерії щодо розвитку пре-РРТБ із резистентністю до ін'єкційних АМБП серед загальної кількості хворих на МРТБ (без РРТБ) представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Відношення шансів щодо наявності резистентності до ін'єкційних АМБП у хворих з МРТБ (без РРТБ)

Групи хворих на МРТБ із різними прогностичними критеріями	Резистентність до ін'єкційних АМБП у хворих з МРТБ (без РРТБ та резистентності до фторхінолонів)		ВШ (95 % СІ)
	Є n = 121	Немає n= 249	
Доведений МРТБ контакт	9	16	0,43 (0,25-0,87)
Раніше не ліковані АМБП	14	55	0,46 (0,25-0,87)
Нетривале (до 2-х років) застосування у минулому АМБП	81	151	1,31 (0,83-2,07)
Тривале (більше 2-х років) застосування у минулому АМБП	21	38	1,17 (0,65-2,09)
Застосування більше 1 міс у минулому ін'єкційних АМБП	19	33	1,22 (0,66-2,25)
Застосування в минулому АМБП I ряду	47	96	0,99 (0,65-1,58)
Застосування в минулому АМБП I – II ряду	60	98	1,52 (0,98-2,35)
Великі каверни (перед початком лікування)	50	86	1,33 (0,85-2,09)
Множинні каверни (перед початком лікування)	68	115	1,49 (0,97-2,31)
поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях	85	169	1,12 (0,7-1,79)
Масивне бактеріовиділення при вступі (виявлено методом мікроскопії мазка)	98	205	0,91 (0,52-1,60)
Погана прихильність до лікування в анамнезі	35	76	0,93 (0,58-1,49)
Наявність ПР загалом	47	88	1,16 (0,74-1,82)
Наявність виражених ПР	21	39	1,13 (0,63-2,02)

На виникнення пре-РРТБ із аміноглікозидами/поліпептидами впливає тільки анамнез застосування у минулому АМБП 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.

4.2 Групи ризику щодо виникнення туберкульозу легень із розширеною резистентністю МБТ

Оскільки кількість хворих на РРТБ зростає, потрібно розуміти, чи відрізняється «клінічний портрет» хворого на РРТБ з хворими, що мають МРТБ. Прогностичні критерії щодо розвитку РРТБ серед загальної кількості хворих на МРТБ (без пре-розширеної резистентності - резистентності до фторхінолонів або аміноглікозидів) представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Відношення шансів щодо наявності РРТБ у хворих з МРТБ

Групи хворих на МРТБ із різними прогностичними критеріями	РРТБ		ВШ (95 % CI)
	Є n = 177	Немає n= 366	
Доведений МРТБ контакт	24	18	3,03 (1,06-5,75)
Раніше не ліковані АМБП	16	103	0,25 (0,14-0,45)
Нетривале (до 2-х років) застосування у минулому АМБП	133	317	0,47 (0,30-0,74)
Тривале (більше 2-х років) застосування у минулому АМБП	44	49	2,14 (1,36-3,37)
Застосування в минулому АМБП I ряду	35	152	0,35 (0,23-0,53)
Застосування в минулому АМБП I – II ряду	126	111	5,68 (3,83-8,42)
Застосування більше 1 міс у минулому фторхінолонів та ін'єкційних АМБП	157	51	48,49 (27,93-84,16)
Великі каверни (перед початком лікування)	83	98	2,41 (1,66-3,51)
Множинні каверни (перед початком лікування)	116	156	2,56 (1,76-3,72)
Поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях	151	259	2,40 (1,49-3,85)
Масивне бактеріовиділення при вступі	153	278	2,02 (1,23-3,30)
Погана прихильність до лікування	47	90	1,11 (0,74-1,67)
Наявність ПР загалом	73	124	1,37 (0,95-1,98)
Наявність виражених ПР	57	97	1,32 (0,89-1,95)

Отже, ризикові фактори пре-РРТБ із фторхінолонами однакові із ризиковими факторами розвитку РРТБ.

Проведені дослідження дозволяють виділити групи пацієнтів з МРТБ, у котрих встановлені високі шанси що до розвинення у них РРТБ та пре-РРТБ: різновидів МРТБ (без РРТБ) із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП. Це хворі, що у минулому отримували протитуберкульозну хіміотерапію препаратами I – II ряду тривалістю більше 2-х років, мали перед початком лікування поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях та множинні великі каверни, у котрих протягом ІФХТ розвинулись побічні ефекти, у тому числі виражені, що призвели до відміни препарату, котрий їх викликав, доведений МРТБ контакт, застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних АМБП та погану прихильність до лікування з анамнезу [26, 105, 165, 210].

Отже, вивчення структури хворих на МРТБ (окремо у хворих з РРТБ), удосконалення підходів лікування з метою підвищення їх ефективності лікування потрібно проводити окремо у хворих з різними випадками захворювання: раніше не лікованими та лікованими АМБП I ряду проти лікованих у минулому АМБП I – II ряду. Окрім цього треба враховувати поширеність інфільтративно-вогнищевих та деструктивних змін у легенях перед початком лікування та виникнення під час ІФХТ побічних ефектів, особливо виражених, що призвели до відміни препарату, котрий їх викликав. Особливістю груп ризику щодо розвинення РРТБ із резистентністю до ін'єкційних АМБП є нетривале (до 2-х років) застосування у минулому протитуберкульозних препаратів, що говорить про ризик розвитку резистентності до ін'єкційних АМБП за короткий строк, порівняно з РРТБ та МРТБ із резистентністю до фторхінолонів.

Таким чином, основними прогностичним факторами ризику несприятливих профілів резистентності МБТ є досвід використання у минулому АМБП 2-го ряду (у першу чергу – фторхінолонів та ін'єкційних АМБП, наявність у легенях перед початком лікування поширеного туберкульозу із великими та множинним кавернами, та у багатьох випадках – погана прихильність до лікування.

Клінічне значення даних прогностично несприятливих факторів ризику є наступним. Для хворих на нові випадки МРТБ, коли не доступні швидкі методи діагностики (Geno Type), бажано перед призначенням лікування враховувати ці дані, та не призначати даним контингентам скорочених мало інтенсивних режимів АМБТ. Скорочення лікування для таких хворих повинно бути проведене тільки у разі додавання до режиму АМБТ АМБП із бактерицидною дією.

Таким чином, прогнозування груп ризику щодо виникнення різних форм ХРТБ включало проведення окремого аналізу серед різних контингентів хворих - із різним профілем резистентності (МРТБ або пре-РРТБ або РРТБ). У ході дослідження встановлено, що більшість несприятливих факторів - однакова, як для розвинення резистентності до фторхінолонів, так і ін'єкційних АМБП, так і для резистентності одночасно до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП.

Новими даними за результатами даного дослідження є те, що ризиковими чинниками до розвинення пре-РРТБ та РРТБ є не тільки досвід попереднього використання тривалий час різних АМБП, а і оцінка клінічного стану, поширеності туберкульозного процесу у легенях (поширений процес), низької прихильності до лікування, поганої переносимості АМБТ. Особливий негативний вплив на розвинення резистентності мала погана прихильність хворих до лікування, що потребувала додаткового вивчення впливу даного несприятливого чиннику також і на ефективність лікування.

Такий підхід доводить те, що визначення прогнозу щодо розвинення різних видів резистентності МБТ повинно бути комплексним та ґрунтуватись не тільки на результатах мікробіологічних досліджень, а і клініко-лабораторних, анамнестичних та психо-соціальних показниках. Тобто, визначення тактики лікування, вибору режиму АМБТ повинно ґрунтуватись на декількох чинниках, з метою попередження поширення резистентності МБТ: анамнез використання у минулому АМБТ II ряду, зокрема - фторхінолонів та ін'єкційних АМБП; інформація щодо РРТБ контакту; поширеність туберкульозних змін у легенях та

масивне бактеріовиділення (що є одними із основних ознак курабельності туберкульозного процесу); погана прихильність до лікування.

Усвідомлення того, що на формування резистентності можуть впливати багато чинників, допоможе правильно проводити політику щодо попередження розвинення такої резистентності на рівні країни, та використовувати індивідуалізовані підходи щодо ведення таких хворих.

Визначення чітких факторів ризику потрібно для вивчення у подальшому ефективності лікування окремо у хворих із різним профілем резистентності та досвідом використання АМБП у минулому.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ, ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ

5.1 Неприятливі фактори, що значимо знижують ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

За вітчизняними та міжнародними нормативними документами, моніторинг лікування хворих проводиться методом посіву на щільне середовище, як в Україні, та лікування змінюється, коли у хворого не припиняється або відновлюється бактеріовиділення. Але дуже часто клініцисти ще до отримання результатів неефективності на фоні лікування, не маючи дієвих інструментів для зміни лікування до отримання результату посіву. Дуже важливо визначати несприятливі фактори неефективного лікування від початку та у процесі АМБТ, та хворим з «клінічним портретом» ризику невдачі мати можливість підсилювати лікування ще до отримання позитивної культури та результату контрольного ТМЧ МБТ.

Окрім того, оскільки за результатами попереднього дослідження були встановлені несприятливі фактори розвитку пре-РРТБ та РРТБ, що мають найнижчу ефективність лікування, доцільно було б встановити такий «клінічний портрет» хворого, котрий має результат «невдача лікування». Таке дослідження важливе з двох причин: для планування тактики лікування від його початку для окремих «ризикових» контингентів хворих в бік переваги індивідуалізованого підходу, та для можливості підсилення лікування таким хворим, у разі визначення перших клінічних ознак неефективності лікування, до отримання результатів посівів. У когортному ретроспективному дослідженні було вивчено, які несприятливі фактори наявні у хворих від початку лікування або виникли у процесі лікування, у котрих бактеріовиділення не припиняється у процесі лікування. Оцінка впливу на ефективність лікування (частоту припинення

бактеріовиділення) різних несприятливих факторів представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Зв'язок між результатами лікування хворих на МРТБ і РРТБ та різними факторами

Клінічні фактори		Кількість хворих		χ^2 розрахункове	χ^2 критичне	Р
		МБТ (+) за посівом, n=312	МБТ (-) за посівом, n=175			
1		2	3	4	5	6
Випадок МРТБ	новий випадок	61	18	7,08	3,84	<0,05
	повторне лікування	251	157			
Кількість та розміри деструкцій*	1 до 4 см у діаметрі	97	29	14,73	3,84	<0,05
	2 та >різного розміру	193	142			
Інфільтративно-вогнищеві зміни	обмежені	125	32	19,16	3,84	<0,05
	поширені	212	143			
Клінічні прояви хвороби	відсутні	63	17	8,97	3,84	<0,05
	наявні	249	158			
Прихильність до лікування	добра	209	72	30,68	3,84	<0,05
	погана	103	103			
Раніше лікований	не лікований/І рядом АМБП	172	61	18,46	3,84	<0,05
	І – ІІ рядом АМБП	140	114			
Стать	жіноча	112	64	0,02	3,84	>0,05
	чоловіча	200	111			
Вік	< 31 років	150	90	0,50	3,84	>0,05
	31 або >років	162	85			
Масивність бактеріовиділення (при вступі)	тільки культурою	63	10	18,44	3,84	<0,05
	методом мікроскопії	249	165			
Резистентність до Ofx	немає	253	82	4,47	3,84	<0,05
	є	26	17			
Резистентність до Km/Am/Cm	немає	193	71	1,61	3,84	>0,05
	є	76	38			

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7
Інтенсивність АМБТ	4-7 ефективних АМБП	218	138	3,91	3,84	<0,05
	3 ефективних АМБП	27	30			
Інтенсивність АМБТ	додаткове призначення АМБП, до яких встановлена резистентність	178	113	2,64	3,84	>0,05
	тільки АМБП, до яких визначена чутливість МБТ	134	62			
Побічні реакції на АМБП	відсутні ПР на АМБП або ті, що ліквідовані симптоматичними засобами	256	151	1,46	3,84	>0,05
	наявні ПР на АМБП, що призвели до їх відміни	56	24			
Профіль резистентності МБТ	МРТБ	269	109	36,96	3,84	<0,05
	РРТБ	43	66			

Примітки:

1. * – у 461 хворих визначали деструктивні зміни;
2. ** – у 378 хворих визначали МРТБ .

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 ($\chi^2 p=30,68$). Тобто,

сумнівний прогноз щодо вилікування визначали за 3-ма основними 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).

5.2 Ефективність лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ на кінець інтенсивної фази антимікобаторіальної терапії

Оскільки основним несприятливим фактором отримання невдачі лікування, та зокрема продовження бактеріовиділення, є саме наявність у хворих РРТБ, було проведено ретроспективне когортне дослідження щодо порівняння результатів лікування на момент завершення ІФ АМБТ серед 373 хворих на МРТБ та РРТБ, котрим були застосовані однакові підходи до формування режимів АМБТ. Дослідження проводили як ретроспективне когортне.

Із усіх 373 хворих, яких включили у дослідження, МРТБ констатували у 285 (76,4 %), РРТБ — у 88 (23,6 %).

Хворих розподілили на 2 групи: пацієнти з МРТБ (285 хворих) — І група, пацієнти з РРТБ (88 хворих) — ІІ група.

Хворі обох груп були співставні за віком, переважали хворі віком від 18 до 40 років — 70,1 % та 81,5 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Також пацієнти груп спостереження були співставні за статтю: була однаковою ($p > 0,05$) кількість чоловіків (64,6 і 62,0 %, відповідно) та жінок (35,4 – 38,0 %, відповідно).

Наведені дані підтверджують актуальність проблеми МРТБ та РРТБ, оскільки на ці тяжкі форми туберкульозу хворіють особи переважно молодого репродуктивного і працездатного віку.

Хворі груп порівняння (І та ІІ) не відрізнялись згідно ознак випадку захворювання: повторне лікування протягом 2-х років (невдача І або ІІ курсу,

рецидив, перерва лікування) констатували у 64,9 % та у 65,2 % пацієнтів, хронічний туберкульоз (лікування більше 2-х років) — у 19,5 % та у 28,3 % хворих, новий випадок туберкульозу (раніше не лікували) — у 15,5 % та у 6,5 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

В усіх пацієнтів були поширені (більше 1 долі при однобічному ураженні легень або двобічний процес різної поширеності) інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях, та у більшості — 2 та більше порожнини розпаду діаметром 4 см та більше (у 38,7 та 55,3 %, відповідно, $p > 0,05$).

Інші види деструктивних змін у легенях діаметром до 4 см (1 порожнина розпаду діаметром до 4 см, 2 та більше порожнини розпаду діаметром до 4 см) зустрічали однаково часто — у 14,4 % проти 13,2 % та у 23,2 % проти 21,1 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

За даними анамнезу захворювання хворим 1-ї та 2-ї групи попереднє лікування проводили АМБП тільки I ряду — 35,1 % проти 22,8 % хворих, АМБП I та II ряду — 49,4 % проти 70,7 % хворим, відповідно ($p < 0,05$), протитуберкульозне лікування раніше не призначали — 9,5 та 6,5 % пацієнтам, відповідно ($p > 0,05$).

Отже, подавляючу більшість хворих на РРТБ у попередньому лікували АМБП I та II ряду, що, можливо, стало однією з причин виникнення у них розширеної резистентності МБТ.

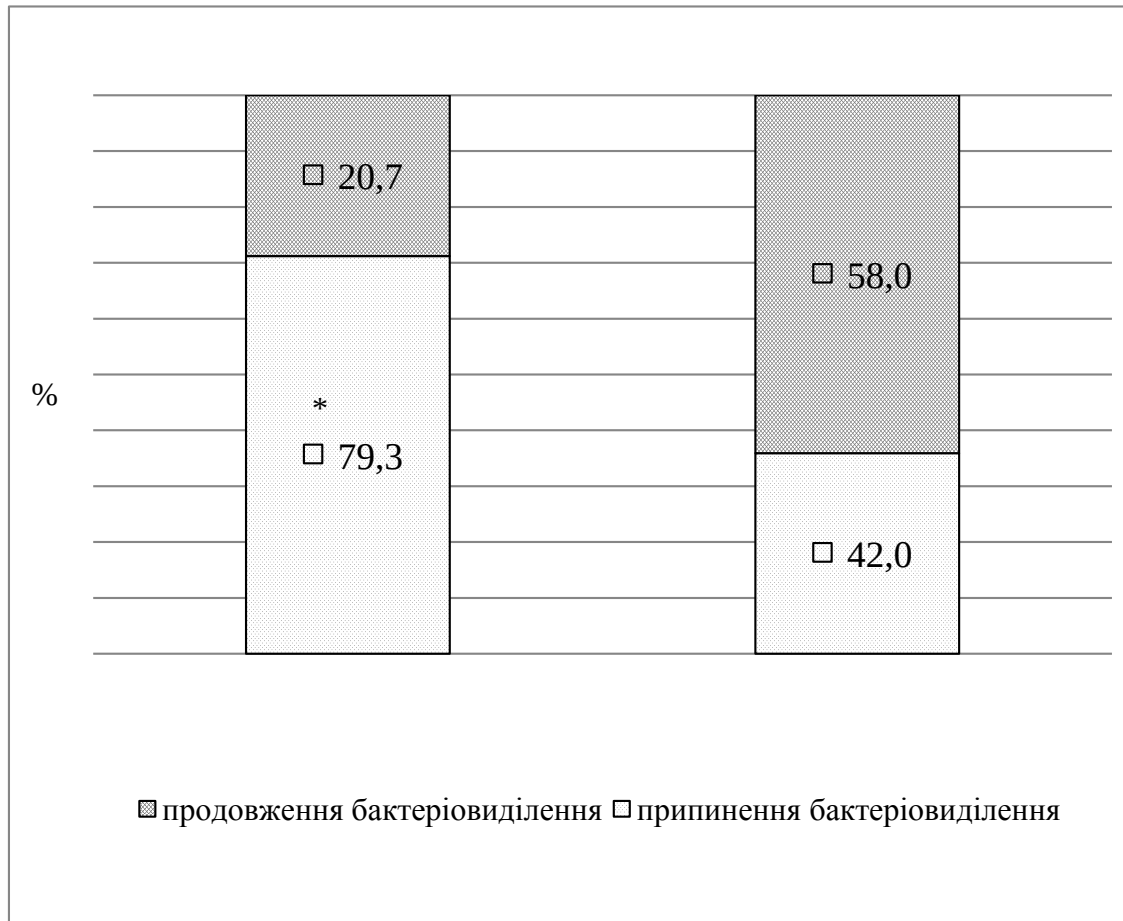
Хворим I та II груп призначали індивідуалізовані режими АМБТ за умови їх задовільної переносимості — щоденно 4 – 6 АМБП I та II ряду, до яких МБТ були чутливі або резервні АМБП (без лінезоліду): 86,0 % та 76,1 % хворим, відповідно ($p > 0,05$).

Термін стаціонарного лікування хворих 1-ї та 2-ї групи становив ($5,4 \pm 0,2$) та ($5,1 \pm 0,4$) міс, відповідно.

Ефективність лікування між групами порівняння оцінювали за частотою та терміном припинення бактеріовиділення (див. рис. 5.1), загоєння порожнин розпаду у легенях (див. рис. 5.2), зникнення інфільтративно-вогнищевих змін у легенях та клінічних проявів хвороби за клініко-лабораторними показниками

(див. рис. 5.3), переносимістю лікування.

На момент виписки зі стаціонару бактеріовиділення припинилось у 226 (79,3±2,3) % хворого I групи (хворі на МРТБ) та у 37 (42,0±4,7) % — II (хворі на РРТБ), відповідно, $p < 0,05$ (рис. 5.1).



Примітка. * - Міжгрупові значення вірогідно відрізняються, $p < 0,05$

Рис. 5.1 – Частота припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ та РРТБ

Ефективність лікування хворих на МРТБ, порівняно з хворими на РРТБ, за частотою припинення бактеріовиділення — вища у 2 рази та, за умови призначення адекватного лікування, майже досягає показників ефективності лікування хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП.

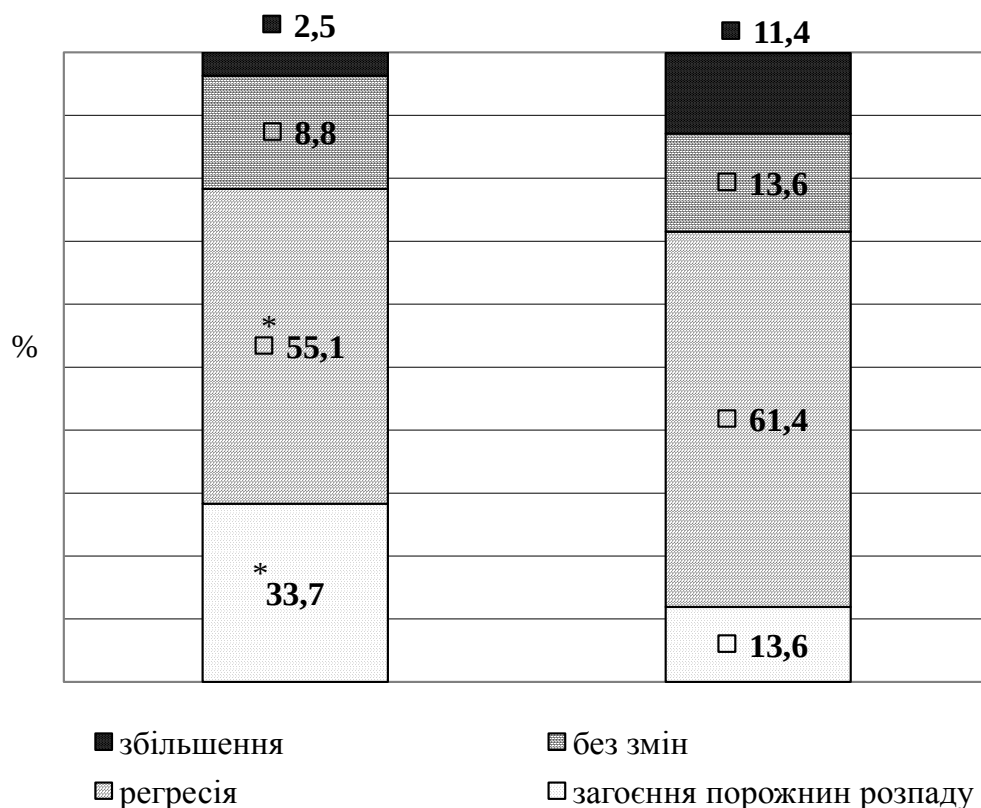
Частота загоєння порожнин розпаду у хворих на МРТБ та РРТБ представлена на малюнку 5.2.

Порожнини розпаду в легенях загоїлись у 96 (33,7± 2,4) % хворих I групи та у 12 (13,6 ± 3,3) % — II групи, $p < 0,05$ (рис. 5.2). Регресію порожнин розпаду

відзначили майже у однаковій кількості хворих груп порівняння (у 157 (55,1 %) проти 54 (61,4 %) пацієнтів, відповідно, відсутність позитивної рентгенологічної динаміки (розмір каверн без змін) також визначили у однаковій кількості хворих на МРТБ – у 25 (8,8 %) та РРТБ — у 12 (13,6 %) хворих, відповідно, $p > 0,05$.

У той же час простежили тенденцію, що у більшій кількості хворих на РРТБ, порівняно з МРТБ, збільшились розміри каверн — у 7 (2,5 %) проти 10 (11,4 %) хворих, відповідно, $p < 0,05$.

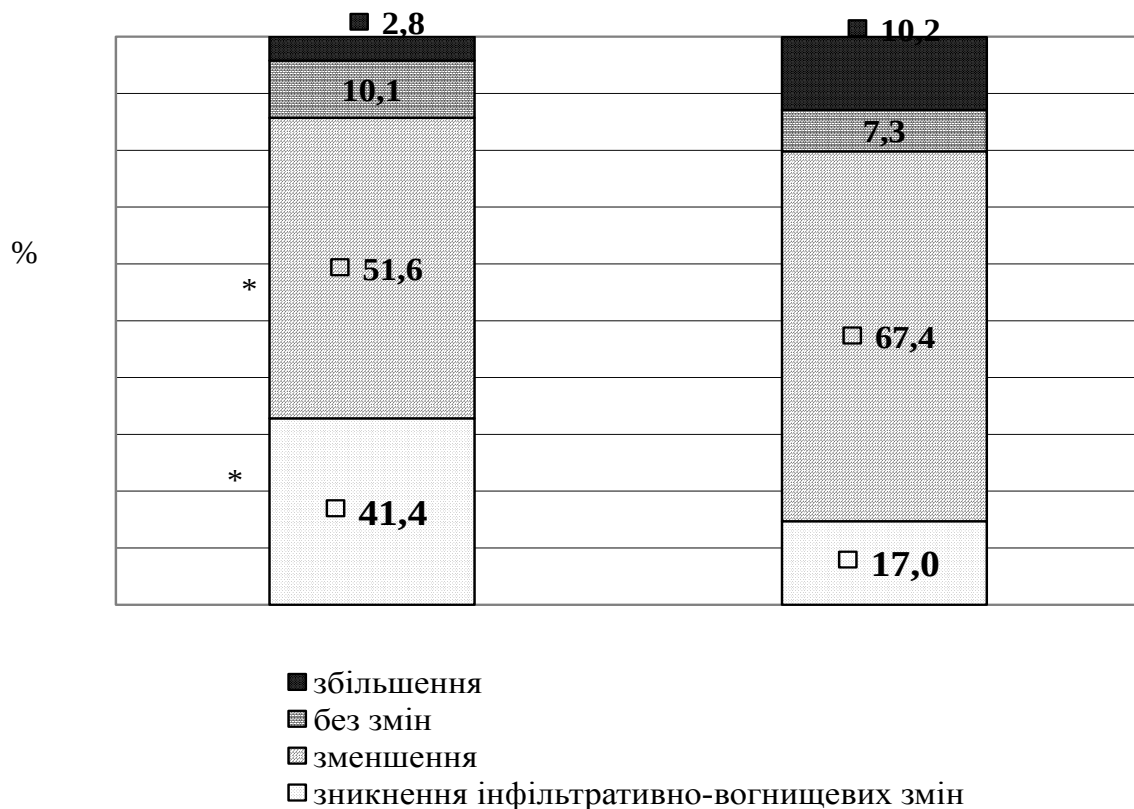
Отже, позитивну рентгенологічну динаміку (загоєння або регресія порожнин розпаду у легенях) простежили у більшості (88,8 %) хворих на МРТБ, у той же час у чверті (25,0 %) пацієнтів із РРТБ на фоні інтенсивної АМБТ спостерігали торпідну або негативну рентгенологічну динаміку туберкульозного процесу у легенях.



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

Рис. 5.2 – Частота загоєння порожнин розпаду у хворих на МРТБ та РРТБ

Інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях зникли у 118 ($41,4 \pm 2,4$) % хворих I групи та у 15 ($17,0 \pm 3,4$) % — II групи, $p < 0,05$. У той же час у більшій кількості хворих на РРТБ, порівняно з пацієнтами з МРТБ, інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях збільшились на фоні протитуберкульозної АМБТ – у 10,2 % проти 2,8 % хворих, відповідно, $p < 0,05$ (рис. 5.3).



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

Рис. 5.3 – Частота зникнення інфільтративно-вогнищевих змін у хворих на МРТБ та РРТБ

Клінічні прояви хвороби зникли у 230 ($80,7 \pm 2,3$) % хворого I групи та у 44 ($50,0 \pm 4,8$) % II групи, $p < 0,05$. Отже, призначення індивідуалізованого режиму АМБТ із застосуванням підчас інтенсивної фази АМБТ (ІФ АМБТ) не менш ніж 4 АМБП, до яких збережена чутливість МБТ, призводить до клінічної стабілізації туберкульозного процесу у достовірно більшій кількості хворих на

МРТБ у порівнянні з хворими на РРТБ .

Також треба зазначити, що терміни припинення бактеріовиділення, зникнення інфільтративно-вогнищевих змін у легенях були значно швидші у хворих на МРТБ , порівняно з РРТБ – через $(2,9 \pm 0,1)$ проти $(4,1 \pm 0,3)$ міс, та через $(4,5 \pm 0,2)$ проти $(5,7 \pm 0,4)$ міс, відповідно ($p < 0,05$). Клінічні прояви туберкульозу зникли та каверни загоїлись у однакові терміни між хворими на МРТБ та РРТБ – через $(2,3 \pm 0,1)$ міс проти $(2,3 \pm 0,1)$ міс та $(5,1 \pm 0,2)$ проти $(5,9 \pm 0,6)$ міс, відповідно, $p > 0,05$.

Отже, не залежно від профілю медикаментозної резистентності МБТ (МРТБ або РРТБ), досягти загоєння каверн та зникнення клінічних проявів хвороби вдалося у однаковий термін. Але у той же час бактеріовиділення припинилось, каверни загоїлись, зникли інфільтративно-вогнищеві зміни в легенях та клінічні прояви туберкульозу зникли у значно більшої кількості хворих на МРТБ, порівняно з РРТБ .

Побічні явища в результаті застосування АМБП I та II ряду в режимі ІФ АМБТ виникли у 109 $(38,2 \pm 2,5)$ % хворих I та у 44 $(50,0 \pm 4,8)$ % — II груп, $p > 0,05$. Побічні явища, що потребували відміни АМБП , були виявлені у 50 $(13,2 \pm 1,8)$ % проти 21 $(23,9 \pm 3,9)$ % хворих, відповідно, $p < 0,05$.

Отже, значно гірші результати лікування хворих на РРТБ , порівняно з МРТБ , пов'язані у тому числі з поганою переносимістю хворими АМБП у складі комплексних режимів АМБТ. Хоча, при визначенні несприятливих факторів ризику загалом у хворих на МРТБ та РРТБ виникнення ПР не вплинуло на припинення бактеріовиділення.

Таким чином, протягом ІФ АМБТ частота припинення бактеріовиділення, загоєння каверн та зникнення інфільтративно-вогнищевих змін у легенях відбувалась значно частіше у хворих із МРТБ, порівняно з РРТБ – на 37,3 %, 10,1 % та 24,4 % хворих, відповідно.

У той же час серед хворих на РРТБ простежується негативна залежність: протягом ІФ АМБТ у значно більшої кількості хворих визначені клінічні ознаки

прогресування.

Окрім того, серед хворих на РРТБ визначено більшу кількість хворих, лікованих у минулому АМБП I та II ряду, та значно частішу (на 10,7 %) реєстрацію важких ПР (ступінь вираженості 3 – 4), котрі потребували відміни АМБП. Дані результати свідчать про те, що хворим на МРТБ та РРТБ потрібно застосовувати різні принципи. Хворим на РРТБ обов'язково потрібно підсилювати АМБТ іншими АМБТ з вираженою бактерицидною дією, але на фоні прискіпливого моніторингу, профілактики та лікування ПР.

5.3 Ефективність лікування у хворих, що мали різний профіль резистентності МБТ або досвід попереднього лікування

Оскільки кількість хворих із різним профілем резистентності із року в рік зростає, потрібно вивчити ефективність їх лікування окремо у різних хворих (див. табл. 5.2, 5.3 та 5.4).

У хворих із різними варіантами пре-РРТБ або МРТБ ефективність на момент завершення ІФ АМБТ – достатньо висока, та становить у середньому 80,8 % припинення бактеріовиділення. У хворих на РРТБ даний показник на 20 % нижче. Але треба зауважити, що дані результати сильно втрачаються на момент завершення ОК АМБТ: «успішне лікування» однакове між хворими із різним профілем резистентності МБТ, та в середньому на 25 % нижче, чим частота припинення бактеріовиділення протягом ІФ АМБТ. Це говорить про те, що дуже багато зусиль треба прикладати для соціального супроводу хворих на МРТБ, особливо на етапі доліковування, а також треба скорочувати загальну тривалість лікування, для зменшення кількості відривів від лікування, котрі у хворих на МРТБ становлять 20 %.

У таблиці 5.2 наведено ефективність лікування залежно від профілю резистентності МБТ на кінець ІФ АМБТ та ОК АМБТ. Дослідження проведено з метою визначення, наскільки важливо звертати увагу на профіль резистентності МБТ, для подальшого планування тактики лікування різних категорій хворих.

Таблиця 5.2

**Ефективність лікування залежно від профілю резистентності МБТ на
кінець ІФ АМБТ та ОК АМБТ**

Показник ефективності лікування	Кількість хворих									
	МРТБ (n = 454)		МРТБ + Q резистен- тність (n = 127)		МРТБ + резистен- тність до ін'єкційних (n = 143)		МРТБ загалом (n = 724)		РРТБ загалом (n = 214)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Результат на момент завершення ІФ АМБТ										
МБТ(-) Кав(-)	194	42,7*	38	29,9	45	31,4	277	38,3**	56	26,2
МБТ(-) Кав(+)	142	31,3	53	41,7	49	34,3	244	33,7	68	31,8
Перерва МБТ (-)	44	9,7	7	5,5	13	9,1	64	8,8**	9	4,2
МБТ(-) загалом	380	83,7	98	77,2	107	74,8	585	80,8**	133	62,1
Перерва МБТ(+)	21	4,6	6	4,7	6	4,2	33	4,6	11	5,1
Невдача МБТ (+)	33	7,2*	19	14,9	25	17,5	77	10,6**	55	25,7
МБТ(+) загалом	54	11,9	25	19,7	31	21,7	110	15,2**	66	30,8
Помер	20	4,4	4	3,1	5	3,5	29	4,0	15	7,0
Результат на момент завершення ОК АМБТ										
Вилікування	246	54,2	61	48,0	72	50,3	379	52,3**	87	40,7
Лікування завершене	10	2,2	5	3,9	5	3,5	20	2,8**	3	1,4
Успішне лік-ня	256	56,4	66	51,9	77	53,8	399	55,1**	90	42,1
Невдача	57	12,6*	33	26,0	32	22,4	122	16,8**	74	34,6
Перерва	97	21,4	19	15,0	27	18,9	60	19,8**	29	13,6
Помер	44	9,7	9	7,1	7	4,9	0	8,3	21	9,8
(МБТ-), доби	85,3 ± 3,3		110,7 ± 8,1		97,7 ± 7,5		92,1* ± 4,1		105,1 ± 6,6	

Примітки:

1. * - значення показників між хворими на МРТБ без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП та МРТБ з резистентністю до ін'єкційних, АМБП вірогідно відрізняються (p<0,05).

2. ** - значення показників між хворими на МРТБ загалом або РРТБ , вірогідно відрізняються (p<0,05).

Окрім ефективності лікування у хворих із різним профілем резистентності МБТ, бажано вивчити результати лікування, окремо у хворих на МРТБ або РРТБ, та котрі мають різний досвід використання АМБП у минулому, для вирішення стратегічних програмних питань щодо впровадження індивідуалізованих підходів до лікування (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від випадку
захворювання**

Показник ефективності лікування	Кількість хворих					
	раніше не ліковані (n=164)		ліковані АМБП I ряду (n=352)		ліковані АМБП I – II ряду (n=208)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Результат на момент завершення ІФ АМБТ						
МБТ(-) Кав(-)	84	51,2*	141	40,0	52	25,0
МБТ(-) Кав(+)	54	32,9	114	32,4	76	36,5
Перерва МБТ(-)	11	6,7	34	9,7	19	9,1
МБТ(-) загалом	149	90,9*	289	82,1	147	70,7**
Перерва МБТ(+)	0	0*	14	4,0	19	9,1**
Невдача МБТ (+)	8	4,9*	33	9,4	36	17,3**
МБТ(+) загалом	8	4,9*	47	13,4	55	26,4**
Помер	7	4,3	16	4,5	6	2,9
Загальний результат на момент завершення ОК АМБТ						
Вилікування	105	64,0*	187	53,1	87	41,8**
Лікування завершене	4	2,4	11	3,1	5	2,4
Успішне лікування загалом	109	66,5*	198	56,3	92	44,2**
Невдача	16	9,8*	48	13,6	58	27,9**
Перерва	23	14,0*	74	21,0	46	22,1
Помер	16	9,7	32	9,1	12	5,8
МБТ(-), доби	72,8 ± 5,1		98,3 ± 4,2		97,3 ± 5,8	

Примітки:

1. * – значення показників між хворими раніше не лікованими, лікованими АМБП I ряду або лікованими у минулому АМБП I-II ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).
2. ** – значення показників між хворими лікованими АМБП I або II ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

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.

Таблиця 5.4

Ефективність лікування хворих на РРТБ залежно від випадку захворювання

Показник ефективності лікування	Кількість хворих					
	раніше не ліковані (n=28)		ліковані АМБП I ряду (n=45)		ліковані АМБП I – II ряду (n=141)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Результат на момент завершення ІФ АМБТ						
МБТ(-) Кав(-)	13	46,4*	18	40,0	25	17,7**
МБТ(-) Кав(+)	8	28,6	14	31,1	46	32,6
Перерва МБТ(-)	1	3,6	1	2,2	6	4,3
МБТ(-) загалом	22	78,6	33	73,3	77	54,3
Перерва МБТ(+)	2	7,1	1	2,2	9	6,4
Невдача МБТ (+)	3	10,7	6	13,3	46	32,6
МБТ(+) загалом	5	17,9	7	15,6	55	39,0
Помер	1	3,6	5	11,1	9	6,4
Загальний результат на момент завершення ОК АМБТ						
Вилікування	19	67,9*	23	51,1	45	31,9**
Лікування завершене	1	3,6	1	2,2	1	0,7
Ефективне загалом	20	71,4*	24	53,3	46	32,6**
Невдача лікування	3	10,7*	10	22,2	61	43,3**
Перерване лікування	3	10,7	4	8,9	22	15,6
Помер	2	7,1	7	15,6	12	8,5
Строк МБТ(-), діб	78,7 ± 9,9		131,0 ± 15,7		103,5 ± 8,7	

Примітки:

1. * – значення показників між хворими раніше не лікованими та лікованими у минулому АМБП I-II ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).
2. ** – значення показників між хворими лікованими у минулому АМБП I ряду або I-II ряду вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Таким чином, основною перспективою подальшого розвитку АМБТ у хворих на МРТБ – є скорочення тривалості режимів АМБТ з метою зменшення кількості відривів від лікування, а у хворих на РРТБ – інтенсифікація режимів лікування, у першу чергу – за рахунок нових та АМБП із новим призначенням.

5.4 Ефективність у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю, що мали різну прихильність до лікування

Погана прихильність до лікування у хворих на туберкульоз – це недотримання призначеного стандартного режиму АМБТ протягом фіксованого терміну (пропуск більше 20% добових доз АМБП за вини хворого, передчасне завершення лікування (перерване лікування), самовільна відміна прийому окремих АМБП).

Першочергова необхідність формування прихильності до лікування у хворих на МРТБ (особливо у тих, що мають позитивні аналізи харкотиння за мазком), порівняно з іншими хворими обумовлена наступним.

Перш за усе, безперервне лікування у хворих на МРТБ тривале (20 місяців) та токсичне (переноситься погано), що є поширеним аргументом у пацієнтів щодо відмови від лікування.

По друге, часті перериви у лікуванні, що є основним проявом поганої прихильності, збільшують загальну тривалість лікування та у свою чергу його вартість. У зв'язку з наведеним вище, мета наступного дослідження - у хворих на МРТБ , що мали добру або погану прихильність протягом стаціонарного лікування, вивчити клініко-соціальну характеристику хворих, встановити ефективність лікування та визначити основні напрямки щодо формування прихильності підчас перебування хворих у стаціонарі.

У дослідження включили 268 хворих на МРТБ , що проходили ІФ АМБТ на базі II терапевтичного відділення НІФП НАМНУ. Хворі були виписані зі стаціонару за різних причин: за медичними показаннями (у разі повного дотримання призначеного режиму лікування) – розцінена як “добра прихильність протягом стаціонарного лікування” та “завершення ІФ АМБТ”; виписка у зв'язку з порушенням лікарняного режиму та/або самовільним припиненням лікування – розцінена як “погана прихильність протягом стаціонарного лікування” та “перерва ІФ АМБТ ”.

Згідно результатів ТМЧ МБТ, проведеними в НІФП НАМНУ, у 196 (73,1 %) хворих встановили МРТБ , у 72 (26,9 %) хворих – РРТБ . Серед загальної

кількості хворих у 226 (84,3 %) пацієнтів була встановлена добра прихильність протягом стаціонарного лікування, у 42 (15,7 %) – погана.

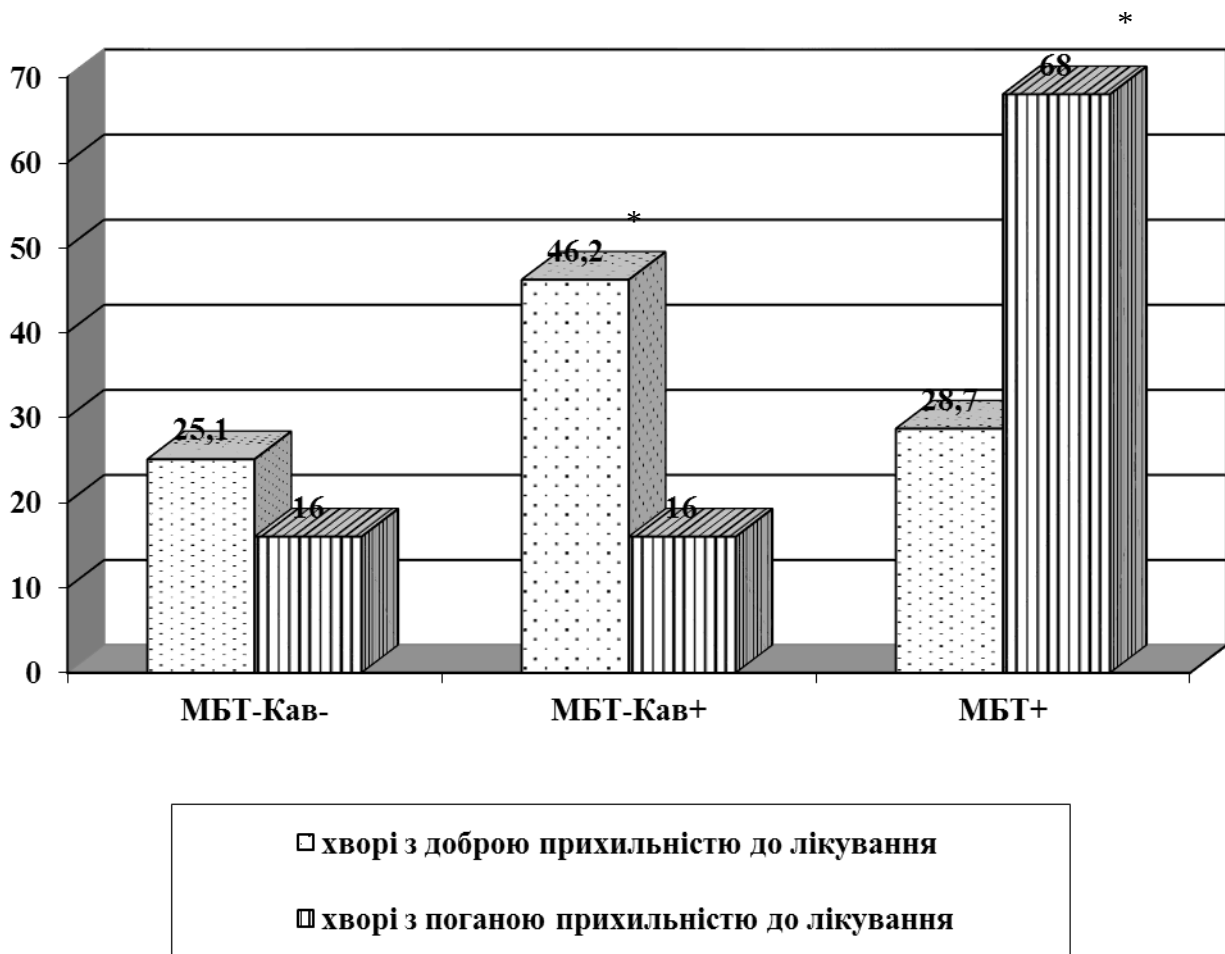
У хворих із доброю або поганою прихильністю встановили частоту визначення наступних несприятливих факторів, що знижують ефективність лікування: РРТБ – у 55 (24,3 %) або у 17 (40,5 %); погана прихильність під час попереднього лікування – у 71 (31,4 %) або у 23 (54,8 %) хворих, відповідно ($p < 0,05$); застосування під час попереднього лікування АМБП II ряду визначали у 139 (61,5 %) або у 31 (73,8 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

У хворих на РРТБ (72 пацієнти), порівняно з МРТБ (196 пацієнтів), погана прихильність протягом стаціонарного лікування була констатована у 23,6 % проти 11,5-12,9 % хворих, відповідно, що у 2 рази більше.

Таким чином, оскільки у хворих із поганою прихильністю протягом стаціонарного лікування діагностували значно більше випадків РРТБ, ефективність режимів АМБТ на момент завершення ІФ АМБТ потрібно оцінювати окремо у 196 хворих на МРТБ та у 72 хворих на РРТБ.

Ефективність лікування хворих на МРТБ з поганою або доброю прихильністю протягом стаціонарного лікування представлена на рис. 5.4.

Загалом серед 196 хворих на МРТБ добру прихильність до лікування мали 171 хворий, погану – 25 хворий. Припинення бактеріовиділення на момент виписки зі стаціонару у хворих із доброю прихильністю відбулося у 122 (71,3 %), із поганою – у 8 (32,0 %) пацієнтів, відповідно ($p < 0,05$). Також встановлено, що у хворих із низькою прихильністю до лікування каверни загоюються рідше, ніж у хворих із доброю прихильністю – що є додатковим ризиковим фактором отримання результату «невдача лікування». У той же час, загоєння каверн у разі застосування режимів АМБТ без удосконалення, взагалі призводить до загоєння каверн тільки у 25,1 % хворих, що мають добру прихильність до лікування, що говорить про необхідність розробки більш ефективних режимів АМБТ, котрі дозволять не тільки покращити загальну ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення, а і за частотою загоєння порожнин розпаду у легенях на момент завершення лікування.



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

Рис. 5.4. Ефективність лікування хворих на МРТБ з поганою або доброю прихильністю протягом стаціонарного лікування

Ефективність лікування хворих на РРТБ з поганою або доброю прихильністю протягом стаціонарного лікування представлена на рис. 5.5.

Загалом серед 72 хворих на РРТБ добру прихильність до лікування мали 55 хворих, погану – 17 хворих. Бактеріовиділення на момент виписки зі стаціонару припинилось у 19 (34,5 %) хворих із доброю прихильністю та у 4 (23,5 %) - із поганою, хоча статистично значимої різниці не отримано ($P > 0,05$). Отже, за для підвищення ефективності лікування хворих як на МРТБ, так і РРТБ, окрім адекватного медикаментозного лікування, є обов'язковим і важливим впровадження таким хворим заходів щодо формування прихильності до лікування.

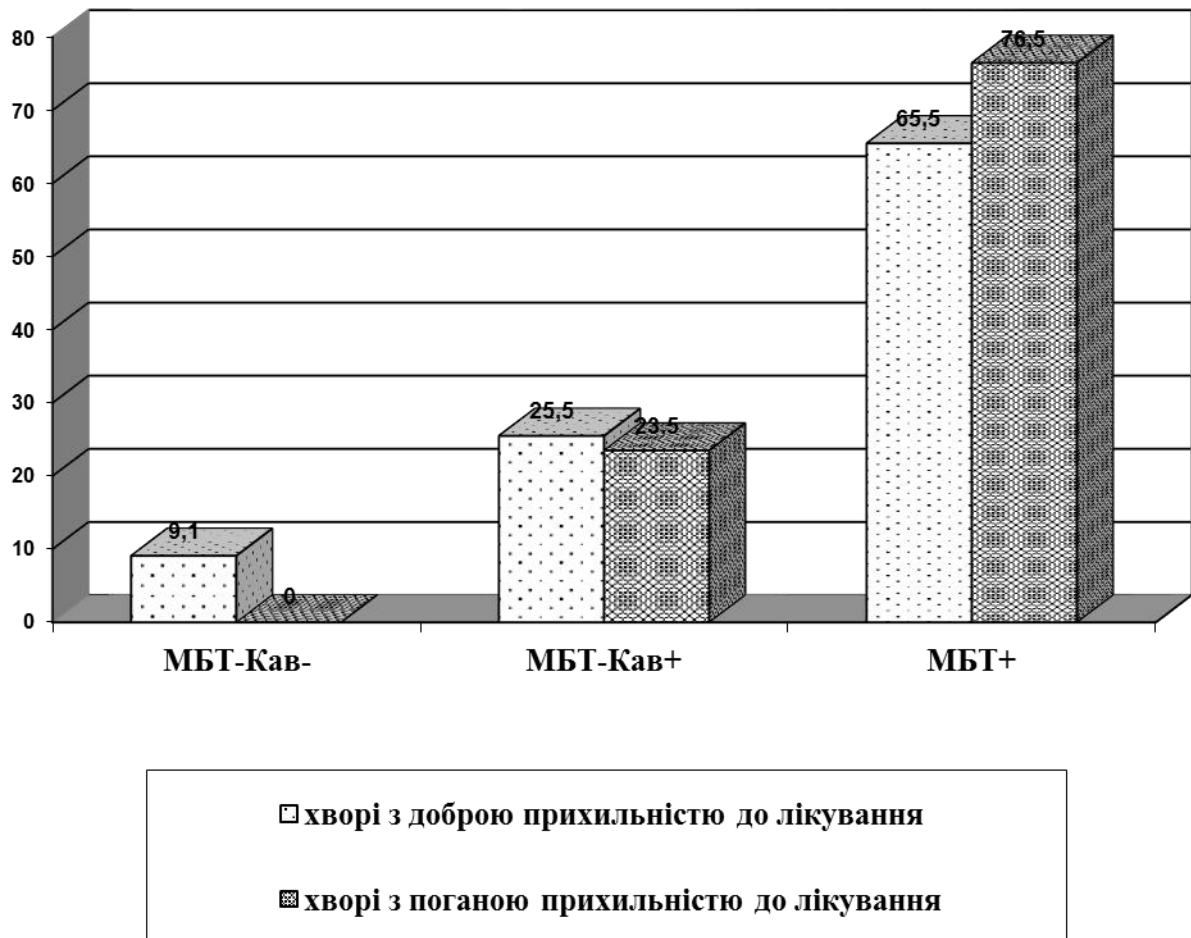


Рис. 5.5. Ефективність у хворих на РРТБ з поганою або доброю прихильністю протягом стаціонарного лікування

Усім хворим, що увійшли у дослідження, з метою формування прихильності до лікування на базі II терапевтичного відділення НІФП НАМНУ проводились наступні заходи:

1. Надання детальної інформації хворим та їх родичам щодо туберкульозу, шляхів зараження, основних методів діагностики та принципів лікування, із обов'язковим поясненням необхідності тривалого лікування стандартним терміном, без пропусків доз АМБП, навіть за умови доброго самопочуття та припинення бактеріовиділення, що є запорукою виліковності туберкульозу та причиною терпіти тривале виснажливе лікування. Акцентувати

у розмові несприятливий прогноз для життя та працездатності у разі поганої прихильності до лікування.

2. Пояснення механізмів утворення резистентності до основних АМБП та необхідності застосування основної міри профілактики – контрольованого лікування.

3. Надання інформації щодо основних АМБП, які застосовуються у режимі лікування кожного конкретного хворого, можливих побічних ефектах та у разі їх виникнення, необхідності спочатку своєчасної корекції таких побічних явищ симптоматичними засобами, а не відміни АМБП.

4. Розподіл хворих у палати для пацієнтів із бактеріовиділенням та без, що відповідає не тільки вимогам інфекційного контролю, але і надає позитивні приклади для хворих щодо виліковності туберкульозу та стимулює також бажання хворих потрапити у “чисту” зону та досягти вилікування.

Результати лікування у разі впровадження методів формування прихильності протягом стаціонарного лікування на базі НІФП НАМНУ наступні.

Серед 196 хворих на МРТБ, погану прихильність під час попереднього лікування (з анамнезу та даних направлень АМБП підчас госпіталізації) мали 53 (27,0 %) хворих, серед 72 хворих на РРТБ – 25 (34,7 %) хворих. Серед цих хворих виписка зі стаціонару НІФП НАМНУ за медичними показаннями (тобто прихильність до лікування була сформована та вдалося провести повністю ІФ АМБТ) була проведена у 41 (77,4 %) хворих на МРТБ та у 15 (60,0 %) хворих на РРТБ.

Погана прихильність протягом стаціонарного лікування серед 196 хворих на МРТБ була у 25 (12,8 %) хворих, серед 72 хворих на РРТБ – у 17 (23,6 %) хворих, що покращило прихильність хворих до лікування з моменту вступу на 14,2 % та 11,1 %, відповідно (порівняно з кількістю хворих, що мали погану прихильність під час попереднього лікування).

Підсумовуючи результати досліджень, викладених вище, можна зробити наступні висновки.

Визначили «клінічний портрет» хворого, що має сумнівний прогноз щодо вилікування: виражені клінічні прояви хвороби ($\chi^2p=8,97$); 2-і та більше деструкцій різного розміру, поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях), ($\chi^2p=14,73$); РРТБ ($\chi^2p=36,96$) або пре-РРТБ із офлоксацином ($\chi^2p=4,47$); масивне бактеріовиділення перед початком лікування) ($\chi^2p=18,44$); застосування у минулому АМБП I-II ряду ($\chi^2p=18,46$); застосування під час інтенсивної фази лише 3-х ефективних АМБП у складі АМБТ за причини ПР або резистентності ($\chi^2p=3,91$), низька прихильність до лікування ($\chi^2p=30,68$). Тобто, сумнівний прогноз щодо вилікування визначали за 3-ма основними 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) [234].

Зниження ефективності лікування хворих на МРТБ за показником припинення бактеріовиділення відбувається за рахунок наявності у хворих при вступі: розширеної резистентності МБТ; великого об'єму ураження легеневої тканини, що характеризується: 2-ма та більше деструкціями різного розміру; поширеними інфільтративно-вогнищевими змінами у легенях [103].

На момент завершення ІФ АМБТ ефективність лікування хворих на МРТБ (загалом, не залежно від профілю резистентності) вірогідно вища, порівняно з хворими на РРТБ: бактеріовиділення припинилось у 74,8 % проти 55,1 % хворих, ($p<0,05$), а «успішне лікування» встановлено у 49,3 % проти 32,9 % хворих, відповідно ($p<0,05$).

Серед хворих на МРТБ (без РРТБ), ефективність лікування не залежить від профілю резистентності МБТ. На момент завершення ІФ АМБТ та лікування загалом бактеріовиділення припинилось у однакової кількості хворих без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП, з резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП (пре-РРТБ), «ефективне лікування» отримано у 48,0 %, 55,8 %, 48,3 % хворих, відповідно ($p>0,05$) [397].

На ефективність лікування хворих з МРТБ та РРТБ впливає досвід застосування у минулому АМБП. Серед хворих, не лікованих у минулому АМБП та лікованих лише АМБП I ряду, встановлено вірогідно вищу ефективність лікування, порівняно з пацієнтами, котрих у минулому лікували АМБП I-II ряду. На момент завершення ОК АМБТ результати лікування стали гіршими, але відповідна залежність залишилась. «Успішне лікування» встановлено у 62,0 % та 53,7 % проти 38,1 % хворих, відповідно ($p < 0,05$) [98, 99].

Серед хворих на РРТБ встановлено тільки тенденцію щодо кращої ефективності лікування у хворих, котрих у минулому не лікували АМБП або лікували тільки АМБП I ряду, проти лікованих АМБП I-II ряду: на момент завершення ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 66,7 %, 64,5 % проти 50,9 % хворих, відповідно ($p > 0,05$); на момент завершення ОК АМБТ – «успішне лікування» встановлено у 53,3 %, 38,7 % проти 28,5 %; померло 6,7 %, 9,7 %, 9,8 % хворих, відповідно ($p > 0,05$) [174].

Таким чином, оцінка ефективності різних за інтенсивністю режимів АМБТ повинна проводитись окремо у хворих на МРТБ та РРТБ, та окремо у хворих, що у минулому були не лікованими АМБП або котрим призначали лише АМБП I ряду, порівняно з тими, котрим застосовували АМБП I – II ряду.

Серед загальної кількості хворих на МРТБ у 226 (84,3 %) пацієнтів була встановлена добра прихильність протягом стаціонарного лікування, у 42 (15,7 %) – погана.

Контингент хворих на МРТБ із поганою прихильністю під час стаціонарного лікування, порівняно з тими, що мали добру прихильність, складний: у більшій кількості з них мала місце погана прихильність протягом попереднього лікування, більшій кількості з них застосовували під час попереднього лікування АМБП II ряду та на момент госпіталізації до НІФП НАМНУ діагностували РРТБ.

Погана прихильність до лікування є одним із основних факторів, що знижує ефективність лікування: на момент завершення ІФ АМБТ

бактеріовиділення припиняється лише у 32,0 % таких хворих на МРТБ та у 23,5 % хворих на РРТБ, у той час як у хворих із доброю прихильністю – у 71,3 % ($p < 0,05$) та у 34,5 % ($p > 0,05$) хворих, відповідно.

Основними засобами формування прихильності протягом стаціонарного лікування у хворих на МРТБ та РРТБ є психологічна підтримка хворих, членів їх родин та надання детальної інформації щодо умов виліковності даного захворювання [102].

Таким чином, ефективність лікування хворих на МРТБ суттєво залежить не тільки від профілю резистентності МБТ, а і від досвіду попереднього лікування та прихильності до лікування.

Детальне вивчення ефективності лікування між хворими груп порівняння доводить необхідність того, що перед початком лікування клініцисти повинні оцінку прогнозу щодо вилікування для кожного хворого.

Основними сприятливими прогностичними критеріями є: збереження резервів АМБТ (можливість призначення у режимі як мінімум 4-х ефективних АМБТ); добра прихильність до лікування (на фоні постійної роботи з хворим лікарем – щодо психологічної підтримки хворих та їх родичів, а також надання інформації щодо туберкульозу та умов для його виліковування); курабельність процесу у легенях (відсутність двобічного ураження легень із множинними та великими порожнинами розпаду).

У разі, якщо не можна призначити 4 та більше ефективних АМБП до режиму АМБТ, лікування не повинно призначатись, та хворих повинен бути встановлений на «лист очікування» нових АМБП країною, та перегляду режиму АМБТ після отримання на регіональному рівні бедаквіліну та деламаніду.

У разі, якщо має місце погана прихильність до лікування (пропуск за вини хворого більше ніж 20 % добових доз АМБП), хворому повинна бути проведена психологічна підтримка та інформування його та родичів щодо туберкульозу.

У разі визначення у легенях двобічного процесу із великими та множинними кавернами – лікування надавати тільки у разі виключення інших несприятливих прогностичних чинників.

Таким чином, несприятливі фактори, що значимо знижують ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, практично співпадають із несприятливими факторами щодо виникнення несприятливих профілів резистентності.

Критерієм ефективності було взято припинення бактеріовиділення методом культури - як основного показника ефективності лікування. Дослідження щодо визначення таких критеріїв є дуже важливим для практики. Визначення «клінічного портрету» хворих, що мають отримати ризик невдачі, є важливим. Не можна в оцінці ефективності та його прогнозуванні обмежуватись результатами мікробіологічних досліджень та показником конверсії мокроти.

Прогноз щодовилікування, як і прогноз розвинення пре-РРТБ та РРТБ, повинен ґрунтуватись на декількох чинниках, з метою призначення індивідуалізованої тактики для кожного хворого: анамнез використання у минулому АМБТ II ряду, зокрема - фторхінолонів та ін'єкційних АМБП; розширена резистентність МБТ; інформація щодо РРТБ контакту; поширеність туберкульозних змін у легенях та масивне бактеріовиділення (що є одними із основних ознак курабельності туберкульозного процесу); погана прихильність до лікування.

На основі визначення цих факторів ризику, далі було проведено більш деталізований аналіз щодо ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз або туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ на кінець інтенсивної фази антимікобатеріальної терапії, так як саме протягом ІФ АМБТ повинна відбутися конверсія мокроти за культурою. Якщо цього не відбувається, реєструється «невдача лікування». Було встановлено, що у разі використання режимів АМБТ без удосконалення, ефективність лікування хворих на РРТБ значно гірша, порівняно із МРТБ, що стало основним чинником до розробки удосконалених режимів АМБТ окремо у хворих на МРТБ або РРТБ.

Оскільки на ефективність лікування значимо впливають наступні основні чинники: профіль резистентності МБТ та досвід попереднього лікування у

минулому, наступним кроком було вивчення ефективності лікування у хворих окремо на МРТБ та РРТБ, але також котрі мали різний досвід попереднього лікування, з метою більш детального усвідомлення впливу даних чинників на його ефективність.

Так, було отримано цікаві дані, що у разі використання режимів АМБТ без удосконалення, «успішне лікування» однакове у хворих на МРТБ, не залежно від того - є резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП, чи немає. Але різниця ефективності є між хворими на МРТБ (разом із пре-РРТБ) порівняно з РРТБ, що підтверджує попередні дані. Ці результати говорять про те, що ефективність лікування потрібно розраховувати окремо у хворих на МРТБ або РРТБ.

Далі було вивчено ефективність лікування окремо у хворих на МРТБ або РРТБ, але між групами хворих, що мали різний досвід використання різних АМБП у минулому.

За результатами цього дослідження, було встановлено цікаву залежність: ефективність лікування у хворих на МРТБ значно залежить від досвіду попереднього використання АМБП у минулому (хворі, ліковані АМБП II ряду раніше, навіть якщо не мають пре-РРТБ, мають набагато гірші результати лікування). Це пов'язано з тим, що у них вичерпані резерви АМБП протягом попередніх курсів лікування, що потребує призначення їм зовсім іншого, індивідуалізованого лікування, із включенням як правило нових АМБП. У хворих на РРТБ, лікування без удосконалення призводить до низьких результатів, не залежно від досвіду попереднього лікування, що говорить про необхідність проведення кардинальних змін у підходах до формування режимів АМБП для даної категорії хворих, порівняно з існуючими.

Також, за результатами досліджень, описаних у главі 5, було встановлено наступне. У хворих на МРТБ, втрата ефективності відбувається за рахунок великої кількості «перерваного лікування» - до 20,0 %, тоді як серед хворих на РРТБ «перерваного лікування» значно менше 13,6 %, але переважають хворі із «невдачами лікування» - у 34,6 % хворих. Тобто, у хворих на МРТБ потрібно у

першу чергу звертати увагу на прихильність хворих до лікування, а у хворих на РРТБ - максимально удосконалювати режими АМБТ. Також було доведено, що втрата ефективності лікування відбувається на етапі ПФ АМБТ - як мінімум на 20 %, що говорить про необхідність використання на амбулаторному етапі різних пацієнт-орієнтованих моделей лікування та скорочення тривалості лікування.

Враховуючи це, було детально вивчено додатково вплив на ефективність лікування ступеня прихильності до нього. Хворі із поганою прихильністю, особливо серед хворих на МРТБ, мали значно гірші результати лікування. Наступним кроком було вивчення, наскільки психологічна підтримка та надання хворим та членам їх родин інформації про туберкульоз щодо умов його вилікування покращить прихильність до лікування. Було доведено, що у разі надання цих послуг, прихильність до лікування значно зростає у хворих, порівняно із рівнем прихильності до початку лікування. Тобто, для формування прихильності потрібно застосовувати прості методи, котрі не потребують великих коштів та можуть бути реалізовані медичним персоналом, котрі займаються лікуванням таких хворих, що загалом може зменшити кількість «перерваного лікування» та підвищити загальну цього ефективність.

РОЗДІЛ 6
ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ АБО ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ
РЕЗИСТЕНТНІСТЮ МБТ

6.1 Оптимальний вибір фторхінолонів для хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю МБТ

На сьогодні препарати з групи фторхінолонів є основними в схемах лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (РРТБ).

Рекомендованими до використання у фтизіатрії є фторхінолони 3 та 4 генерації, тому доцільно провести порівняльну оцінку їх ефективності та переносимості хворим із різним профілем резистентності МБТ та визначити клінічну ефективність, переносимість та вартість-ефективність використання лево- або моксифлоксацину для хворих на МРТБ або РРТБ.

Ефективність лікування за основними показниками між хворими на МРТБ та РРТБ залежно від застосування різних фторхінолонів наведена у таблиці 6.1. У хворих на МРТБ із офлоксацинчутливими штамми МБТ як моксифлоксацин, так і левофлоксацин виявили однаково високий клінічний ефект. За 8 місяців ІФ АМБТ, ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 25 (78,1 %) хворих, котрим призначали моксифлоксацин та у 97 (78,2 %) – левофлоксацин, відповідно, а загоснення деструкцій на фоні припинення бактеріовиділення досягли у 12 (37,5 %) та у 41 (33,1 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$). На момент завершення ОК АМБТ серед пацієнтів, що мають офлоксацинчутливі МБТ, встановлено однакову кількість хворих, у котрих встановлено «ефективне лікування»: у 65,6 % та у 62,1 % хворих, відповідно. Втрата ефективності відбувається за рахунок у першу чергу хворих, котрі втрачені для подальшого спостереження (більше 20% між хворими груп

порівняння). Кількість «невдач лікування», котрі свідчать про низьку ефективність режиму АМБТ, небагато (близько 10%).

Таблиця 6.1

**Ефективність лікування у хворих на МРТБ та РРТБ, котрим застосували
Mfx або Lfx**

Показник ефективності		Кількість хворих на МРТБ та РРТБ							
		офлоксацинчутливі МБТ				офлоксацинрезистентні МБТ (включаючи РРТБ)			
		І група, n=32		ІІ група, n=124		ІІІ група, n=60		ІV група, n=40	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
результат на кінець ІФ АМБТ									
МБТ(-)	МБТ(-)Кав(-)	12	37,5	41	33,1	8	13,3	5	12,5
	МБТ(-)Кав(+)	13	40,6	56	45,2	32	53,3*	10	25
МБТ(-) загалом		25	78,1	97	78,2	40	66,7*	15	37,5
неефективне лікування МБТ(+), у тому числі перерване		7	21,9	27	21,8	20	33,3*	25	62,5
результат на кінець ОК АМБТ									
вилікування		18	56,3	69	55,6	26	43,3*	9	22,5
лікування завершене		3	9,4	8	6,4	4	6,7	2	5
успішне лікування загалом		21	65,6	77	62,1	30	50,0*	11	27,5
невдача лікування		3	9,4	14	11,2	14	23,3*	19	47,5
перерване лікування		7	21,9	30	24,2	10	16,7	6	15
помер		1	3,1	4	3,2	6	10	4	10

Примітка. * –значення показників вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

На момент завершення ІФ АМБТ значно вищий клінічний ефект моксифлоксацину у складі комплексних режимів хіміотерапії, порівняно з левофлоксацином, виявили у хворих із офлоксацинрезистентністю (пре-РРТБ та РРТБ): за 8 місяців ІФ АМБТ, ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 40 (66,7 %) проти 15 (37,5 %) хворих ($p < 0,05$).

Протягом ОК АМБТ у разі застосування левофлоксацину (без лінезоліду та нових АМБП), «ефективного лікування» можна досягти лише у п'ятій частини хворих, тоді як у разі використання моксифлоксацину – у 50,0 %. Втрата ефективності відбувається у першу чергу за рахунок «невдач лікування» - у 47,5 % хворих. Таким чином, у хворих на МРТБ із офлоксацинрезистентними МБТ потрібно призначати лише моксифлоксацин, у хворих на МРТБ – левофлоксацин. Переносимість лікування між хворими, що отримували лево- або моксифлоксацин представлена у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Переносимість лікування у хворих на МРТБ (включаючи РРТБ), котрим застосували Mfx або Lfx

Характеристика побічних реакцій		Частота побічних реакцій			
		Mfx, n=92		Lfx, n=164	
		абс.	%	абс.	%
Виникли на режим АМБТ загалом (із включенням Mfx/Lfx)		37	40,2	54	32,9
Потребували відміни хворим АМБП, що викликали ПР		17	18,5	18	10,9
Виникли безпосередньо від прийому Mfx/Lfx		10	10,8	14	8,5
Потребували відміни хворим Mfx/Lfx		3	3,2	3	1,8
Вид побічних ефектів від прийому Mfx/Lfx	серцево-судинні	3	3,2	1	0,6
	диспепсичні	3	3,2	2	1,2
	неврологічні	3	3,2	4	2,4
	артралгії	1	1,2	6	3,6
	гепатотоксичні	0	0,0	0	0,0
	алергічні	0	0,0	1	0,6
	фототоксичні	0	0,0	0	0,0

Побічні реакції у разі застосування режимів хіміотерапії, що включали різні АМБП II ряду, виникли у однакової кількості хворих не залежно від того чи приймали вони моксифлоксацин або левофлоксацин: у 40,2 % та у 32,9 % хворих ($p > 0,05$).

Потребували відміни АМБП, що викликав побічну реакцію відповідно 18,5 % та 10,9 % хворих ($p > 0,05$). Серед загальної кількості хворих, побічні реакції безпосередньо на Mfx або Lfx були зареєстровані у 10,8 % та 8,5 % пацієнтів, а закінчились відміною Mfx або Lfx у зв'язку із розвитком побічних реакцій у 3,2 % та у 1,8 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

З респіраторних фторхінолонів моксифлоксацин має найвищу вартість. Тому бажано встановити вартість-ефективність режимів хіміотерапії (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для лікування хворих із офлоксацинрезистентністю (пре-РРТБ та РРТБ) у разі застосування моксифлоксацину або левофлоксацину

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/Ефективність, грн. на 1 %
1	2	3	4	5
6MfxZCmEtPasTzdCfz	180 діб * (28,5 грн. * 1 табл + 0,27 грн. * 4 табл. + 120,0 грн. * 1 флак + 1,33 грн.* 3 табл. + 3,29 грн.* 12 г + 50,0 грн. * 3 табл. + 4,33 грн. * 2 табл.)	63307,8	66,7	949,1

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5
6LfxZCmEtPa sTzdCfz	180 діб * (1,33 грн. * 2 табл. + 0,27 грн. * 4 табл. + 120,0 грн. * 1 флак + 1,33 грн. * 3 табл. + 3,29 грн. * 12 г + 50,0 грн. * 3 табл. + 4,33 грн. * 2 табл.)	58656,6	37,5	1564,2

Отже, абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного пацієнта між хворими, котрим призначали Mfx або Lfx становила 63307,8 тис. грн. проти 58656,6 тис. грн, відповідно. У той же час вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі Mfx, порівняно Lfx у 1,6 рази нижча – 949,1 грн. на 1 % припинення бактеріовиділення проти 1564,2 грн.

Отже, згідно показника вартість-ефективність, хворим на РРТБ найбільш доцільно застосовувати у режимах хіміотерапії моксифлоксацин, тому що користь, якої вдалося досягти завдяки певним витратам, виправдовує витрачені на нього кошти.

Вартість-ефективність режимів лікування з лево- або моксифлоксацином у хворих на МРТБ наступна (таблиця 6.4).

Вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі Mfx, порівняно Lfx була вищою у 1,2 рази, що доводить економічну недоцільність використання моксифлоксацину для хворих на МРТБ.

Проведені дослідження довели, що моксифлоксацин, порівняно з левофлоксацином, у складі комплексних режимів хіміотерапії виявив значно кращу клінічну ефективність у хворих на пре-РРТБ та РРТБ.

У хворих на МРТБ, застосування моксифлоксацину у середньотерапевтичних концентраціях не призвело до підвищення лікування, порівняно з левофлоксацином.

Таблиця 6.4

**Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для лікування хворих на
МРТБ (із офлоксацинчутливістю) у разі застосування моксифлоксацину
або левофлоксацину**

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріови- ділення, %)	Вартість/ Ефективність, грн. на 1 %
6MfxZKmEtTzd	180 діб * (28,5 грн. * 1 табл. + 0,27 грн. * 4 табл. + 3,0 грн. * 1 флак + 1,33 грн. * 3 табл. + 51,0 грн. * 3 табл.)	33597,0	78,1	430,2
6LfxZKmEtTzd	180 діб * (1,33 грн. * 2 табл. + 0,27 грн. * 4 табл. + 3,0 грн. * 1 флак + 1,33 грн. * 3 табл. + 51,0 грн. * 3 табл.)	28945,8	78,2	370,2

6.2 Оптимальний склад антимікобактеріальних препаратів 2-го ряду в режимах антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Оскільки, у режим АМБТ повинен включати і АМБП із бактеріостатичною дією, потрібно вивчити, які ж із них дійсно можуть підвищити ефективність лікування, на фоні задовільної переносимості та безпечності режиму АМБТ, та на оснві аналізу вартості-ефективності режимів АМБТ із їх включенням. Треба зауважити, що вивчення ефективності того чи іншого АМБП із бактеріостатичною дією проводили у складі однакових режимів лікування (та

додатковим призначенням того чи іншого АМБП, що вивчався), але котрий не включав лінезолід – як один із самих ефективних АМБП із переліку.

Ефективність та доцільність використання тіоамідів вивчена серед хворих на МРТБ (без включення лінезоліду до режимів АМБТ) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Ефективність лікування хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували етіонамід (протіонамід)

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування 5-и ефективних АМБП, та додатково до них етіонамід (протіонамід) (n=76)		Застосування 5-и ефективних АМБП, без етіонаміду (протіонаміду) (n=67)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ІФ АМБТ				
МБТ(-) Кав(-)	33	43,4	21	31,3
МБТ(-) Кав(+)	24	31,6	21	31,3
Перерва МБТ(-)	6	7,9	3	4,5
МБТ(-) загалом	63	82,9*	45	67,2
Перерва МБТ(+)	2	2,6	3	4,5
Невдача МБТ (+)	2	2,6*	14	20,9
МБТ(+) загалом	4	5,3*	17	25,4
Помер	1	1,3	0	0
Вибув/результат невідомий	8	10,5	5	7,5
Реєстрація побічних ефектів загалом	32	42,1*	16	23,9

Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	25	32,9	17	25,4
Лікування завершено	7	9,2	0	0
Ефективне лікування загалом	32	42,1*	17	25,4
Невдача лікування	3	3,9*	15	22,4
Перерване лікування	14	18,4	9	13,4
Помер	6	7,9	0	0
Вибув/результат невідомий	21	27,6	26	38,8
Строк МБТ(-), діб	71,6 ± 7,3		87,2 ± 8,1	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

У хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували тіоаміди, не залежно від результату ТМЧ МБТ до Et(Pt), на момент завершення ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 82,9 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних АМБП, та додатково до них тіоаміди, порівняно з 67,2 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних АМБП, без тіоамідів, $p < 0,05$. Особливо показовим є результат «невдач лікування»: у разі призначення тіоамідів він становить усього 3,9 % проти 22,4 % хворих, котрим даний АМБп не призначали.

Побічні реакції від застосування режиму АМБТ з тіоамідами виникають частіше, ніж без них – у 42,1 % проти 23,9 % ($p < 0,05$), але враховуючи те, що його додавання до режиму АМБТ покращить ефективність лікування, та для тих хворих, у котрих цей АМБП має добру переносимість, він має бути призначений. Таким чином, застосування протіонаміду є обов'язковим для застосування у режимах хіміотерапії випадків МРТБ.

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії представлена у табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії (з протіонамідом)

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ефективність
1-ша група 8ZLfxKmPasCsPt	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 10,0 грн. * 2 табл. + 4,0 грн. + 3,29 грн. * 12 г + 18,0 грн. * 3 табл. + 0,25 грн. * 3 табл.)	28680	82,9	346,0
2-га група 8ZLfxKmPasCs	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 10,0 грн. * 2 табл. + 4,0 грн. + 3,29 грн. * 12 г + 18,0 грн. * 3 табл.)	28488	67,2	423,9

Загальна вартість режиму із включенням протіонаміду становить 28680 грн., а без його включення – 28488 грн., на фоні значно кращої ефективності лікування за частотою припинення бактеріовиділення. Таким чином, вартість–ефективність у 1,2 разів менша у разі застосування 5-ти ефективних АМБП та додатково до них Рт.

Такі результати отримані за рахунок як кращої ефективності лікування у хворих, котрим додали протіонамід до 4-х ефективних АМБП, а також за рахунок невисокої ціни протіонаміду. Таким чином, хворим на МРТБ призначення тіоамідів у режимі АМБТ є бажаним.

Ефективність лікування хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували циклосерин (теризидон) представлена у табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Ефективність лікування хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували циклосерин (теризидон)

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и ефективних АМБП, та додатково до них циклосерин (теризидон) (n=64)		Застосування не менше 5-и ефективних АМБП, без циклосерину (теризидону) (n=86)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ІФ АМБТ				
МБТ(-) Кав(-)	23	35,9	24	27,9
МБТ(-) Кав(+)	26	40,6	33	38,4
Перерва МБТ(-)	5	7,8	4	4,7
МБТ(-) загалом	54	84,4*	61	70,9
Перерва МБТ(+)	1	1,6	3	3,4
Невдача МБТ (+)	1	1,6*	15	17,4
МБТ(+) загалом	2	3,1*	18	20,9
Помер	1	1,6	0	0
Вибув/результат невідомий	7	10,9	7	8,3
Реєстрація побічних ефектів загалом	23	35,9	25	29,1

Продовження таблиці 6.7

1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	21	32,8	26	30,2
Лікування завершено	8	12,5	0	0
Ефективне лікування загалом	30	46,9*	26	30,2
Невдача лікування	2	3,1*	17	19,7
Перерване лікування	10	15,6	15	17,4
Помер	6	9,3	0	0
Вибув/результат невідомий	16	25,0	28	32,6
Строк МБТ(-), діб	81,8 ± 8,7		79,0 ± 6,1	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

У хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували циклосерин (теризидон), на момент завершення ІФ АМБТ встановлено кращу ефективність лікування як на момент завершення ІФ АМБТ, так і ОК АМБТ.

Бактеріовиділення припинилось у 84,4 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних АМБП, та додатково до них циклосерин (теризидон), порівняно з 70,9 % хворими, котрим застосовували 5 ефективних АМБП, без циклосерину (теризидону), $p < 0,05$.

На момент завершення ОК АМБТ лікування було ефективне у 46,9 % проти 30,2 % хворих, відповідно, $p < 0,05$. Побічні ефекти були зареєстровані у однакової кількості хворих груп порівняння. Таким чином, значиме підвищення ефективності лікування доводить необхідність розрахувати вартість-ефективність даного АМБП.

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії представлена у табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії (з циклосерином)

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ефективність
3-тя група 8ZLfxKmPasPtCs	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 10,0 грн.* 2 таб. + 4,0 грн. + 3,29 грн.* 12 г + 18,0 грн. * 3 табл. + 0,25 грн.* 3 табл.)	28680	84,4	339,8
4-та група 8ZLfxKmPasPt	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 10,0 грн.* 2 таб. + 4,0 грн. + 3,29 грн.* 12 г + 0,25 грн.* 3 табл.)	15674	70,9	221,1

Вартість-ефективність різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ представлена у таблиці 6.8. Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного хворого між хворими 1-ї та 2-ї груп порівняння становила 28680 грн. проти 15674 грн., а їх вартість–ефективність у 1,2 разів вища у разі застосування 6-ти ефективних АМБП та Cs, порівняно з режимом хіміотерапії, коли застосовували 5 ефективних АМБП, без Cs. У той же час треба зазначити, що ефективність лікування значимо підвищується у разі приєднання до режиму АМБТ вартісного препарату, що є достатнім обґрунтуванням його застосування у режимах хіміотерапії у першу чергу для

хворих, раніше не лікованих АМБП, та для хворих, у котрих підчас попереднього лікування туберкульозу даний препарат не призначався.

Ефективність лікування хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували ПАСК представлена у табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Ефективність лікування хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували ПАСК

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и ефективних АМБП, та додатково до них ПАСК (n=67)		Застосування не менше 5-и ефективних АМБП, без ПАСКу (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ІФ АМБТ				
МБТ(-) Кав(-)	27	40,3	15	37,5
МБТ(-) Кав(+)	22	32,9	13	32,5
Перерва МБТ(-)	4	6,0	2	5,0
МБТ(-) загалом	53	79,1	30	75,0
Перерва МБТ(+)	2	3,0	1	2,5
Невдача МБТ (+)	5	7,5	3	7,5
МБТ(+) загалом	7	10,4	4	10,0
Помер	1	1,5	1	2,5
Вибув/результат невідомий	6	9,0	5	12,5
Реєстрація побічних ефектів загалом	28	41,8	13	32,5

Продовження таблиці 6.9

1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	22	32,8	13	32,5
Лікування завершено	7	10,4	1	2,5
Ефективне лікування загалом	29	43,3	14	35,0
Невдача лікування	6	8,9	4	10,0
Перерване лікування	9	13,4	8	20,0
Помер	7	10,4	1	2,5
Вибув/результат невідомий	16	23,9	13	32,5
Строк МБТ(-), діб	80,4 ± 6,4		58,3 ± 8,5	

У хворих на МРТБ, котрим підчас попередніх курсів АМБТ не застосовували ПАСК, на момент завершення ІФ АМБТ встановлено однаково високу ефективність лікування: бактеріовиділення припинилось у 79,1 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних АМБП, та додатково до них ПАСК, порівняно з 75,0 % хворими, котрим застосовували 5 ефективних АМБП, без ПАСКу, $p > 0,05$.

При цьому загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення встановили у однакової кількості хворих – у 32,9 % та у 32,5 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

На момент завершення ОК АМБТ ефективного лікування досягли у 43,3 % проти 35,0 % хворих, котрим у складі комплексного режиму АМБТ призначали чи не призначали ПАСК ($p > 0,05$).

Побічних ефектів було зафіксовано більше у хворих, котрим призначали 6-компонентний режим АМБТ, але достовірної різниці не отримано. У той же час, ПАСК не може бути повністю вилучений із переліку АМБП, так як потрібен для формування ефективного режиму серед раніше не лікованих хворих із пре-РРТБ та РРТБ, коли потрібно включити до режиму необхідну кількість ефективних АМБП. Це визначає необхідність вивчення його ступінчастої терапії.

6.3 Оптимальний склад резервних антимікобактеріальних препаратів у режимах антимікобактеріальної терапії для хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю

Ефективність застосування кларитроміцину у режимах АМБТ для хворих на РРТБ, представлена у табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Ефективність застосування кларитроміцину у режимах АМБТ для хворих на РРТБ, котрі підчас попередніх курсів не застосовували кларитроміцин

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и АМБП (без лінезоліду), та додатково до них кларитроміцин (n=42)		Застосування не менше 5-и АМБП (без лінезоліду), без кларитроміцину (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ІФ АМБТ				
МБТ(-) Кав(-)	9	21,4	6	18,8
МБТ(-) Кав(+)	11	26,2	9	28,1
Перерва МБТ(-)	2	4,8	1	3,1
МБТ(-) загалом	22	52,4	16	50,0
Перерва МБТ(+)	2	4,7	2	6,3
Невдача МБТ (+)	14	33,3	13	40,6
МБТ(+) загалом	16	38,1	15	46,9
Помер	4	9,5	1	3,1
Побічні ефекти загалом	12	28,5	6	18,5

Продовження таблиці 6.10

1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	8	19,0	5	15,6
Лікування завершено	6	14,3	4	12,5
Ефективне лікування загалом	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	

У хворих на РРТБ, додаткове призначення кларитроміцину у режим АМБТ до 5-ти інших АМБП (без лінезоліду) не призвело до підвищення ефективності лікування: бактеріовиділення припинилось у 52,4 % хворих, порівняно з 50,0 % хворими, на фоні однакової кількості побічних ефектів ($p > 0,05$), та на момент завершення ОК АМБТ «успішного лікування» досягнене тільки у третини хворих між групами порівняння.

Окрім того, у режимах АМБТ із включенням кларитроміцину, отримано навіть гірший строк припинення бактеріовиділення, але визначена чітка тенденція щодо більшої частоти виникнення ПР у таких хворих.

Такі дані відповідають рекомендаціям ВООЗ щодо виключення кларитроміцину із переліку АМБП.

Ефективність застосування клофазиміну у режимах АМБТ для хворих на РРТБ, представлена у табл. 6.11.

Застосування клофазиміну забезпечило збереження ефективного лікування на момент завершення ОК АМБТ: втрата ефективності лікування становила усього 3,3 %, проти 16,9 % серед хворих, у котрих клофазимін не застосовували, що може свідчити про пролонгований ефект дії клофазиміну. Також застосування клофазиміну у режимі АМБТ дозволило скоротити строк припинення бактеріовиділення більше ніж на 1 місяць, що дозволяє при

своєчасній виписці хворих заощадити кошти на утриманні хворого у стаціонарі. Це доводить доцільність включення клофазиміну до переліку АМБП.

Таблиця 6.11

Ефективність застосування клофазиміну у режимах АМБТ для хворих на РРТБ, котрі підчас попередніх курсів не застосовували клофазимін

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и АМБП (без лінезоліду), та додатково до них клофазимін (n=31)		Застосування не менше 5-и АМБП (без лінезоліду), без клофазиміну (n=77)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ІФ АМБТ				
МБТ(-) Кав(-)	7	22,6	16	20,8
МБТ(-) Кав(+)	5	16,1	17	22,1
Перерва МБТ(-)	2	6,5	4	5,2
МБТ(-) загалом	14	45,2	37	48,1
Перерва МБТ(+)	2	6,5	4	5,2
Невдача МБТ (+)	10	32,3	26	33,8
МБТ(+) загалом	12	38,7	30	39,0
Помер	5	16,1	10	13,0
Побічні ефекти загалом	8	25,8	23	29,9
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	9	29,0	14	18,2
Лікування завершене	4	12,9	10	13,0

Продовження таблиці 6.11

1	2	3	4	5
Ефективне лікування загалом	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* $\pm$ 53,7		132,6 $\pm$ 18,5	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Ефективність застосування підвищених доз ізоніазиду у режимах АМБТ для хворих на РРТБ представлена у табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Ефективність застосування підвищених доз ізоніазиду у режимах АМБТ для хворих на РРТБ

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и АМБП (без лінезоліду), та додатково до них підвищені дози ізоніазиду (n=39)		Застосування не менше 5-и АМБП (без лінезоліду), без підвищених доз ізоніазиду (n=76)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Результат на момент завершення ІФ АМБТ				
МБТ(-) Кав(-)	14	35,9	13	17,1
МБТ(-) Кав(+)	8	20,5	19	25,0
Перерва МБТ(-)	3	7,6	4	5,2

Продовження таблиці 6.12

1	2	3	4	5
МБТ(-) загалом	25	64,1	36	47,3
Невдача МБТ (+)	10	25,6	3	3,9
Перерва МБТ(+)	4	10,2	28	36,8
Помер	0	0*	9	11,8
Побічні ефекти загалом	9	23,1	24	31,6
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	9	23,1	15	19,7
Лікування завершене	8	20,5	7	9,2
Ефективне лікування загалом	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*	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

На момент завершення ОК АМБТ визначена позитивна тенденція: ефективне лікування встановлено у 43,5 % та у 28,9 % хворих ($p > 0,05$), та покращився строк припинення МБТ ($p < 0,05$). Побічні ефекти загалом були зареєстровані у 23,1 % та у 31,6 % хворих, відповідно ($p > 0,05$). Тобто, застосування високих доз ізоніазиду доцільне, особливо у тих випадках, коли немає можливості застосувати більш ефективні АМБП. Оскільки ізоніазид – препарат невисокої вартості, а переносимість його – задовільна, потрібно розрахувати показник вартості-ефективності для хворих, котрим його включили до режиму АМБТ або ні.

Вартість-ефективність різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії для хворих на РРТБ (з включенням підвищених доз ізоніазиду або без нього) представлена у таблиці 6.13.

Таблиця 6.13

**Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на РРТБ, у разі
призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії**

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість тис. грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиді лення, %)	Вартість/ ефектив- ність
I – 8ZMfxCmCsEt PasH	240 діб * (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1 таб. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г + 0,28 грн.*2 табл.)	52447,2	64,1	810,6
II – 8ZMfxCmCsEt Pas	240 діб * (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1 таб. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г)	52380	47,3	1107,4

Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного хворого між хворими груп порівняння становила 52447,2 грн. проти 52380 грн., а їх вартість–ефективність зменшилась у 1,3 разів у разі застосування не менше 5-и АМБП, та додатково до них підвищених доз ізоніазиду, порівняно з режимом хіміотерапії, коли застосовували не менше 5-и АМБП, без підвищених доз ізоніазиду, що дає підставу до його широкого застосування хворим на РРТБ. Тобто, застосування високих доз ізоніазиду доцільні у хворих на РРТБ, особливо, коли немає доступу до нових АМБП.

Ефективність застосування лінезоліду для хворих на РРТБ представлена у табл. 6.14.

Таблиця 6.14

Ефективність застосування лінезоліду для хворих на РРТБ

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и АМБП, та додатково до них лінезоліду (n=51)		Застосування не менше 5-и АМБП, без лінезоліду (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	18	35,3	11	27,5
МБТ(-) Кав(+)	27	52,9*	10	25,0
Перерва МБТ(-)	2	3,9	1	2,5
МБТ(-) загалом	47	92,2*	22	55,0
Перерва МБТ(+)	1	2,0	0	0
Невдача МБТ (+)	3	5,9*	14	35,0
МБТ(+) загалом	4	7,8*	14	35,0
Помер	0	0*	4	10,0
Побічні ефекти загалом	28	54,9	16	40,0
Результат на момент завершення ОК АМБТ				
Вилікування	23	45,1	11	27,5
Лікування завершене	10	19,7	4	10,0
Ефективне лікування загалом	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	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Основним резервом щодо покращання ефективності лікування хворих на РРТБ є додаткове призначення лінезоліду до 5-ти АМБП: бактеріовиділення припинилось у 92,2 % таких хворих, порівняно з 55,0 % хворими, котрим призначали у режимі АМБТ не менше 5-и АМБП, без лінезоліду ($p < 0,05$), та померло 10,0 % хворих, котрим призначали у режимі АМБТ не менше 5-и АМБП, без лінезоліду ($p < 0,05$). Причому, загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення відбулося у більшій кількості хворих на фоні застосування лінезоліду: у 52,9 % та у 25,0 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Побічні ефекти загалом були зареєстровані також у однакової кількості хворих: у 54,9 % та у 40,0 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Вартість-ефективність різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії для хворих на РРТБ (з включенням лінезоліду або без нього) представлена у таблиці 6.15.

Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного хворого між хворими груп порівняння становила 58380 грн. проти 52380 грн., а їх вартість–ефективність зменшилась у 1,5 разів у разі застосування не менше 5-и АМБП, та додатково до них лінезоліду, порівняно з режимом хіміотерапії, коли застосовували не менше 5-и АМБП, без лінезоліду. Цінним також є те, що включення лінезоліду дещо підвищує частоту виникнення ПР, але незначно. Для хворих, котрим у режим АМБТ додається лінезолід, потрібно для попередження виражених ПР 3-4 ступеня, застосовувати адекватний моніторинг ПР та симптоматичне лікування 1-2 ступеня вираженості ПР.

Таким чином, лідером щодо підвищення ефективності, а також покращання показника вартості-ефективності є режим АМБТ, у котрому до АМБП 1-2 ряду додано лінезолід.

Це дає підставу щодо вивчення у майбутньому ефективності застосування хворим на МРТБ АМБП 5 групи (у першу чергу лінезоліду та високих доз ізоніазиду), особливо якщо такі хворі мають відповідні ризики неефективності лікування, та вивчення ефективності застосування додаткових методик лікування, у тому числі хірургічних.

Таблиця 6.15

**Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на РР ТБ, у разі
призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії**

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість тис. грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиді лення, %)	Вартість/ ефектив- ність
I – 8ZMfxCmCsEtPas Lzd	240 діб * (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1 табл. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г + 25 грн.*1 табл.)	58380	92,2	633,2
II – 8ZMfxCmCsEtPas	240 діб * (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1 табл. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г)	52380	55,0	952,4

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні висновки.

У хворих на МРТБ, в режимі АМБТ, якщо не застосовуються нові АМБП, фторхінолони є ключовим препаратом, котрий по алгоритму підбору препаратів вибирається першим. Враховуючи отримані результати було встановлено, що у хворих на МРТБ із офлоксацинчутливими МБТ ефективність АМБТ із

використанням фторхінолонів 3-го та 4-го покоління не відрізняється, та на момент завершення ОК АМБТ «ефективне лікування» у 65,6 % проти 62,1 % хворих ($p > 0,05$). У хворих на МРТБ із резистентністю до офлоксацину (пре-РРТБ та РРТБ) доцільне використання моксифлоксацину: «ефективне лікування» визначено у 50,0 % проти 27,5 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), а вартість-ефективність таких режимів у 1,6 рази нижча. Однак, треба звернути увагу, що навіть адекватне використання у режимі АМБТ фторхінолонів, у більшості хворих не є достатнім: «ефективне лікування» отримано максимум у 65 % хворих, що не досягає базового показника ВООЗ для МРТБ (75 – 85 % ефективного лікування). Тому, потрібно проводити пошук більш ефективних комбінацій АМБП у складі режимів АМБТ, у першу чергу, для хворих на РРТБ (для зменшення «невдач лікування»), а також скорочення тривалості лікування (для зменшення показника «втрачений для подальшого спостереження») [104, 161, 175].

Щодо ефективності, переносимості та доцільності включення до режимів АМБТ бактериостатичних препаратів отримані наступні результати.

Для хворих на МРТБ, у котрих немає досвіду використання даних АМБП у минулому, доцільно включати протонами та циклосерин, так як їх додавання до режиму АМБТ значимо підвищує ефективність лікування (на 13,5 – 15,7 %) [97]. Додатковим аргументом застосування протіонаміду є нижча вартість-ефективність режиму АМБТ з його включенням (у 1,2 рази), а циклосерину – його задовільна переносимість та кращу ефективність, не дивлячись на високу вартість (у 1,2 рази вище). ПАСК, якщо він застосовувався внутрішньо, не призвів до покращання ефективності лікування у хворих на МРТБ [49].

У хворих на РРТБ ефективність лікування можна значно покращити у випадку, коли до режиму АМБТ приєднати потужний АМБП із бактерицидною дією – лінезолід: ефективність лікування на момент ОК АМБТ покращилась на 27,2 %, а вартість ефективності режиму АМБТ із включенням лінезоліду зменшилась у 1,5 рази, не дивлячись на те, що це достатньо вартісний препарат [64, 178, 190]. Невелике підвищення ефективності лікування також можна

досягти, якщо додавати до режиму АМБТ ізоніазид у підвищених дозах : бактеріовиділення припиняється лише на 15,9 % частіше ($P < 0,05$), але за значно коротший термін, на фоні задовільної переносимості, а от показник вартості-ефективності був у 1,3 рази нижчий, що говорить про доцільність використання у режимі АМБТ ізоніазиду у високих дозах. Інші АМБП 5-ї групи (кларитроміцин, клофазимін) не призвели до покращання ефективності лікування. Тільки при застосуванні клофазиміну у складі режиму АМБТ для РРТБ вдалося досягти більш швидшого припинення бактеріовиділення (більш ніж на 1 міс), що дозволить зменшити вартість-ефективність такого режиму АМБТ, у разі своєчасної виписки хворих зі стаціонару. Тому даний АМБП також можна рекомендувати для складання ефективного режиму АМБТ для хворих на РРТБ. Окрім того, при застосуванні клофазиміну частота припинення бактеріовиділення на кінець ОК АМБТ майже співало з показником «ефективне лікування» на кінець ОК АМБТ, що говорить про відсутність втрати ефективності у разі включення клофазиміну до складу режиму АМБТ для РРТБ [50].

Таким чином, у складі режимів АМБТ, коли немає доступу до нових АМБП, основним препаратами для формування режимів АМБТ є фторхінолони та лінезолід. Якщо за ТМЧ МБТ отримана резистентність до офлоксацину, потрібно використовувати моксифлоксацин. Левофлоксацин – лише у разі збереженої чутливості до фторхінолонів. Лінезолід є наступним препаратом вибору, у першу чергу – для хворих на РРТБ. Серед препаратів із бактеріостатичною дією, потрібно використовувати тіоаміди, циклосерин або теризидон. ПАСК для прийому внутрішньо не довів своєї ефективності та мав гірший показник вартості-ефективності. Серед препаратів широкого спектру дії, що мають протитуберкульозну дію, доцільно використовувати клофазимін (має стерилізуючу дію на МБТ), покращує термін припинення бактеріовиділення та кращий показник вартості-ефективності, у разі його додавання до режиму АМБТ. Тенденцію до підвищення ефективності, та кращий показник вартості-

ефективності показали режими АМБТ, у разі додавання до режиму АМБТ ізоніазиду у високих дозах.

Не рекомендований для застосування тільки кларитроміцин, котрий не призвів до підвищення ефективності та режим із його включенням мав гірший профіль безпеки.

Таким чином, з метою визначення оптимального складу щодо режиму АМБТ, потрібно провести дослідження, коли хворим груп порівняння призначається однаковий режим АМБТ, тільки додається той АМБП, вплив якого вивчається. Або, якщо проводилось вивчення визначення оптимального вибору фторхінолонів для хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю МБТ, призначався левофлоксацин або моксифлоксацин. Окрім того, хворі груп порівняння були співставні за основними клінічними, рентгенологічними чи лабораторними показниками, що дозволяє зробити вірогідні висновки щодо результатів дослідження.

Так, якщо говорити про оптимальний склад фторхінолонів, у хворих на МРТБ без резистентності до офлоксацину, у разі використання як лево-, так і моксифлоксацину, було отримано однакові за ефективністю результати лікування. Тобто, для хворих на МРТБ достатньо використання фторхінолонів 4 покоління. Єдине що треба зауважити, що доза левофлоксацину, використана у даному дослідженні, була максимально терапевтичною (1 г на добу для хворих більше 50 кг), а доза моксифлоксацину - 400 мг на добу, що відповідає середньо терапевтичній концентрації. Максимальна, рекомендована ВООЗ концентрація моксифлоксацину (800 мг на добу для хворих більше 50 кг) у даному дослідженні не використовувалась. Для хворих на пре-РРТБ та РРТБ із резистентністю до офлоксацину доцільно використання фторхінолонів 4-го покоління - препаратом вибору для цього є моксифлоксацин, що доведено за результатами ефективності лікування.

На даний час з приводу використання у хворих на пре-РРТБ фторхінолонів точаться дискусії. Перший підхід наступний: у разі резистентності до офлоксацину, використання фторхінолонів недоречне, так як між

фторхінолонами існує перехресна резистентність. Другий підхід: призначати фторхінолони у разі визначення резистентності до одного із АМБП цієї групи, так як перехресна резистентність між фторхінолонами неповна (за резистентність до фторхінолонів відповідає декілька видів мутацій - *gyr A*, *gyr B*), та дозволяє використовувати фторхінолон більш пізнього покоління (у таких випадках - моксифлоксацин). Відповідно до останніх міжнародних рекомендацій, фторхінолони залишаються ключовим АМБП у режимі АМБТ, і тому, якщо існує мінімальний шанс їх ефективності, один із фторхінолонів повинен бути включений до режиму АМБТ. Тобто, якщо ми маємо дані стосовно резистентності тільки до офлоксацину, та невідома резистентність до мокси- та левофлоксацину, або доведена резистентність тільки до одного із фторхінолонів, потрібно фторхінолон вищого покоління (моксифлоксацин) включати до режиму лікування. Призначення моксифлоксацину (як і левофлоксацину) недоречне, коли за даними ТМЧ МБТ на рідкому середовищі (та/або за МГ методами) визначена резистентність до лево- та моксифлоксацину одночасно. У даній роботі доведено, що у хворих на МРТБ без резистентності до офлоксацину, застосування як лево- так і моксифлоксацину призводить до однакових результатів та має однаковий профіль безпечності. У хворих із резистентністю до офлоксацину, призначення моксифлоксацину більш ефективне, ніж левофлоксацину, що говорить також про те, що додавання фторхінолону 4-го покоління до режиму АМБТ, у разі визначення резистентності до фторхінолону 2-го, має сенс.

Детально проаналізовано ефективність включення до режиму АМБТ АМБП різних груп. Зокрема для хворих на МРТБ доведено, що додавання до режиму АМБТ серед АМБП препаратів із бактеріостатичною дією є доречним. Мова йде про тіоаміди та циклосерин, що доведено також показником вартості-ефективності. ПАСК у формі випуску для перорального використання не підвищує ефективність у разі його додаткового призначення.

Для хворих на РРТБ, додаткове призначення лінезоліду підвищило результати лікування та показник вартості-ефективності, як і додавання високих

доз ізоніазиду та клофазиміну. Недоречним для використання виявився кларитроміцин, так як підвищення ефективності не було отримано у разі його додаткового призначення, а призвело до погіршення профілю безпеки.

Таким чином, із АМБП 2 ряду та резервних, у режими АМБТ доречно включати тіоаміди, циклосерин, лінезолід, високі дози ізоніазиду та клофазимін. Фторхінолони більш пізнього покоління доречно включати у разі наявної резистентності до фторхінолонів більш нижчого покоління (офлоксацину).

РОЗДІЛ 7

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ АБО ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Вивчення удосконалення лікування хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю проводились у вигляді проспективних клінічних досліджень випадок-контроль (2-й фрагмент дослідження). Удосконалення полягало у тому, що хворим, котрим на основі визначеного оптимального складу АМБП у режимі АМБТ, призначали ступінчасту терапію окремо або комбінацією деякими АМБП протягом ІФ АМБТ.

7.1 Ефективність та переносимість у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (без резистентності до фторхінолонів та або аміноглікозидів) ступінчастої антимікобактеріальної терапії окремими препаратами

Перевагою респіраторних фторхінолонів, окрім бактерицидної на МБТ, є також можливість їх парентерального шляху введення. Оскільки для хворих на МРТБ без резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП левофлоксацин та моксифлоксацин виявились однаково ефективними, доцільно вивчити вартість-ефективність, переносимість внутрішньовенної форми введення левофлоксацину для цих хворих, порівняно із застосуванням внутрішньо (хворі Іс та Ісс груп ступінчастої терапії).

Результати ефективності лікування хворих І та ІІ груп ступінчастої терапії на момент завершення ІФ АМБТ представлені в табл. 7.1. На момент завершення ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 20 (66,7 %) хворих І групи ступінчастої терапії, порівняно із 18 (60,0 %) пацієнтами ІІ-ї, що на 6,7 % більше, хоча достовірної різниці не отримано ($p > 0,05$). Така незначна різниця пов'язана із тим, що між групами порівняння був застосований однаковий склад

режимів АМБТ, але із тенденцією кращої ефективності у разі використання ступінчастої терапії.

Таблиця 7.1

Ефективність та переносимість комплексної АМБТ, що включала внутрішньовенну та пероральну форму левофлоксацину на момент завершення ІФ АМБТ у хворих на МРТБ

Показники ефективності лікування	Результати лікування					
	Іс група, n = 30			Іс група, n = 30		
	Кількість хворих		Термін	Кількість хворих		Термін
	абс.	%	міс.	абс.	%	міс.
Припинення бактеріовиділення	20	66,7	$3,1 \pm 0,2$	18	60,0	$5,0 \pm 0,1^*$
Зникнення симптомів	21	70,0	$4,8 \pm 0,3$	19	66,7	$5,5 \pm 0,2^*$
Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін	7	23,3	$5,8 \pm 0,2$	3	10,0	$5,6 \pm 0,1$
Загоєння каверн	8	26,7	$5,5 \pm 0,4$	3	10,0	$5,8 \pm 0,1$
Кількість ПР	9	30,0		11	36,6	
Кількість ПР 3-4 ступеня вираженості	8	26,7		9	30,0	

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

Застосування Lfx у внутрішньовенній формі призвело до вірогідно коротших термінів припинення бактеріовиділення, що дозволило скоротити стаціонарний етап лікування на 63 доби (середній термін припинення бактеріовиділення становив $(93 \pm 7,8)$ проти $(156 \pm 8,9)$ діб, відповідно). Така ж сама тенденція простежується за частотою та термінами зникнення клінічних проявів хвороби. Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях протягом ІФ АМБТ відбулося у 23,3 % хворих Іс групи та у 10,0 % пацієнтів Іс

групи, що вірогідно не відрізняється, $p > 0,05$. Терміни розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях в групах порівняння вірогідно не відрізнялись – $(5,8 \pm 0,2)$ міс та $(5,6 \pm 0,1)$ міс, відповідно ($p > 0,05$). Загоєння каверн протягом ІФ АМБТ спостерігали в поодиноких випадках – відповідно у 26,7 % хворих проти 10,0 % хворих, $p > 0,05$. Переносимість режимів ІФ АМБТ на фоні застосування загально терапевтичних доз Lfx не залежно від способу його введення була однаковою. ПР були у 30,0 % хворих основної групи та у 36,6 % хворих контрольної групи, у тому числі 3-4 ступеня вираженості – у 26,7 % та 30,0 %, $p > 0,05$. Серед ПР реєстрували тільки гепатотоксичні, шлунково-кишкові, алергічні, вестибуло-ототоксичні ПР. Таким чином, можна заключити, що ступінчаста терапія левофлоксацином дозволяє скоротити строк припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних проявів захворювання для хворих на МРТБ, на фоні однакової переносимості лікування. У той же час, ступінчаста терапія левофлоксацином не вплинула ні на частоту та строки загоєння каверн та розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях. Такі результати пов'язані з тим, що моніторинг лікування за даними рентгенологічної діагностики проводився не так часто, як дослідження мокроти та оцінка клінічного статусу, за причини того, що більш часті (ніж 1 раз на 4 місяці) рентгенологічні дослідження є зайвим опроміненням, та не є ключовим методом дослідження, результати котрого можуть вплинути на тактику лікування.

Вартість-ефективність ступінчастої терапії ПАСКом, порівняно із цього використання виключно внутрішньо, у режимі АМБТ, представлена у табл. 7.2. Загальна вартість режиму АМБТ зі ступінчастою терапією левофлоксацином становила 7436 грн., а виключно внутрішнього застосування – 73151 грн., відповідно. Але за рахунок дещо (на 6,7 %) кращої ефективності лікування (за частотою припинення бактеріовиділення) на кінець ОК АМБТ, вартість/ефективність режиму АМБТ зі ступінчастою терапією була ліпшою. Тобто, застосування левофлоксацину у вигляді ступінчастої терапії призводить до деякого (у 1,1 рази) покращання показника вартості-ефективності ІФХТ у хворих на МРТБ, за рахунок значного скорочення термінів коштовного

стаціонарного лікування, та як наслідок – однакової вартості стаціонарного лікування загалом.

Таблиця 7.2.

Вартість-ефективність ступінчастої терапії Lfx у хворих на МРТБ

Кіль- кість діб ліку- вання	АМБП, назва	АМБП, ціна за одну оди- ницю	Кіль- кість оди- ниць на добу	Вар- тість режи- му	Вар- тість етапу	Вар- тість ІФХТ	Ефек- тив- ність ІФХТ	Вар- тість/ Ефек- тив- ність
Група Іс ступінчастої терапії (основна)								
стаціонарне лікування						74936	66,7	1123,5
93	E per os	1.12	4	17622	43345,4			
	Z	4.24	4					
	Lfx в/в	71.42	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					
амбулаторне лікування								
147	E per os	1.12	4	11260	31590,3			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					
Група Іс ступінчастої терапії (порівняльна)								
стаціонарне лікування						73151	60	1219,2
156	E per os	1.12	4	11950	55099,2			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					
амбулаторне лікування								
84	E per os	1.12	4	6434.4	18051,6			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					

Застосування стандартного підходу до формування режиму АМБТ (фторхінолон + аміноглікозид + протіонамід + циклосерин + піразинамід), коли перевага надається серед бактеріостатичних препаратів протіонаміду та циклосерину, не завжди можливо. Багато випадків, коли є наявна резистентність, непереносимість або досвід використання даних АМБП у неефективній схемі в анамнезі, і тоді ми не можемо вважати їх ефективними та повинні замінити на інші.

Препаратами вибору у таких випадках є етамбутол та ПАСК. Хоча дані АМБП за рекомендаціями ВООЗ є препаратами резерву для формування режимів АМБТ, їх перевагою є внутрішньовенна форма введення, що збільшує вагу для використання даних препаратів та доводить необхідність їх включення для лікування хворих на МРТБ.

Звісно, що призначення даних бактеріостатичних АМБП у першу чергу спирається на відсутність їх досвіду використання у минулому, а не на результат ТМЧ МБТ. АМБП із бактеріостатичною дією вважається ефективним, якщо не було доствіду його використання у неефективній схемі.

Результат ТМЧ МБТ до даних АМБП ми враховуємо тільки у тому випадку, якщо має місце новий випадок МРТБ або РРТБ. Якщо у минулому хворому використовували у неефективній схемі АМБТ АМБП із бактеріостатичною дією, їх ефективними не вважали, навіть якщо було за ТМЧ МБТ отримано результат зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП.

Окрім того, дуже часто застосування етамбутолу та ПАСКу потрібно, коли у хворим має місце ПР на тіоаміди та/або циклосерин, особливо – 3-4 ступеня вираженості. У таких випадках, ці препарати потрібно відмінити, та замінювати їх на інші АМБП із бактеріостатичною дією, але котрі ми можемо вважати ефективними (тобто котрі не використовувались раніше у неефективній схемі).

Основними проявами ПР на тіоаміди були: гепатотоксичні (підвищення рівня АлАТ та АсАт більше 40 ОД/л), диспепсичні (нудота, блювота), психо-емоційні (розлади настрою та депресії, безсоння). Основними проявами ПР на циклосерин були: психо-емоційні (розлади настрою та депресії, безсоння, психо-

емоційне збудження). Особливо несприятливою була комбінація циклосерину та тіоаміду, якщо виникали психо-емоційні розлади. У таких випадках призначення етамбутолу та ПАСку було особливо обґрунтоване.

Результати ефективності лікування хворих III-ї та IV-ї груп удосконаленої ступінчастої терапії на кінець ІФ АМБТ представлені у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

**Ефективність та переносимість комплексної АМБТ, що включала
внутрішньовенну та пероральну форму етамбутолу на момент
завершення ІФ АМБТ у хворих на МРТБ**

Показники ефективності лікування	Результати лікування					
	IIIc група, n = 36			IVc група, n = 36		
	Кількість хворих		Термін	Кількість хворих		Термін
	абс.	%	міс.	абс.	%	міс.
Припинення бактеріовиділення	27	72,2	$2,4 \pm 0,2$	23	63,8	$3,2 \pm 0,1^*$
Зникнення симптомів	28	77,8	$1,8 \pm 0,1$	25	69,4	$2,4 \pm 0,1^*$
Кількість ПР	5	13,9		7	19,4	
Кількість ПР 3-4 ступеня вираженості	2	5,6		3	8,3	

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

Ефективність використання етамбутолу у вигляді ступінчастої терапії була майже однаковою, порівняно із застосуванням виключно внутрішньо. Але, так само як і при застосуванні левофлоксацину, отримана тенденція щодо кращої ефективності за частотою припинення бактеріовиділення, але також

встановлено достовірно швидкий термін його припинення – на 0,8 міс. Загалом ПР в результаті застосування АМБП в ІФ АМБТ виникли у 5 (13,9 %) хворих ІІс групи проти 7 (19,4 %) хворих ІVс групи ($p>0,05$) за рахунок розвитку гепатотоксичних (відповідно 5,5 % та 8,3 % у групах порівняння), диспепсичних (по 5,5 % у групах порівняння), ототоксичних реакцій (по 2,7 % у групах порівняння) та алергічної реакції у 1 (2,8 %) хворого ІІс групи. Із них ПР 3-4 ступеня виникли також у однакової кількості хворих. Отже, переносимість етамбутолу в режимах ІФ АМБТ у разі його застосування як перорально, так і шляхом внутрішньовенних введень виявилась однаково доброю. Таким чином, можна заключити, що ступінчаста терапія етамбутолом, так само як і левофлоксацином, дозволяє скоротити строк припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних проявів захворювання для хворих на МРТБ, на фоні однакової переносимості лікування.

Вартість-ефективність режимів АМБТ із застосуванням ступінчастої терапії етамбутолом, представлена у таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Вартість-ефективність ступінчастої терапії етамбутолом у хворих на МРТБ

Кіль- кість діб ліку- вання	АМБП, назва	АМБП, ціна , грн.	Кіль- кість АМБП на добу	Вар- тість АМБТ	Вар- тість етапу	Вар- тість ІФ	Ефек- тив- ність ІФ	Вар- тість/ ефек- тив- ність
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Група ІІс ступінчастої терапії (основна)								
стаціонарне лікування						67788	72,2	938,9
54	Е в/в	95.6	1	9917,1	24854			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pt	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
амбулаторне лікування								
186	E per os	1.12	4	17211	42934			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Et	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					
Група IVc ступінчастої терапії (порівняльна)								
стаціонарне лікування						66325	63,8	1039,6
79	E per os	1.12	4	7309,9	29161			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Et	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					
амбулаторне лікування								
161	E per os	1.12	4	14897	37164			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Et	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					

Результати ефективності лікування хворих Vc та VIc груп на момент завершення ІФ АМБТ представлені в табл. 7.5.

Загальна вартість режиму АМБТ зі ступінчастою терапією етамбутолом становила 67778 грн., а виключно внутрішнього застосування – 66325 грн., відповідно. Але за рахунок дещо (на 8,4 %) кращої ефективності лікування (за частотою припинення бактеріовиділення) на кінець ОК АМБТ, вартість/ефективність режиму АМБТ зі ступінчастою терапією була ліпшою. Таким чином, застосування етамбутолу внутрішньовенно, порівняно з його пероральним введенням, дозволяє прискорити виписку хворих на МРТБ із стаціонару майже на місяць, що покращило показник вартості-ефективності при

застосуванні кошовної, але більш ефективної форми введення етамбутолу. Це обґрунтовує доцільність використання внутрішньовенних форм етамбутолу у хворих на МРТБ.

Таблиця 7.5

**Ефективність ступінчастої терапії ПАСКом, у хворих на
мультирезистентний туберкульоз на момент завершення ІФ АМБТ**

Показники ефективності лікування	Результати лікування					
	Vc група, n = 30			VIc група, n = 30		
	Кількість хворих		Термін	Кількість хворих		Термін
	абс.	%	міс.	абс.	%	міс.
Припинення бактеріовиділення	22	73,3	4,4 ± 0,5	18	60,0	5,7 ± 0,2*
Зникнення симптомів	24	80,0	4,5 ± 0,4	19	63,3	5,5 ± 0,3*
Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін	9	30,0	5,6 ± 0,3	3	10,0	5,3 ± 0,3
Загоєння каверн	8	26,7	5,1 ± 0,9	1	3,3*	6,0 ± 0,1
Кількість ПР	8	26,7		9	30,0	
Кількість ПР 3-4 ступеня вираженості	2	6,7		8	26,7	

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

На момент завершення ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 73,3 % хворих групи ступінчастої терапії, порівняно із 60,0 % пацієнтами групи VI, що на 13,3 % більше, хоча достовірної різниці не отримано через невелику кількість спостережень в групах порівняння ($p > 0,05$). Проте, застосування ПАСКу у внутрішньовенній формі призвело до вірогідного скорочення терміну припинення бактеріовиділення. Така ж сама тенденція простежується за частотою та термінами зникнення клінічних проявів хвороби та інфільтративно-

вогнищевих змін у легенях. У той же час каверни загоїлись у значно більшій кількості хворих (26,7 проти 3,3 %, $p < 0,05$), але за однаковий термін.

Також визначено задовільну переносимість між хворими груп порівняння за кількістю ПР загалом. Серед ПР зареєстрували гепатотоксичні, шлунково-кишкові та алергічні ПР. Кількість ПР 3-4 ступеня вираженості, які вимагали корекції АМБТ була в 4 рази більше у хворих, які отримували ПАСК внутрішньо. Два випадки ПР 3-4 ступеня у хворих групи 5с були проявами гепатотоксичних реакцій від комплексної терапії. Серед 8 хворих Vc групи тяжкі ПР були виявлені у 1-го пацієнта у вигляді гепатотоксичних реакцій, та у 7 пацієнтів у вигляді вираженої нудоти, блювоти та/або діареї після прийому ПАСКу. У більшості з них прояви ПР ліквідували за рахунок зменшення добової дози ПАСКу з 12 до 8 г та призначення симптоматичних препаратів для подолання цих ПР. У 1 хворого препарат був відмінений через блювоту 4 ступеня вираженості, що не підлягало корекції. У 6 хворих, що отримували ПАСК внутрішньовенно, нетяжкі ПР (1-2 ступеня важкості), такі як нудота та спазм кишкового підчас інфузії вдалося ліквідувати шляхом зменшення швидкості інфузії без зменшення дози препарату. У 4 пацієнтів ПР 1-2 ступеня (незначна нудота) зникали після прийому їжі.

Вартість-ефективність ступінчастої терапії ПАСКом наведена у таблиці 7.6. Як видно з таблиці, загальна вартість режиму АМБТ зі ступінчастою терапією ПАСКом становила 92330 грн., а виключно внутрішнього застосування – 80354 грн., відповідно. Але за рахунок дещо (на 13,3 %) кращої ефективності лікування (за частотою припинення бактеріовиділення) на кінець ОК АМБТ, вартість/ефективність режиму АМБТ зі ступінчастою терапією була ліпшою.

Тобто, вартість-ефективність застосування ступінчастої терапії ПАСКом є загалом кращою за рахунок як більш швидшого припинення бактеріовиділення та можливості ранньої виписки зі стаціонару, так і дещо кращої ефективності лікування за частотою припинення бактеріовиділення, не дивлячись на те, що ціна добової дози ПАСку внутрішньовенно значно перевищує ціну даного АМБП у формі випуску для внутрішнього використання.

Таким чином, у даному розділі запропоновано різні варіанти удосконалення лікування, за рахунок використання у різних комбінаціях та за різними методиками тих АМБП, що довели свою ефективність за результатами досліджень, представлених у попередньому розділі. Доведено кращу ефективність лікування у разі використання різних варіантів ступінчастої терапії, порівняно із виключно пероральним їх введенням. Так, для хворих на МРТБ вивчено та доведено вищу ефективність лікування у разі ступінчастої терапії окремо левофлоксацином, або етамбутолом, або ПАСКом. Цікавим результатом було те, що додавання ПАСКу у вигляді використання внутрішньо не дало ефекту, а у разі ступінчастої терапії - призвело до скорочення термінів припинення бактеріовиділення та покращання показника вартості-ефективності.

Ці результати стали підґрунтям для розробки удосконалених режимів АМБТ для хворих на РРТБ, які ґрунтуються на ступінчастій терапії декількома з них. Для хворих на МРТБ були розроблені 2 режими удосконаленої АМБП, ґрунтовані на ступінчастій терапії, один із них - зі скороченою ІФ АМБТ. На основі попередніх досліджень факторів ризику неефективного лікування, розроблений комплексний алгоритм ведення хворих на МРТБ, що включає використання саме цих режимів ступінчастої АМБП. Рекомендується призначати у першу чергу скорочений режим АМБТ, у разі його непереносимості (у першу чергу мова йде про лінезолід, що є ключовим АМБП у складі такого режиму) - режим АМБП стандартної тривалості, але також оснований на ступінчастій терапії левофлоксацином, етамбутолом та ПАСКом.

Для хворих на РРТБ, запропоновано 2 удосконалених режими АМБТ. Перший - оснований на ступінчастій терапії лінезолідом, як одним із основних АМБП для лікування РРТБ, так як фторхінолони втрачають актуальність для таких хворих. У разі неможливості його використання розроблений режим на основі клофазиміну (вже без ступінчастої терапії), котрий потрібно призначати у разі неможливості використання лінезоліду. Як і у випадку МРТБ, призначення лікування розпочинається із визначення попередньо прогнозу щодовилікування.

Тільки у разі позитивного прогнозу, відбувається вибір того чи іншого удосконаленого режиму АМБТ.

Таблиця 7.6

Вартість-ефективність ступінчастої терапії ПАСКом у хворих на МРТБ

Кіль- кість діб ліку- вання	Препарат, назва	Препарат, ціна за одну оди- ницю	Кіль- кість оди- ниць на добу	Вар- тість режи- му	Вар- тість етапу	Вар- тість ІФХТ	Ефек- тив- ність ІФХТ	Вар- тість/ Ефек- тив- ність
Vс група ступінчастої терапії (основна)								
стаціонарне лікування						92330	73,3	1259,6
145	Z	4.24	4	30215	70322			
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pt	5.31	4					
	Pas в/в	128.9	1					
амбулаторне лікування								
95	Z	4.24	4	8869,2	22008			
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Et	5.31	4					
	Pas per os	3.47	4					
VIс група порівняння ступінчастої терапії								
стаціонарне лікування						80354	60	1339,2
179	Z	4.24	4	16711	66223			
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Et	5.31	4					
	Pas per os	3.47	4					
амбулаторне лікування								
61	Z	4.24	4	5695	14131			
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Et	5.31	4					
	Pas per os	3.47	4					

7.2 Ефективність та переносимість у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (без резистентності до фторхінолонів та або аміноглікозидів) удосконалених режимів ступінчастої антимікобактеріальної терапії

Враховуючи: недостатню ефективність попередніх режимів АМБТ, але доведену кращу ефективність ступінчастої терапії окремими АМБП та значне підвищення ефективності за рахунок додавання до режиму АМБТ бактерицидного препарату – лінезоліду, було вирішено провести дослідження щодо підсилення АМБТ ступінчастою терапією одночасно лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом та за рахунок цього - скороченням ІФ АМБТ до 5-ти місяців.

Результати лікування на момент завершення ІФ АМБТ виглядають наступним чином.

У пацієнтів VIIc групи, конверсії мокротиння за мазком та культурою протягом ІФ АМБТ досягнуто у 31 хворих (93,1 %), у 2-х пацієнтів зареєстрували невдачу лікування. Один хворий помер до закінчення ІФ АМБТ не від туберкульозу, але був знебацилений по культурі, один пацієнт перервав лікування під час ІФ АМБТ, але також був знебацилений.

Серед хворих VIIc групи порівняння, конверсія мокротиння за мазком протягом ІФ АМБТ настала у 28 (80,0 %) хворих ($p > 0,05$). У 2 пацієнтів бактеріовиділення продовжувалось (невдача лікування), 5 перервали лікування під час ІФ АМБТ, троє з них залишались бактеріовиділювачами.

Строк припинення бактеріовиділення в VIIc основній групі становив ($39 \pm 1,8$) діб проти ($81 \pm 4,2$ діб), ($p < 0,05$). Тобто, на кінець ІФ АМБТ також була визначена тенденція щодо кращої ефективності ступінчастої терапії, порівняно із призначенням усіх АМБП внутрішньо.

Як результат, за строком припинення бактеріовиділення взагалі було отримано кращі результати: у хворих зі ступінчастою терапією бактеріовиділення припинилось на 1,5 міс раніше, ніж у хворих, що отримували дане лікування внутрішньо.

Такі результати потребували розрахунку вартості-ефективності даного удосконаленого режиму АМБТ, що наведені у таблиці 7.7.

Таблиця 7.7

Вартість-ефективність ступінчастої терапії лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом у складі скороченого режиму АМБТ для хворих на МРТБ

Кіль- кість діб ліку- вання	Препарат, назва	Препарат, ціна за одну оди- ницю	Кіль- кість оди- ниць на добу	Вар- тість режи- му	Вар- тість етапу	Вар- тість ІФХТ	Ефек- тив- ність ІФХТ	Вар- тість/ Ефек- тив- ність			
1	2	3	4	5	6	7	8	9			
VIIс основна група ступінчастої терапії											
стаціонарне лікування											
39	Lfx в/в	71.42	2	39296	50083	84650	93,1	909,2			
	Km	11.32	1								
	Cs	16.2	3								
	Pt	5.31	3								
	Pas в/в	128.9	1								
	Lzdv/в	330	2								
амбулаторне лікування											
111	Lfx per os	14.98	2	19215	34567						
	Km	11.32	1								
	Cs	16.2	3								
	Et	5.31	3								
	Pas per os	3.47	1								
	Lzd per os	63.83	1								
VIIIс група порівняння ступінчастої терапії											
стаціонарне лікування											
81	Lfx per os	14.98	2	19192	41597	91111	80	1138,9			
	Km	11.32	1								
	Cs	16.2	3								
	Et	5.31	3								
	Pas per os	3.47	1								
	Lzd per os	63.83	2								

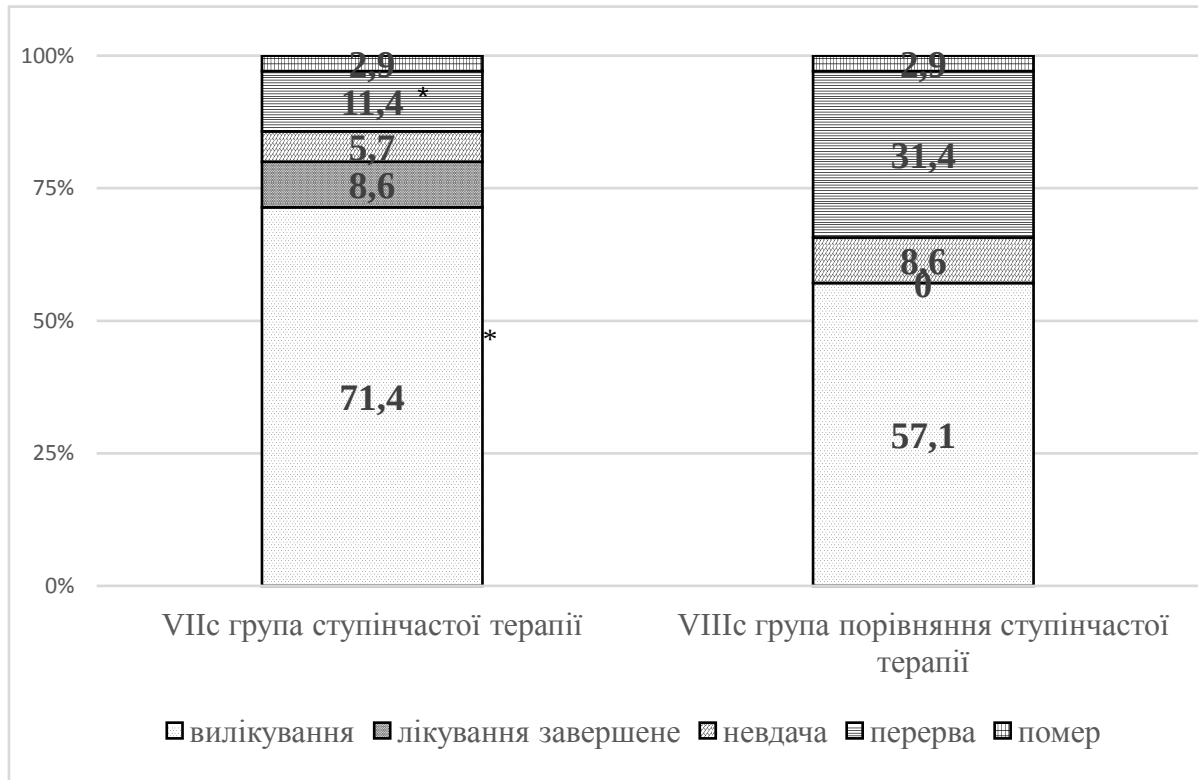
Продовження таблиці 7.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
амбулаторне лікування								
159	Lfx per os	14.98	2	27524	49514			
	Km	11.32	1					
	Cs	16.2	3					
	Et	5.31	3					
	Pas per os	3.47	1					
	Lzd per os	63.83	1					

Загальна вартість удосконаленого режиму становила 84650 грн., а виключно внутрішнього застосування – 91111 грн., відповідно. У тому числі за рахунок дещо (на 13,1 %) кращої ефективності лікування (за частотою припинення бактеріовиділення) на кінець ОК АМБТ, вартість/ефективність режиму АМБТ зі ступінчастою терапією була ліпшою. Таким чином, скорочення ІФ АМБТ на 3 місяці на фоні більш раннього припинення бактеріовиділення, призвели до покращання показника вартості-ефективності даного режиму АМБТ у 1,3 рази.

Це говорить про те, що вартість-ефективність застосування ступінчастої терапії декількома АМБП одночасно, є загалом кращою за рахунок як більш швидшого припинення бактеріовиділення та можливості ранньої виписки зі стаціонару, так і дещо кращої ефективності лікування за частотою припинення бактеріовиділення, не дивлячись на те, що ціна добової дози ін'єкційних АМБП значно перевищує ціну даного АМБП у формі випуску для внутрішнього використання. Оскільки даний режим показав набагато вищу ефективність лікування, порівняно з попередніми, коли тільки один із АМБП використовувався у АМБТ у вигляді ступінчастої терапії, проведене вивчення ефективності лікування даного перспективного режиму АМБТ на кінець ОК АМБТ.

Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ між хворими VIIc та VIIIc представлено на рисунку 7.1.



Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Рис. 7.1 Показник ефективності лікування на момент завершення ОК АМБТ

У пацієнтів VIIc основної групи ступінчастої терапії, порівняно з прийомом даних АМБП внутрішньо, на момент завершення ОК АМБТ досягнуто результату «успішне лікування» (вилікування та лікування завершено) у 28 (80,0 %) хворих проти 20 (57,1) хворих, ($p < 0,05$). У той же час встановлено, що основною втратою ефективності лікування є результат «перерване лікування» - в першу чергу в групі 20-ти місячної терапії у 11 (31,4 %) порівняно з 4 (11,4 %) хворими групи ступінчастої терапії скороченої тривалості ($p < 0,05$). Не дивлячись на значно меншу кількість перерв у групі зі скороченою ІФ АМБТ, показник – 11,4 % є достатньо високим. Такі результати говорять про необхідність подальшої розробки ще більш скорочених режимів АМБТ. Після завершення 1-го року ОК АМБТ рецидиви виникли тільки у 2 (5,7 %) хворих, що отримували лікування без лінезоліду стандартної тривалості. ПР при

застосуванні скороченого режиму АМБТ на основі ступінчастої терапії представлено у таблиці 7.8.

Таблиця 7.8

Частота та вид ПР ступінчастої терапії лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом у складі скороченого режиму АМБТ для хворих на МРТБ

Вид ПР	Число хворих із побічними реакціями				P
	VIIc група n = 35		VIIIc група, n = 35		
	абс.	%	абс.	%	
Шлунково-кишкові	3	8,6	2	5,7	> 0,05
Неврологічні	3	8,6	2	5,7	> 0,05
Вестибуло-ототоксичні	3	8,6	10	28,6	< 0,05
Фотосенсибілізація	1	2,9	1	2,9	> 0,05
Гепатотоксичні	3	8,6	3	8,6	> 0,05
Алергічні	2	5,7	3	8,6	>0,05
Серцево-судинні	2	5,7	2	5,7	>0,05
Арторопатія	2	5,7	1	2,9	> 0,05
Анемія	4	11,4	5	14,3	> 0,05
Полінейропатія	5	14,3	6	17,1	> 0,05
Загалом	28	80,0	35	100	> 0,05
Виражені ПР (3 -4 ступінь)	5	14,3	4	11,4	> 0,05

ПР було зареєстровано 80,0 % та 100 % між хворими груп порівняння ($p > 0,05$). Але ПР 3 -4 ступеня вираженості, котрі потребують відміни АМБП – лише у 14,3 % та 11,4 % хворих. Відмінності між групами порівняння полягали у тому, що у хворих скороченого режиму АМБТ, вестибулоототоксичних ПР, притаманних канаміцину, було менше (8,6 % проти 28,6 %, $p < 0,05$). ПР, притаманних для лінезоліду (полінейропатії, анемії), була однакова кількість серед хворих груп порівняння.

Хоча отримана була чітка тенденція, що переносимість та безпечність лікування як раз краще на 20 %, у разі використання внутрішньовенних форм АМБП. Дещо менше зафіксовано анемій та полінейропатій, що говорить про пріоритетність саме ступінчастої терапії, якщо ми розглядаємо профіль безпечності обох режимів АМБТ.

Приклад клінічного застосування ступінчастої АМБТ у скороченому режимі наведений нижче.

Приклад 1. Хворий К, 1984 р.н. Діагноз: МРТБ (27.06.2013) легень (дисемінований) Дестр (+), МБТ (+), М(+), К(+) Резист I (HRSEZ) II (Et), Гіст (-), Кат 4 (РТБ), Ког 2 (2013). Анамнез захворювання. Вперше на туберкульоз легень захворів у 2011 році, вилікуваний. У квітні 2015 погіршення самопочуття, в мокротинні скопічно та культурально виявлено МБТ. Результат ТМЧ: I (HRSE) II (Et). КТ легень на початку та у кінці ІФ АМБТ представлено на рис. 7.2.

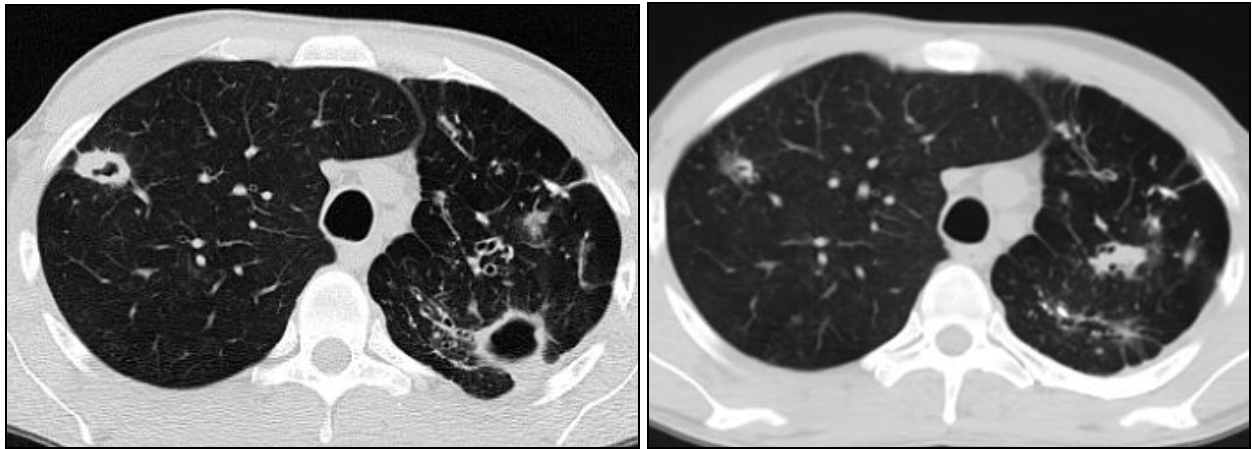


Рис. 7.2 МСКТ ОГП до початку лікування та через 5 міс ОК АМБТ

Призначено лікування: ступінчасту терапію комбінацією АМБП (лінезолід, левофлоксацин, ПАСК): Z 2,0+ Km 1,0 в/м + Lfx 1,0 в/в+ Cs 0,75 + Pas 8,0 в/в + Lzd 1,2 г в/в. Корекція схеми була у переході на прийом левофлоксацину, ПАСКу і лінезоліду внутрішньо після припинення бактеріовиділення – через 1 міс. лікування, та зменшенням дози лінезоліду до 0,6 г. Тривалість ІФ АМБТ скорочена до 5-ти місяців. Результат лікування через 5 місяців: припинення бактеріовиділення через 1 місяць (за мазком та

культурою), за даними КТ легень рубцювання порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву (рис. 7.1). Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 (Z 2,0+ Lfx 1,0 + Cs 0,75 + Pas 8,0 + Lzd 0,6). Переносимість АМБТ: за період лікування у хворого виникали ПР 1-2 ступеню (диспепсичні, периферична поліневропатія, анемія). Усі ПР були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому.

У хворих на МРТБ, коли за різних причин неможливо застосувати тіоаміди чи/або циклосерин/теризидон (резистентність, непереносимість чи досвід неефективного використання раніше), та у разі збереженої чутливості МБТ до етамбутолу та ПАСКу, а також при неможливості використовувати лінезолід (непереносимість, тощо), була вивчена ефективність, переносимість та вартість-ефективність режиму АМБТ, у котрому етамбутол, левофлоксацин та ПАСК використовувати одночасно у вигляді ступінчастої терапії (див. табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Ефективність ступінчастої терапії комбінацією левофлоксацину, етамбутолу та ПАСКу на момент завершення ІФ АМБТ для МРТБ

Показник ефективності лікування		Кількість хворих			
		ІХс група, n = 30		Хс група, n = 30	
		абс.	%	абс.	%
1		2	3	4	5
Частота МБТ (-)		25	83,3	18	60,0*
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	12	40,0	3	10,0*
	Зменшення	15	50,0	16	53,3
	Збільшення	0	0,0	2	3,3
	Без змін	3	10,0	9	30,0
Деструктивні зміни у легенях	Зникнення	11	36,7	4	13,3*
	Регресія	16	53,3	15	50,0
	Збільшення	0	0,0	1	3,4

Продовження таблиці 7.9

1	2	3	4	5	6
	Без змін	3	10,0	10	33,3*
Клініко- лабораторні симптоми	Зникнення	26	86,7	20	66,7
	Зменшення	2	6,7	3	10,0
	Збільшення	0	0,0	1	1,7
	Без змін	2	6,7	7	11,6
Середній термін МБТ(-), добы		92 ± 8,8		152 ± 11,7*	

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

У хворих основної групи, в котрій застосували ступінчасту терапію, в більшій кількості випадків на кінець ІФ АМБТ досягли кращих результатів лікування: припинення бактеріовиділення, розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях та загоєння деструкцій досягли у вірогідно більшої кількості випадків, $p < 0,05$. Таким чином, удосконалена ступінчаста терапія декількома АМБП одночасно дозволяє досягти зникнення бактеріовиділення у значно більшій кількості хворих у більш короткі терміни, що є обґрунтуванням для подальшого вивчення результатів – на момент завершення ОК АМБТ та у віддаленому періоді. Але, враховуючи, що частота припинення МБТ була гіршою, ніж у разі приєднання до режиму лінезоліду, скорочення загальної тривалості ІФ АМБТ у цьому варіанті удосконаленої ступінчастої терапії не проводилось.

Окрім того, інтенсифікація лікування шляхом застосування ступінчастої терапії від початку лікування дозволила скоротити термін стаціонарного лікування майже на 1 місяць за рахунок більш швидкого припинення бактеріовиділення, що також дає можливість покращити показник вартості-ефективності, наведений у таблиці 7.10. Загальна вартість удосконаленого режиму становила 93649 грн., а виключно внутрішнього застосування – 72598 грн., відповідно. За рахунок значно (на 23,3 %) кращої ефективності лікування

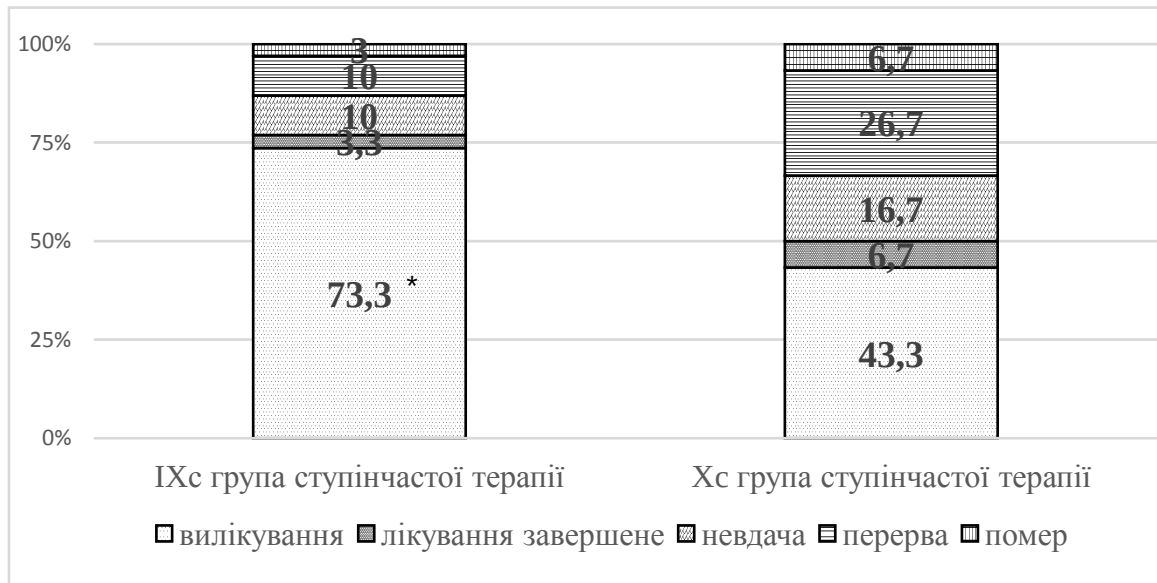
(за частотою припинення бактеріовиділення) на кінець ІФ АМБТ, вартість/ефективність режиму АМБТ зі ступінчастою терапією була ліпшою.

Таблиця 7.10

Вартість-ефективність ступінчастої терапії одночасно левофлоксацином, ПАСКом та етамбутолом у хворих на МРТБ

Кіль- кість діб ліку- вання	Препарат, назва	Препарат, ціна за одну оди- ницю	Кіль- кість оди- ниць на добу	Вар- тість режи- му	Вар- тість етапу	Вар- тість ІФХТ	Ефек- тив- ність ІФХТ	Вар- тість/ Ефек- тив- ність
ІХ основна група ступінчастої терапії								
стаціонарне лікування						93649	83,3	1124,2
92	Е в/в	95.6	1	36397	61844			
	Z	4.24	4					
	Lfx в/в	71.42	2					
	Km	11.32	1					
	Pas в/в	128.9	1					
амбулаторне лікування								
148	Е per os	1.12	4	11337	31805			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					
Х група порівняння ступінчастої терапії								
стаціонарне лікування						72598	60	1210
152	Е per os	1.12	4	11643	53686			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					
амбулаторне лікування								
88	Е per os	1.12	4	6740,8	18911			
	Z	4.24	4					
	Lfx per os	14.98	2					
	Km	11.32	1					
	Pas per os	3.47	4					

Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ представлена на рис. 7.3.



Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Рис. 7.3. Ефективність ступінчастої терапії левофлоксацином, етамбутолом та ПАСКом одночасно у хворих на МРТБ

Ефективність лікування на момент ОК АМБТ значно вища у разі застосування протягом ІФ АМБТ ступінчастої терапії, порівняно із призначенням АМБП внутрішньо: «успішне лікування» («вилікування» + «лікування завершено») визначено у 23 (76,7 %) проти 15 (50,0%) хворих, відповідно ($p < 0,05$). Гірші результати обумовлені більшою кількістю хворих, що втрачені для подальшого спостереження (у 3 (10,0 %) проти 8 (26,7 %) хворих) та «невдачами лікування» (у 3 (10,0 %) проти 5 (16,7 %) хворих). Таким чином, при призначенні етамбутолу та ПАСКу їх доцільно використовувати у вигляді ступінчастої терапії. Рецидиви протягом року після завершення лікування виникли по 2 (6,7 %) хворих із кожної групи.

Переносимість АМБТ оцінювали за клініко-лабораторними показниками протягом лікування. Частоту виникнення ПР за клініко-лабораторними проявами під час ІФ АМБТ в групах спостереження наведено в табл. 7.11.

Таблиця 7.11

**Переносимість ступінчастої терапії комбінацією левофлоксацину,
етамбутолу та ПАСКу для МРТБ**

Вид ПР	Число хворих із побічними реакціями				Р
	ІХс група, n = 30		Хс група, n = 30		
	абс.	%	абс.	%	
Шлунково-кишкові	5	16,7	12	40,0	< 0,05
Неврологічні	6	20,0	7	23,3	> 0,05
Вестибуло-ототоксичні	1	3,3	1	3,3	> 0,05
Фотосенсибілізація	2	6,7	1	3,3	> 0,05
Гепатотоксичні	2	6,7	3	10,0	> 0,05
Алергічні	2	6,7	4	13,3	>0,05
Серцево-судинні	2	6,7	1	3,3	>0,05
Арторопатія	3	10,0	4	13,3	> 0,05
Загалом	10	33,3	11	36,6	> 0,05
Виражені ПР (3 -4 ступінь)	2	6,7	8	26,7	< 0,05

У більшості випадків ПР були 1-2 ступеня і не призводили до відміни АМБП, який викликав ці прояви. Серед ПР у хворих обох груп зустрічались наступні: шлунково-кишкові (нудота, блювота, зниження/втрата апетиту, біль в шлунку, діарея); неврологічні (головний біль, запаморочення, депресія); вестибуло-ототоксичні (порушення координації рухів, зниження слуху); гепатотоксичні (підвищення АЛТ); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри), артропатія (біль в суглобах), фотосенсибілізація. Проте, у пацієнтів що отримували основні АМБП внутрішньо, було вірогідно більше ПР 3-4 ступеня – у 26,7 % проти 6,7 хворих та шлунково-кишкових ПР – у 40,0 % проти 16,7 % хворих. відповідно.

Приклад клінічного застосування режиму АМБТ зі ступінчастим введенням даних препаратів наведений нижче.

Приклад 2. Хвора М, 1983 р.н. Діагноз: МРТБ (22.01.14) правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+ М+ К+, резист I (HRSZ), резист II (Et), Гіст 0, кат 4 (НЛТБ), ког 2 (2014р). Анамнез захворювання. Вперше на туберкульоз легень захворіла в 2012 році, вилікувана. В червні 2013 року – рецидив туберкульозу, бактеріовиділення не було, лікувалась АМБП Іго ряду, на 6му місяці – поява бактеріовиділення. Результат ТМЧ: резист I (HRSZ), резист II (Et). У легенях – порожнина розпаду середніх розмірів із інфільтрованим стінками (рис. 7.4).

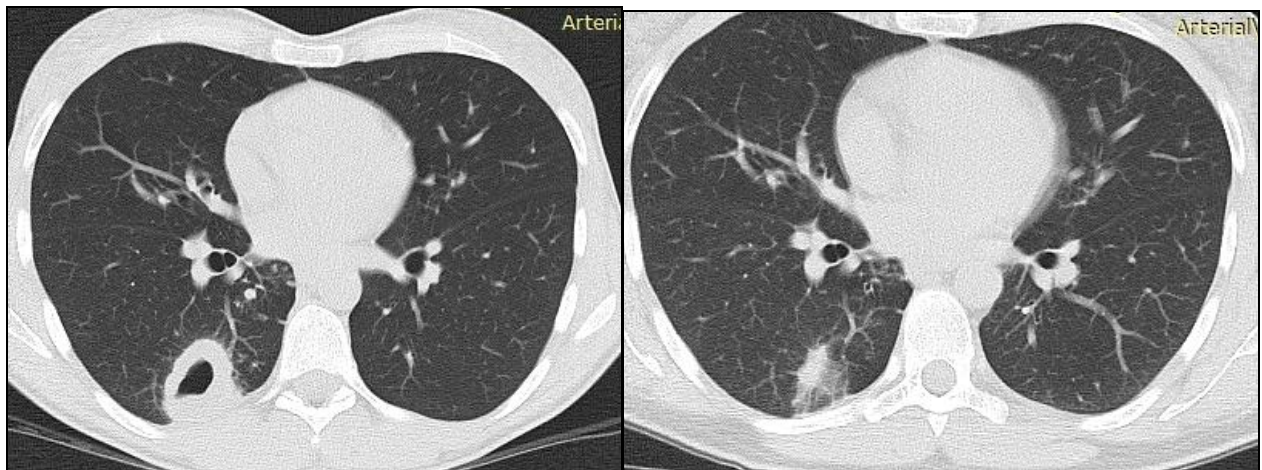


Рис. 7.4 МСКТ ОГП до початку лікування та через 8 міс ІФ АМБТ

Призначено лікування: застосовували ступінчасту терапію поєднанням левофлоксацину, етамбутолу і ПАСКу у складі режиму АМБТ: 8 (Z 2,0+ Km 1,0 в/м + Lfx 1,0 в/в+ E 1,2 в/в+ Cs 0,75 + Pas 8,0 в/в). Корекція схеми була у переході на пероральні форми етамбутолу, левофлоксацину і ПАСКу після припинення бактеріовиділення. Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 1 місяць (за мазком та культурою), за даними КТ легень визначено рубцювання порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву (рис. 7.4). Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 (Z 2,0+ Lfx 1,0 per os + E 1,2 per os + Cs 0,75 + Pas 8,0 per os). Переносимість антимікобактеріальної терапії: диспепсичні – 2-го ступеня вираженості, які були

куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого АМБП або режиму в цілому.

7.3 Ефективність та переносимість у хворих на розширену резистентність удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії

У хворих на РРТБ також було вивчено ефективність та переносимість ступінчастої терапії лінезоліду, але без скорочення загальної тривалості лікування на момент завершення ІФ АМБТ, що представлено у таблиці 7.12.

Таблиця 7.12

Ефективність ступінчастої терапії лінезолідом у хворих на РРТБ, на момент завершення ІФ АМБТ

Показник ефективності лікування	Групи хворих			
	ХІс група, n=35		ХІІс група, n=35	
	абс.	%	абс.	%
припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	11	31,4	7	20,0
припинення бактеріовиділення та збереження каверн	23	65,7	26	74,3
припинення бактеріовиділення загалом	34	97,1	33	94,3
продовження бактеріовиділення	1	2,9	2	5,7
середній термін припинення бактеріовиділення, днів	46 ± 6,0*		109 ± 9,2	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Ефективність лікування між хворими груп порівняння за частотою припинення бактеріовиділення – однаково висока, але дозволяє більше ніж у 2 рази скоротити термін припинення бактеріовиділення.

Застосування вартісного АМБП на фоні кращої його ефективності потребує вивчення показника вартості-ефективності, котрий представлений у таблиці 7.13.

Вартість-ефективність ІФ АМБТ однакова, як у разі використання ступінчастої терапії, так і у разі призначення лінезоліду внутрішньо. Хоча вартість стаціонарного лікування значно дешевше у разі застосування ступінчастої терапії лінезолідом, за рахунок значно швидшої виписки хворого на амбулаторне лікування.

Таким чином, коштовний препарат із внутрішньовенною формою введення, при правильному його використанні, може бути однаковий по вартості-ефективності, але дозволить швидше виписати хворого на амбулаторне лікування.

Таблиця 7.13

Вартість-ефективність ступінчастої терапії лінезолідом у хворих на РРТБ

Кіль- кість дiб лiку- вання	Препарат, назва	Препарат, цiна за одну оди- ницю	Кiль- кiсть оди- ниць на добу	Вар- тiсть режи- му	Вар- тiсть етапу	Вар- тiсть IФХТ	Ефек- тив- нiсть IФХТ	Вар- тiсть/ Ефек- тив- нiсть
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ХIс основна група ступiнчастої терапії								
стацiонарне лiкування						156243	97,1	1609,1
46	Z	4.24	4	44533	57257			
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					
	Lzd b/b	330	2					
амбулаторне лiкування								
194	Z	4.24	4	72156	98987			
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					
	Lzd per os	63.83	1					

Продовження таблиці 7.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ХІІс група порівняння ступінчастої терапії								
стаціонарне лікування						144490	94,3	1532,2
109	Z	4.24	4	47499	77648			
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					
	Lzd per os	63.83	2					
амбулаторне лікування								
131	Z	4.24	4	48724	66841			
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas per os	3.47	4					
	Lzd per os	63.83	1					

У той же час, за даними таблиці 7.13 видно, що загальна вартість ІФ АМБТ вища, у разі використання лінезоліду перший місяць внутрішньовенно, із наступним його застосуванням внутрішньо. Але, ступінчаста терапія різними АМБП, у тому числі – лінезолідом, дає можливість у сумі покращити частоту та строк припинення бактеріовиділення, що загалом доводить доцільність використання внутрішньовенних форм АМБП у складі АМБТ.

Таким чином, загальна вартість удосконаленого режиму становила 156243 грн., а виключно внутрішнього застосування – 144490 грн., відповідно. За рахунок (на 2,8 %) кращої ефективності лікування (за частотою припинення бактеріовиділення) на кінець ІФ АМБТ, вартість/ефективність режиму АМБТ зі ступінчастою терапією або призначенням АМБП виключно внутрішньо, була однаковою, що обґрунтовує доцільність ступінчастої терапії.

Ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ представлена на рис. 7.5.

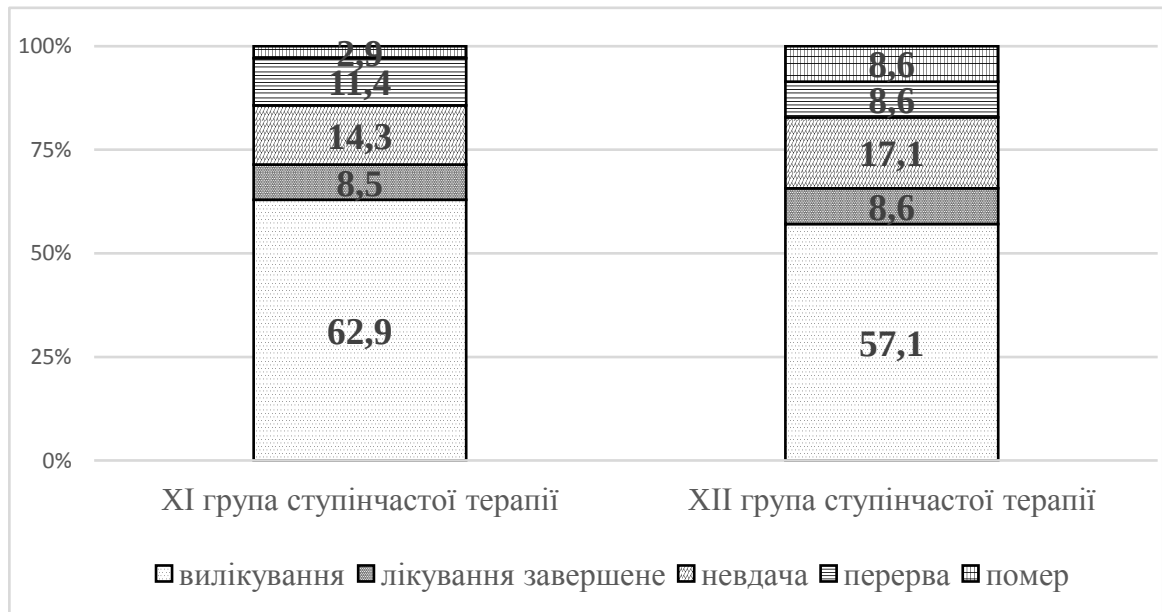


Рис. 7.5 Ефективність лікування на кінець ОК АМБТ ступінчастої терапії лінезолідом у хворих на РРТБ

Ефективність лікування хворих на РРТБ із використанням режимів АМБТ, у котрі входить 4 ефективних АМБП, та додатково до них – лінетолі, як у вигляді ступінчастої терапії, так і при призначенні виключно внутрішньо, на момент завершення ОК АМБТ призводить до однакових результатів лікування: «вилікування» встановлено у 62,9 % та у 57,1 % хворих, та додатково «лікування завершено» ще у 8,6 % хворих кожної групи. У той же час визначено, що втрата ефективності лікування відбувається за рахунок показника «невдале лікування» (у 14,3 % та у 17,1 % хворих), що говорить про недостатню силу такого режиму, та необхідності розробки більш інтенсивних режимів АМБТ для хворих на РРТБ, із включенням нових АМБП (бедаквіліну, деламаніду). Рецидиви туберкульозу після 1-го року виникли у 3 (8,6 %) хворих кожної групи. У той же час встановлено, що порівняно із середньо українською ефективністю лікування хворих на РРТБ, котрим не використовували нові АМБП, ступінчаста терапія лінезолідом призвела до значно кращої ефективності лікування.

Такі результати отримані не тільки за причини використання ступінчастої терапії, а і комплексу інших заходів, що входять у модель пацієнт-орієнтованого підходу: по-перше, врахування несприятливих факторів, що знижують ефективність лікування або приводять до формування РРТБ серед хворих на МРТБ (збереження резервів АМБТ – призначення не менше ніж 4-х ефективних АМБП у складі АМБТ, доброї прихильності до лікування (відсутність пропуску добових доз АМБП за вини хворого) та курабельності процесу у легенях (відсутність двобічного процесу з великими та множинними кавернами у легенях); по-друге, за умови забезпечення безпечності АМБТ у таких хворих (застосування на ранніх етапах лікування проявів ПР), по-третє, за умови надання хворим соціального супроводу – психологічної підтримки хворим та членам їх родин, надання їм інформації щодо туберкульозу та умов його виліковності.

Частота та вид ПР від АМБП при лікуванні хворих на РРТБ протягом ІФ АМБТ між хворими груп порівняння представлена у табл. 7.14.

Таблиця 7.14

Частота та вид ПР від АМБП при лікуванні хворих на РРТБ

Вид ПР	Число хворих із ПР				Р
	ХІс група, n=35		ХІІс група, n=35		
	абс.	%	абс.	%	
Диспепсичні	14	40,0	11	31,4	>0,05
Гепатотоксичні	4	11,4	5	14,3	> 0,05
Вестибуло-ототоксичні	5	14,3	5	14,3	> 0,05
Неврологічні	10	28,6	9	25,7	> 0,05
Алергічні	2	5,7	3	8,6	>0,05
Артропатія	4	11,4	3	8,6	>0,05
Нефротоксичні	3	8,6	5	14,3	> 0,05
Гематологічні	6	17,1	4	11,4	> 0,05
3-4 ступінь вираженості	3	8,6	2	5,7	> 0,05

Між хворими груп порівняння встановлена однакова частота виникнення ПР, що виникли протягом ІФ АМБТ на фоні застосування режимів АМБТ із включенням різних схем прийому лінезоліду, у тому числі ПР 3-4 ступеня, що потребували відміни лінезоліду. Так, притаманні для лінезоліду такі ПР, як неврологічні (периферична невропатія та/або ретробульбарний неврит) виникали у 28,6 % проти 25,7 % випадків, а гематологічні (панцитопенія) – у 17,1 % проти 11,4 % хворих, відповідно, що говорить на користь використання дози лінезоліду 1,2 г протягом продовження бактеріовиділення за мазком.

Однакова частота визначення ПР, навіть у хворих І-ї групи, котрі отримували вищі дози лінезоліду на початку лікування (до припинення бактеріовиділення за мазком), пов'язана із прискіпливим клініко-лабораторним моніторингом ПР на АМБП та у разі їх виникнення - своєчасною та адекватною симптоматичною та дезінтоксикаційною терапіями, спрямованими на їх ліквідацію.

Приклад клінічного застосування ступінчастої АМБТ у хворих на РРТБ наведений нижче.

Приклад 3. Хвора М, 1949 р.н. Діагноз: РРТБ (29.08.13) лівої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+,К+, Резист I (HRS) РезистII (KmEtOfI), Гіст0 Кат 4(РТБ), Ког 3 (2013). Кровохаркання (02.07.2013). Анамнез захворювання. На обліку в ПТД з січня 2010, коли вперше виявили зміни в легенях, лікувалась на денному стаціонарі з приводу вогнищового туберкульозу в/долі лівої легені. Переведена у категорію 5.1 через 8 місяців лікування. Погіршення стану - у травні 2013 р, звернулась в ПТД зі скаргами на кашель. Проведено рентгенологічне дослідження: поява вогнищевих тіней та порожнини розпаду в S2 зліва. У мокротинні виявлено КСП (2+), розпочато лікування за стандартною схемою для категорії 2. Через 1 місяць лікування у хворой виникало кровохаркання, клінічно стан не покращувався. Через 1,5 місяці за результатами ТМЧ виявлено Резист I (HRS) Резист II (Km Et OfI). Рентгенологічно – інфільтрат із розпадом зліва (рисунок 7.6).

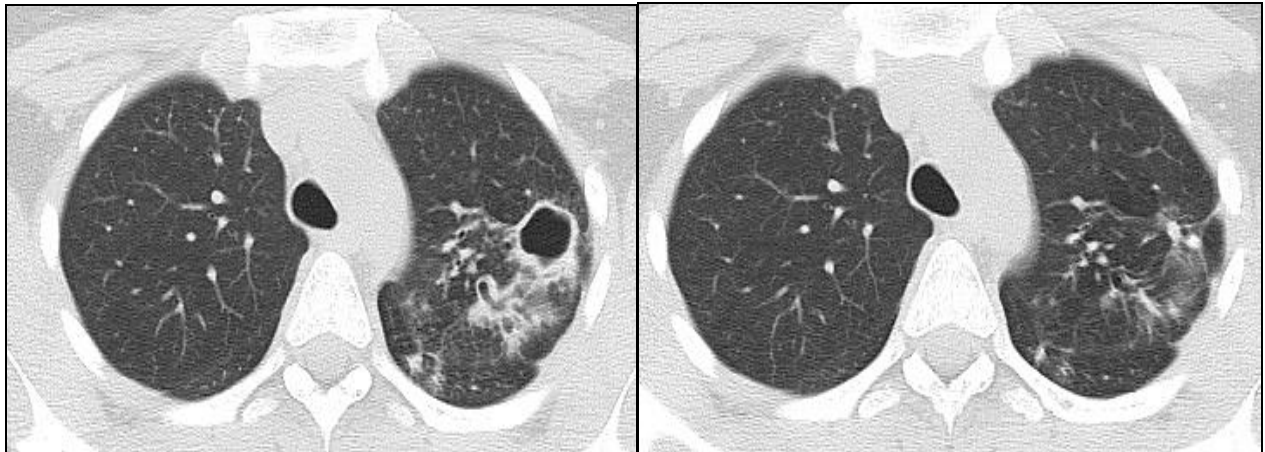


Рис. 7.6 МСКТ ОГП до початку лікування та через 8 місяців ІФ АМБТ

Призначено лікування: з 4-х ефективних АМБП I-II ряду, та додатково до них - ступінчаста терапія лінезолідом: від початку ІФ АМБТ до припинення бактерiovиділення методом мікроскопії мазка – 600 мг 2 рази на добу внутрішньовенно, після припинення бактерiovиділення та до завершення ІФ АМБТ – 600 мг 1 раз на добу per os (загалом 240 доз ІФ АМБТ): 8 (Z 2,0 + Cm 1,0 в/м + Gfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 1,2 в/в+ ПАСК 12,0). Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8місяців): припинення бактерiovиділення через 2 місяці (за мазком та культурою), за даними КТ легень – рубцювання порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 (Z 2,0 + Gfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6).

Переносимість антимікобактеріальної терапії: алергічна реакція 3-го ступеня на моксифлоксацин, тому даний фторхінолон 4-го покоління було замінено на гатіфлоксацин; 2-го ступеня вираженості: артралгії, периферична поліневропатія (куповані симптоматичними засобами без відміни АМБП).

Лінезолід – препарат зі специфічними ПР, тому для хворих, у котрих виникають ПР 3-4 ступеня вираженості, що потребують його відміни, запропоновано інший режим АМБТ, що включає клофазимін (має стерилізуючу дію на МБТ). Ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ представлена у таблиці 7.15.

Таблиця 7.15

Ефективність лікування хворих на РР ТБ на момент завершення ІФ АМБТ у разі застосування різних за інтенсивністю режимів на основі клофазиміну

Показник	Кількість хворих							
	1.1 група (n=30)		1.2 група (n=30)		2-га група (n=30)		Загалом (n=60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	7	23,3	5	16,7	5	16,7	17	18,9
Припинення бактеріовиділення та збереження каверн	10	33,3	7	23,3	6	20,0	23	25,6
Припинення бактеріовиділення загалом	17	56,7	12	40,0	11	36,7	40	44,4
Продовження бактеріовиділення	13	43,3	18	60,0	19	63,3	50	55,6
Середній термін припинення бактеріовиділення	113,1 ± 4,9 *		152 ± 17,5 *		185,5 ± 21,0		144,7 ± 9,2	
Виникнення ПР загалом	14	46,7	15	50,0	13	43,3	42	46,7
Виникнення ПР 3-4 ступеня	6	20,0	7	23,3	5	16,7	18	20,0

Примітка. * — показник вірогідно відрізняється між хворими груп 1.1 або 2 та 1.1 або 1.2, відповідно ($p < 0,05$).

У хворих на РР ТБ без досвіду застосування у минулому АМБП, додаткове призначення 2-х АМБП із бактеріостатичною дією (етамбутол, піразинамід, протіонамід), до яких МБТ як правило резистентні, до 5-ти ефективних АМБП II ряду, до яких збережена чутливість МБТ або резервних (моксифлоксацин, капреоміцин, клофазимін, циклосерин, ПАСК) призвело до підвищення ефективності лікування на 20,0 % без збільшення частоти побічних ефектів.

Безпечність режимів лікування була забезпечена адекватним моніторингом ПР у кожного хворого та адекватним симптоматичним лікуванням, у разі їх виникнення. Такий підхід дозволив мінімізувати ПР та зробити такий багатокомпонентний режим лікування безпечним. Без адекватного лікування ПР багатокомпонентні режими АМБТ потрібно застосовувати із максимальною обережністю.

У разі можливості призначення лише 4-х АМБП I – II ряду, до яких збережена чутливість МБТ або резервних (за причини резистентності до більшості АМБП або їх поганої переносимості), та додаткового до них призначення усіх АМБП I – II ряду, до яких визначена резистентність МБТ, ефективність лікування така сама, як і у хворих, котрим було призначено лише 5 ефективних АМБП (припинення бактеріовиділення у 40,0 % проти 36,7 %), без підвищення частоти визначення побічних ефектів.

Хворі, у котрих ефективних АМБП було менше ніж 4, у дослідження не включались. Термін припинення бактетіовиділення був значно кращий, якщо до 5-ти ефективних АМБП додати ще 2 АМБП 1-2 ряду, до котрих за ТМЧ МБТ визначена резистентність.

Тобто, для АМБП із бактеріостатичною дією головним критерієм ефективності є не результат ТМЧ МБТ, а відсутність досвіду використання у минулому: якщо раніше АМБП не використовувались, навіть якщо до них визначена резистентність за ТМЧ МБТ, їх можна вважати ефективними та включати до режиму АМБТ.

У той же час за отриманими результатами встановлено, що навіть включення до лікування АМБП, що має стерилізуючу дію (клофазимін), додатково до великої кількості АМБП із бактеріостатичною дією, але при недостатній кількості бактерицидних АМБП, не призводить до високих результатів лікування (хоча результати все одно є вищими, ніж середньо українські показники).

Окрім того доведено, що включення клофазиміну на фоні великої кількості АМБП із бактеріостатичною дією, значно прискорює строк

припинення бактеріовиділення, що також потребує додаткового вивчення даних режимів за критерієм вартості-ефективності (див. таблицю 7.16).

Таблиця 7.16

Вартість-ефективність АМБТ на основі клофазиміну у хворих на РР ТБ

Кіль- кість діб ліку- вання	АМБП, назва	АМБП, ціна за одну оди- ницю	Кіль- кість оди- ниць на добу	Вар- тість режи- му	Вар- тість етапу	Вар- тість ІФХТ	Ефек- тивність ІФХТ	Вар- тість/ Ефек- тив- ність
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Група 1.1								
стаціонарне лікування						124844,7	56,7	2201,847
	Z	4.24	4					
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas	3.47	4					
	Cfz	4.33	2					
амбулаторне лікування								
	Z	4.24	4					
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas	3.47	4					
	Cfz	4.33	2					
Група 1.2								
стаціонарне лікування						131313,6	40	3282.8
152	E	1.12	4	48830	90873,2			
	Z	4.24	4					
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas	3.47	4					
	Cfz	4.33	2					

Продовження таблиці 7.16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
амбулаторне лікування								
88	E	1.12	4	28270	40440,4			
	Z	4.24	4					
	Mfx	78.54	1					
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pt	5.31	3					
	Pas	3.47	4					
	Cfz	4.33	2					
Група 2								
стаціонарне лікування						126908,7	36,7	3458
185	Mfx	78.54	1	52517,8	103689			
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pas	3.47	4					
	Cfz	4.33	2					
амбулаторне лікування								
55	Mfx	78.54	1	15613,4	23219,9			
	Cm	134.2	1					
	Cs	16.2	3					
	Pas	3.47	4					
	Cfz	4.33	2					

Абсолютна вартість ІФ АМБТ у хворих на РРТБ між хворими груп порівняння (1.1, 1.2 та 2) становила 124844,7, 131313,6 та 126908,7 грн., відповідно. Такі результати отримані за рахунок вищої ефективності лікування пацієнтів групи 1.1 як за частотою, так і строками припинення бактеріовиділення, тобто хворих можна раніше виписувати зі стаціонару та переходити на більш дешеве амбулаторне лікування. Окрім того, додаткове призначення АМБП, до котрих визначена резистентність, оправдана лише у разі їх додавання до 5-ти ефективних АМБП. Якщо у хворих на МРТБ, у режимах котрих не включено лінезолід, є тільки 4 ефективних АМБП, додаткове призначення інших препаратів 1-2 ряду немає смислу, так як не призводить до

підвищення ефективності та значно збільшує вартість лікування. Призначення лише 5-ти активних АМБП у режимі АМБТ також має гіршу ефективність, як за строками, так і за частотою припинення бактеріовиділення, тому призводить до збільшення вартості-ефективності ІФ АМБТ, порівняно із більш вартісним режимом АМБТ за складом.

Ефективність лікування режимів АМБТ на основі клофазиміну на кінець ОК АМБТ представлені на рисунку 7.7.

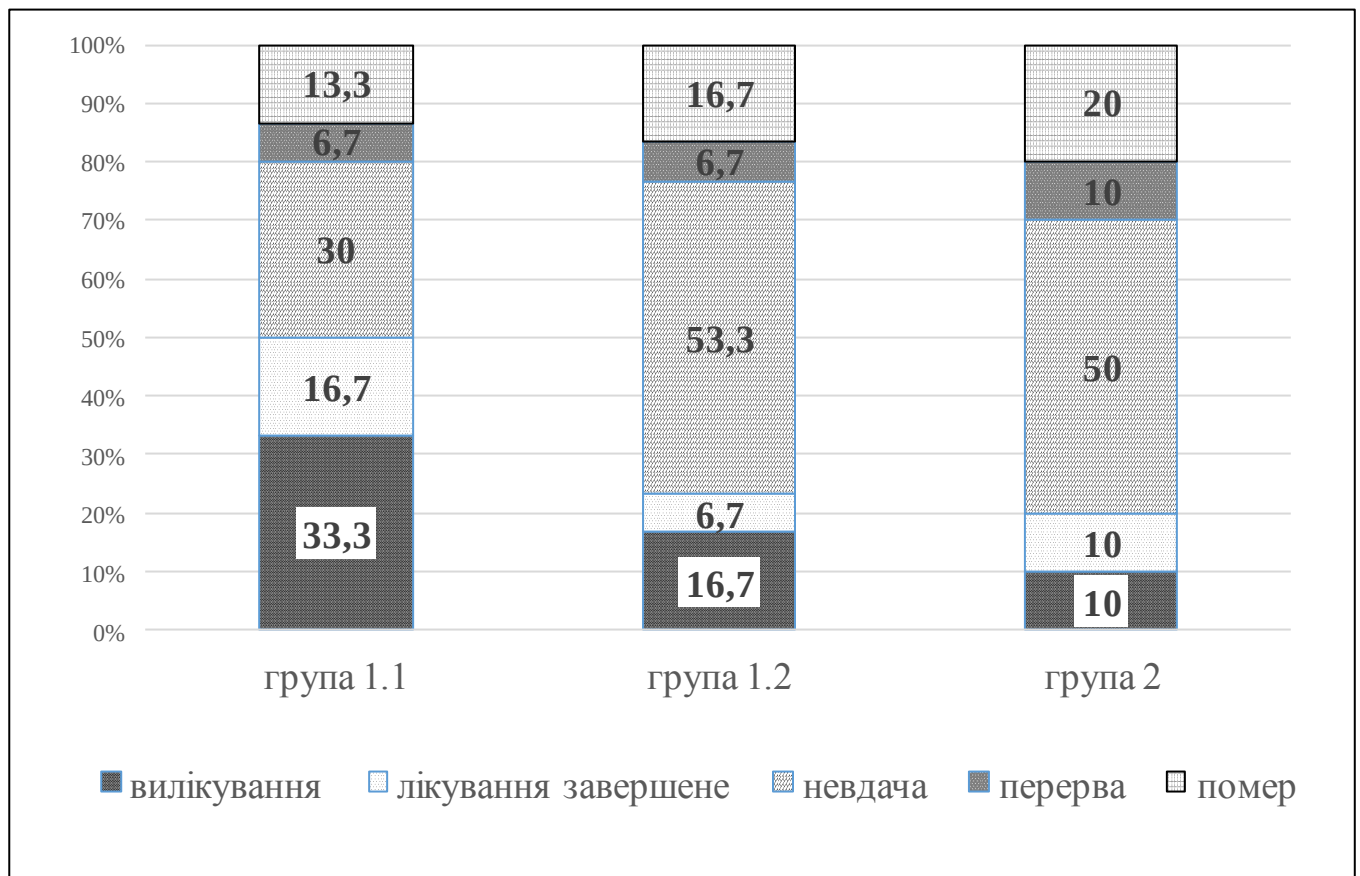


Рис. 7.7 Ефективність лікування на кінець ОК АМБТ у хворих на РРТБ у разі використання режимів АМБТ на основі клофазиміну

На момент завершення ОК АМБТ, ефективність лікування практично не втрачається, якщо хворі отримують режим АМБТ із 5-ма ефективними АМБП, включаючи клофазимін, та додатково до них – 2 АМБП, до котрих за даними ТМЧ МБТ визначена резистентність МБТ. В усіх інших варіантах АМБТ без лінезоліду, ефективність лікування була неостатньою, як у разі застосування 4-х ефективних АМБП та додатково до них – 2-3 АМБП, до котрих визначена

резистентність МБТ, так і у разі застосування лише 5-ти ефективних АМБП (22,3 % та 20% ефективного лікування).

Рецидиви захворювання виникли у 2 (6,7 %) хворих групи 1.1 та по 3 (10,0 %) хворих 1.2-ї та 2-ї груп. Тобто, якщо хворим на РРТБ не можна призначити 5 ефективних АМБП (включаючи лінезолід та/або клофазимін), хворі повинні бути представлені на лист очікування нових АМБП (бедаквілін, лінезолід), та призначення АМБП 1-2 ряду – недоречне, а тільки призведе до формування резистентності тих АМБТ, що використовуються у схемі..

Клінічне застосування режиму АМБТ із включенням клофазиміну (група 1.1) представлено нижче.

Приклад 4. Хворий К, 1973 р.н., Діагноз: РРТБ (15.08.2012) лівої легені (інфільтративний), Дестр (+) МБТ (+) , М(+), К(+), Резист I (HRESZ), Резист II (KmOfxEt) Гіст 0, Кат 4. (ВДТБ) Ког 3 (2012). Анамнез захворювання. Захворів на туберкульоз легень вперше. Розпочато лікування за кат. 1. Прихильність до лікування була високою. Через 1,5 місяців отримано ТМЧ МБТ: Резист I (HRESZ), Резист II (KmOfx,Et). Рентгенологічно – інфільтрат із розпадом зліва (рисунок 7.8).

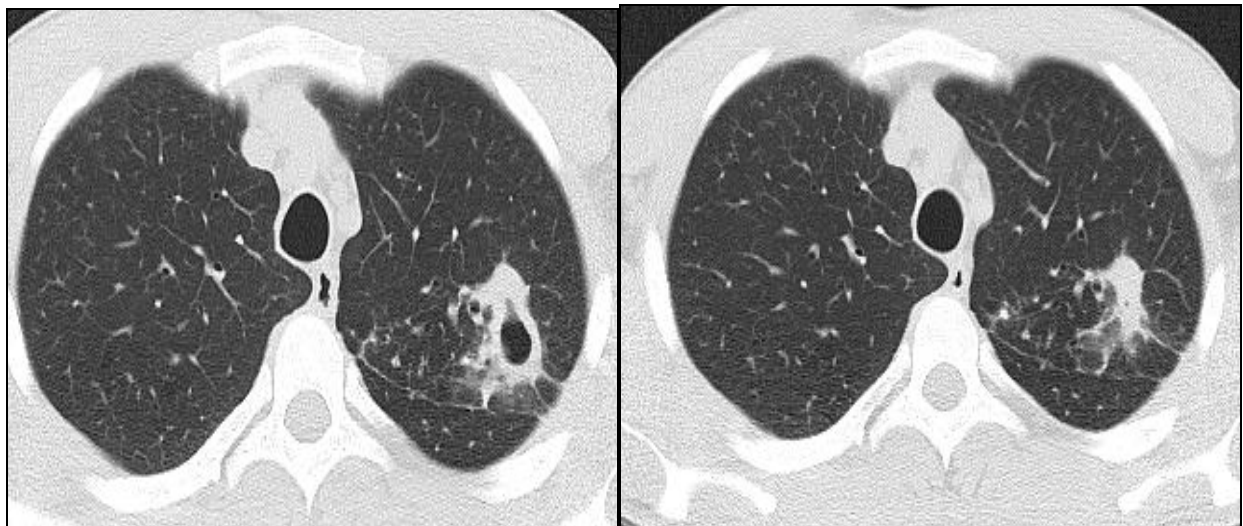


Рис. 7.8 МСКТ ОГП до початку лікування та через 8 міс ІФ АМБТ

Призначено лікування: протягом ІФ АМБТ застосовували 7 АМБП, із них як мінімум 5 ефективних (капреоміцин, моксифлоксацин, циклосерин, ПАСК,

клофазимін) і додатково до них 2 АМБП 1-2 ряду, до яких визначали резистентність МБТ (піразинамід, протіонамід): 8 (Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Pas 8,0 +Cfz 0,2). Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 3 місяці (за мазком та культурою), за даними КТ легень на кінець ІФ АМБТ: рубцювання порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву (рис. 7.8). Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 (Mfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Pas 8,0 +Cfz 0,1). Переносимість антимікобактеріальної терапії. За період лікування у хворого виникали наступні ПР 2 ступеня вираженості (диспепсичні (діарея), артралгії), які вилікували симптоматичними засобами, без відміни окремих АМБП або усього режиму АМБТ.

Клінічні приклади використання режимів АМБТ у групах порівняння наведені нижче.

Клінічний приклад застосування АМБТ у хворих на МРТБ із застосуванням препаратів внутрішньо (у тому числі лінезоліду) та ІФ АМБТ стандартної тривалості наступний.

Приклад 5. Хвора Т, 1981 р.н. Діагноз: МРТБ (13.03.2013) легень (дисемінований) Дестр (+), МБТ (+), М(+), К(+) Резист І (HRSE) ІІ (Et), Гіст (0), Кат 4 (НЛТБ), Ког 2 (2013). Анамнез захворювання: Вперше на туберкульоз легень захворіла в 2009 році. В 2010 році – вилікування, але рентгенологічно зберігались великі залишкові зміни. В подальшому рецидив із бактеріовиділенням виник у березні 2013 року, була визначена резистентність до І (HRSE) ІІ (Et). Рентгенологічно – інфільтрат із розпадом справа, ліва легень зруйнована (рисунок 7.9). Призначено лікування: 8 Z 2,0+ Km 1,0 в/м + Lfx 1,0 + Cs 0,75 + Pas 8,0 + Lzd 0,6. Окрім канаміцину, усі АМБП використовувались внутрішньо протягом ОК АМБТ. Тривалість ІФ АМБТ визначена за стандартом – 8 місяців. Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 8 місяців (за мазком та культурою), за даними КТ легень - визначено позитивну динаміку, рубцювання порожнини

деструкції справа, розсмоктування вогнищ відсіву справа, ліва легеня зруйнована (рис. 7.9).

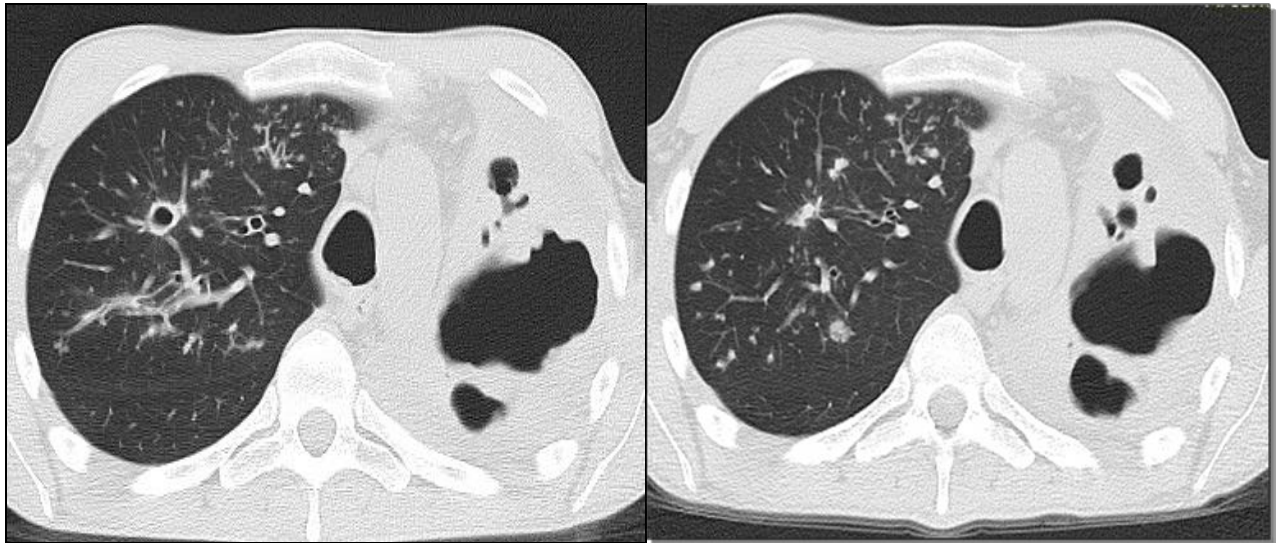


Рис. 7.9 - МСКТ ОГП до початку лікування та через 8 міс ІФ АМБТ

Розпочато ПФ АМБТ у режимі: 12 Z 2,0+ Lfx 1,0 + Cs 0,75 + Pas 8,0 + Lzd 0,6. Переносимість антимікобактеріальної терапії. За період лікування у хворої виникали наступні ПР: диспепсичні - не виражені, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому; периферична поліневропатія легкого ступеню, яка була купована симптоматичними засобами та не призвели до відміни лінезоліду; артралгії.

Клінічний приклад застосування АМБТ у хворих на РРТБ (із лінезолідом) та призначенням АМБП внутрішньо наведений нижче.

Приклад 6. Хворий Р, 1984 Р.Н. Діагноз: РРТБ (12.01. 2013) верхньої долі правої легені (інфільтративний) Дестр (+), МБТ (+), М(-), К(+), Резист І (HRSEZ), ІІ (Km Ofx), кат 4. (ВДТБ), ког 4(2013). Анамнез захворювання. Вперше на туберкульоз легень захворів у 2011 році, лікувався за категорією 1, вилікуваний. В січні 2012 році – рецидив туберкульозу. Направлений на консультацію в НІФП НАМНУ. При до обстеженні - М+, К+, МБТ: Резист І

(HRSEZ), Резист II (Km Ofx). Рентгенологічно: інфільтрат із розпадом справа (рис. 7.10).

Призначено лікування: з 5-и ефективних протитуберкульозних препаратів I-II ряду, та додатково до них – лінезолід внутрішньо: 8 Z 2,0 + Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6+ ПАСК 12,0. Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 5 місяців (за мазком та культурою), за даними КТ легень - визначено виражену позитивну динаміку (рисунок 7.10), рубцювання порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: Z 2,0 + Mfx 0,4+ Pt 0,75 + Cs 0,75 + Lzd 0,6+ ПАСК 12,0.

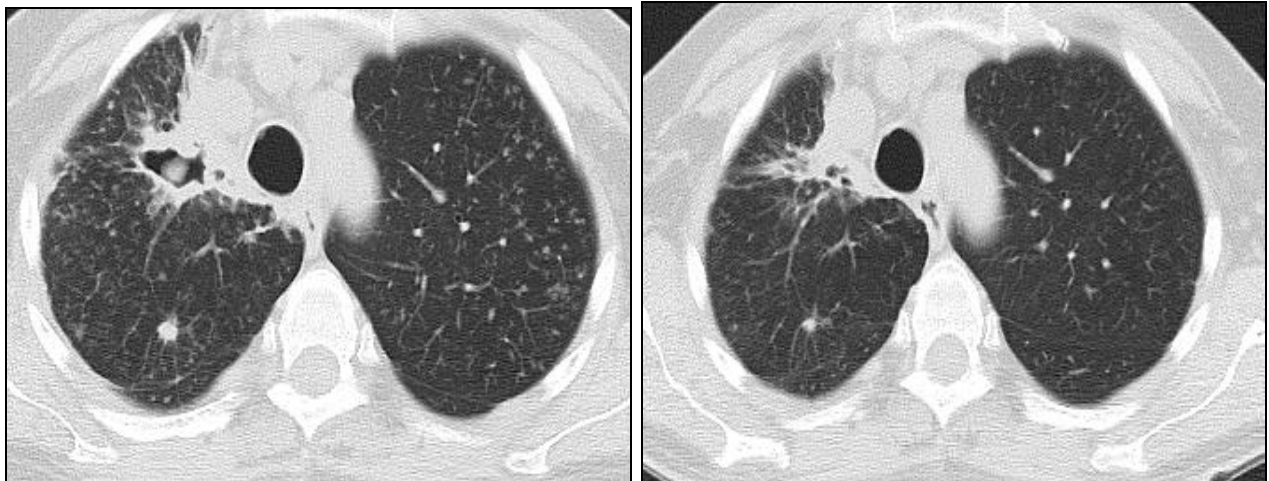


Рис. 7.10 МСКТ ОГП до початку лікування

Переносимість антимікобактеріальної терапії: За період лікування у хворого виникали наступні ПР: диспепсичні - не виражені, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому; анемія легкого ступеню, яка була купована симптоматичними засобами та не призвели до відміни лінезоліду; артралгії.

Клінічне застосування режиму АМБТ для хворих на РРТБ (із включенням клофазиміну) представлено нижче.

Приклад 7. Хвора Т, 1985 р.н. Діагноз: РРТБ (29.12.12) в/долі лівої легені (інфільтративний), Дестр (+), МБТ(+), М (+), К (+), Резист I (HRSEZ), Резист II

(EtKmOfxPas), Гіст (0), Кат 4, Ког 4 (2012). Анамнез захворювання. Захворіла на туберкульоз легень вперше. Раніше на туберкульоз не хворіла, контакту із хворими на МРТБ немає. Розпочато лікування за кат. 1 із включенням АМБП 1 ряду. Прихильність до лікування була високою. Через 1 місяць отримано ТМЧ Резист I (HRSEZ), Резист II (KmOfxEtPas). Рентгенологічно – інфільтрат із порожниною розпаду зліва (рис. 7.11).

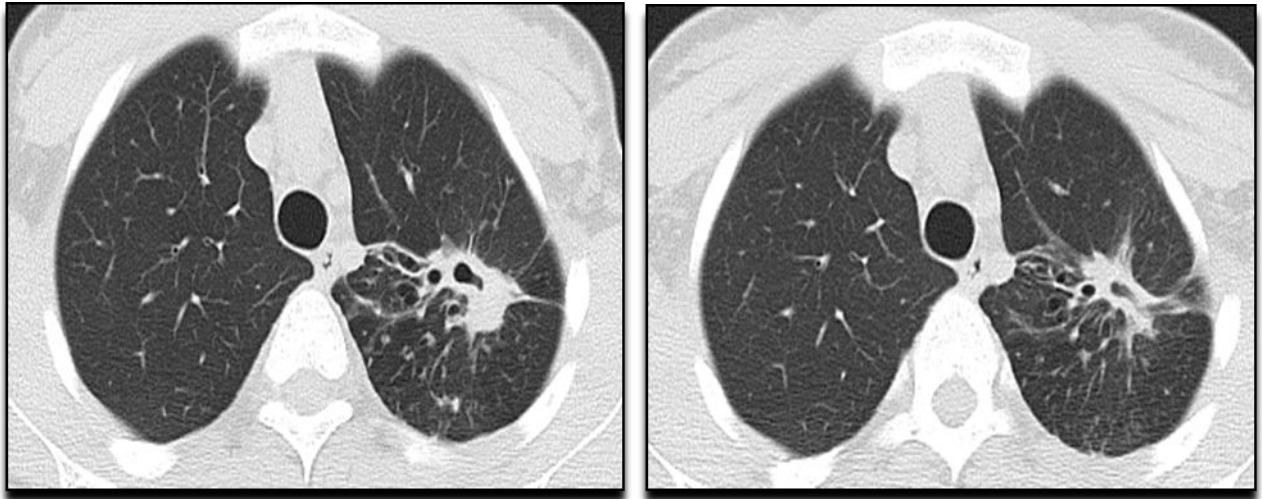


Рис. 7.11 МСКТ ОГП до початку лікування

Призначено лікування: Протягом ІФ АМБТ призначали 7 АМБП, із них 4 ефективних (капреоміцин, моксифлоксацин, циклосерин, клофазимін), і додатково до них 3 АМБП 1-2 ряду, до яких визначали резистентність МБТ (піразинамід, етамбутол, протіонамід): 8 Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4+ E1,2 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Cfz 0,2. Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 7 місяців (за мазком та культурою), за даними КТ легень в кінці ІФ АМБТ - визначено позитивну динаміку, зменшення розмірів порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ відсіву. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: Mfx 0,4+ E1,2 + Pt 0,75 + Cs 0,75 + Cfz 0,2. Переносимість антимікобактеріальної терапії: За період лікування у хворого виникали: гепатотоксичні ПР (підвищення АЛТ та АСТ) виникли на 2-му місяці лікування, куповано симптоматичними препаратами на тлі зменшення дози піразинамиду; диспепсичні - не виражені, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому;

артралгії на тлі прийому фторхінолону виникли на 4-му місяці лікування, куповано симптоматичними препаратами.

Приклад 8. Хвора С, 1991 р.н. Діагноз: РРТБ (6.06.2012 р) легень (дисемінований) Дестр(+), МБТ (+), М(+), К(+), Резист I (HRES) II (EtOfxKm), Гіст (0), Кат 4 (ВДТБ), Ког 2 (2012). Анамнез захворювання. Захворіла на туберкульоз легень вперше. Розпочато лікування за кат. 1 із включенням АМБП 1 ряду Прихильність до лікування була високою. Через 2 місяці отримано ТМЧ Резист I (HRES) II (EtOfxKm). Рентгенологічно – інфільтрат із порожниною розпаду справа (рис. 7.12).

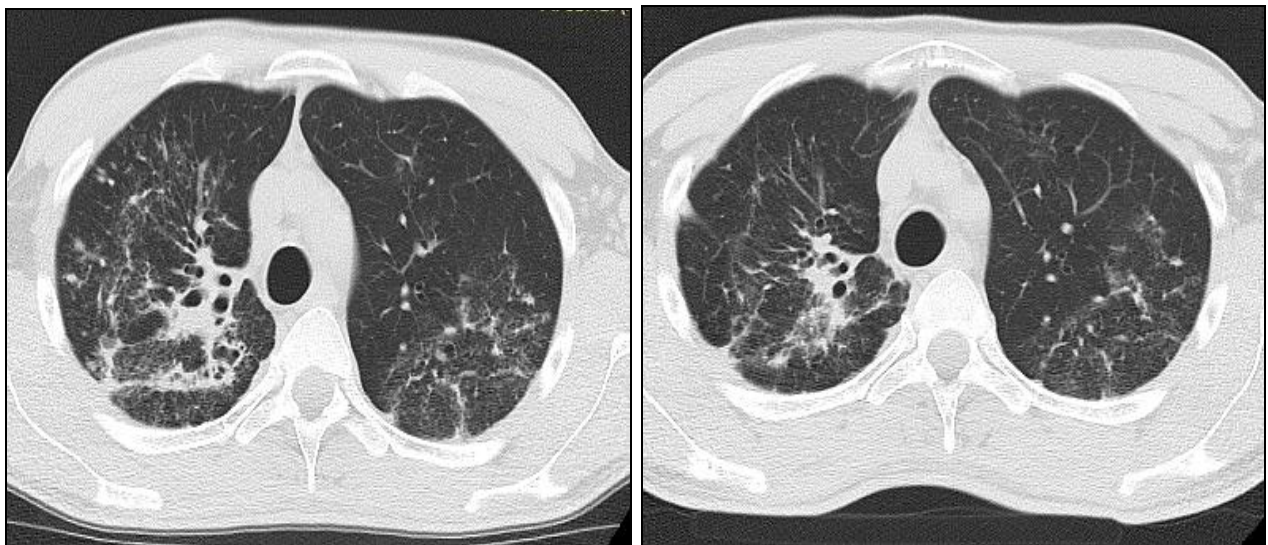


Рис. 7.12 МСКТ ОГП до початку та через 8 міс лікування

Призначено лікування: Протягом ІФ АМБТ призначали 5 ефективних АМБП - 8 Z 2,0+ Cm 1,0 в/м + Mfx 0,4+ Cs 0,75 +Cfz 0,2. Результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ (8 місяців): припинення бактеріовиділення через 6 місяців (за мазком та культурою), за даними КТ легень в кінці ІФ АМБТ - визначено позитивну динаміку, зменшення розмірів порожнини деструкції, розсмоктування вогнищ білатерально. Розпочато ПФ АМБТ у режимі: Z 2,0+ Mfx 0,4+ Cs 0,75 +Cfz 0,2. Переносимість антимікобактеріальної терапії: за період лікування у хворої виникали наступні ПР: диспепсичні ПР середнього ступеня вираженості, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь якого препарату або режиму в цілому.

7.4 Комплексні алгоритми використання удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю

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 окремо на на МРТБ (без РРТБ) та РРТБ.

Алгоритм використання удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ (без РРТБ) представлено на рис. 7.13.

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

Прогноз включає 3 основних фактори: прихильності (пропуск менше 20% доз АМБТ, на фоні психологічної підтримки хворих та членів їх родин, а також надання інформації щодо туберкульозу та умов його вилікування), курабельності процесу (відсутність двобічного процесу в легенях з множинним та великими кавернами) та збережених резервів АМБТ (можливості призначення 4-х ефективних АМБП до режиму АМБТ).

Для хворих на МРТБ при позитивному прогнозі (відсутні ці фактори) 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 (якщо не можна призначити 4 ефективних АМБП у режимі АМБТ), у разі неможливості цього – спостереження у паліативній групі, або на «листі очікування» нових АМБП (бедаквіліну, деламаніду).

Лікування хворим потрібно розпочинати, тільки у разі встановлення попередньо прогнозу щодо вилікування. Такий алгоритм дозволить уникнути

зайвих невдач лікування або відривів від лікування.

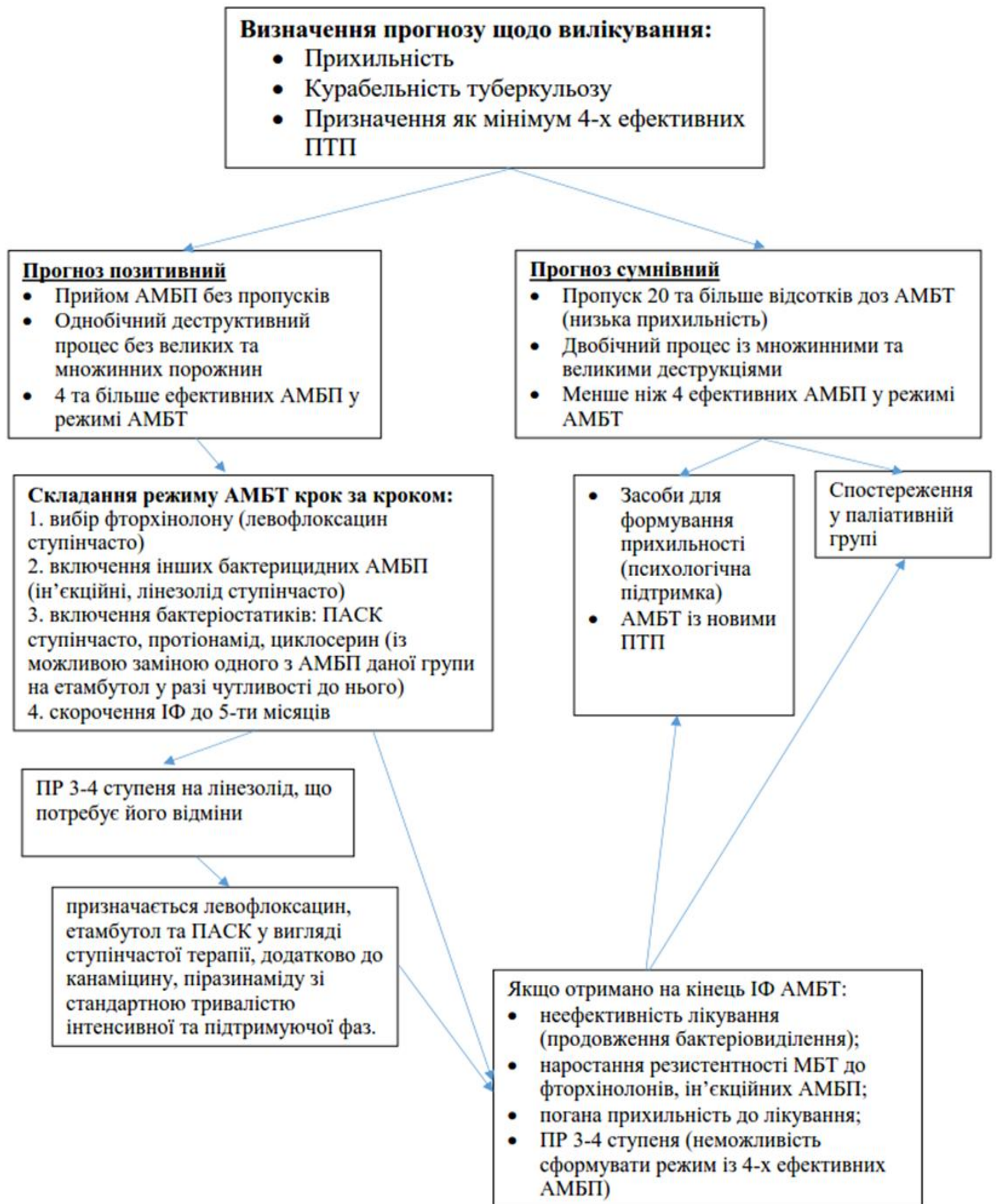


Рис. 7.13 Алгоритм удосконалених принципів АМБТ у хворих на МРТБ

Після встановлення позитивного прогнозу щодо вилікування, потрібно формувати режим АМБТ крок за кроком: спочатку включати до режиму фторхінолон та лінезолід (ступінчасто), із приєднанням до режиму АМБТ ін'єкційного АМБП та бактеріостатиків (ПАСк та етамбутол – у вигляді ступінчастої терапії у разі їх включення). Якщо не можливо використати лінезолід – призначають ступінчасту терапію левофлоксацином, ПАСКом та етамбутолом, але із стандартною тривалістю лікування.

Якщо призначене лікування не дало ефекту, то підсилюють засоби для формування прихильності, а також АМБП не призначається – до отримання нових АМБП, а до того часу – спостереження у паліативній групі або на «листі призначення» нових АМБП.

Алгоритм удосконалених принципів АМБТ у хворих на РРТБ представлений на рис. 7.14.

Як і хворим на МРТБ, перед початком лікування потрібно визначати прогноз щодо вилікування (прогностичні критерії ті ж самі). Після визначення позитивного прогнозу щодо вилікування, 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.

Після визначення позитивного прогнозу, призначається лікування крок за кроком: перевагу надають режиму зі ступінчастим використанням лінезоліду. Якщо використання лінезоліду неможливе, призначають режим АМБТ на основі клофазиміну (коли до 5-ти ефективних АМБП додаються іще 2 АМБП із бактеріостатичною дією). Якщо на момент завершення ІФ АМБТ лікування не ефективне, його припиняють та переводять хворого у паліативну групу або встановлюють на «лист очікування» нових АМБП.

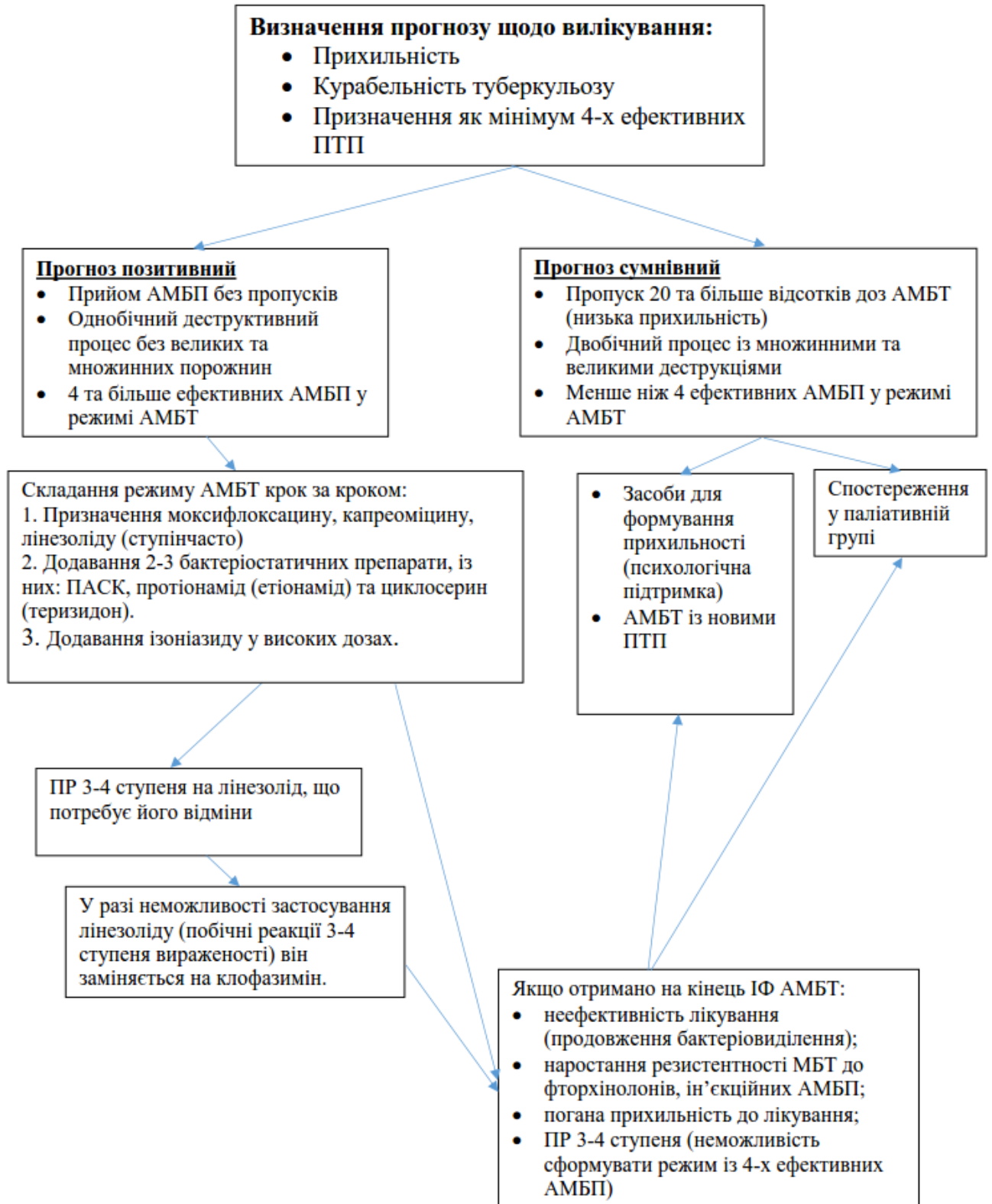


Рис. 7.14 Алгоритм удосконалених принципів АМБТ у хворих на РРТБ

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 26,8 %.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

Застосування ступінчастої терапії окремо левофлоксацином, етамбутолом або ПАСКом дозволяє скоротити терміни припинення бактеріовиділення, прискорити виписку хворих зі стаціонару, за рахунок чого покращити вартість-ефективність повного режиму АМБТ.

Додаткове підвищення ефективності лікування та зменшення вартості-ефективності лікування у хворих на МРТБ можна досягти, якщо використовувати ступінчасту терапію левофлоксацином, або етамбутолом або ПАСКом: призначення одного із даних АМБП внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення за мазком, із наступним переходом на прийом внутрішньо у складі режиму АМБТ, у котрому призначається не менше ніж 4 ефективних АМБП, дозволяє скоротити термін припинення бактеріовиділення на 1 міс, та за рахунок цього проводити більш ранню виписку хворого зі стаціонару, що дозволить зменшити показник вартості-ефективності таких режимів АМБТ. Застосування ПАСКу внутрішньовенно призводить до покращання переносимості лікування за рахунок зменшення ПР 3-4 ступеня вираженості, як правило, гастроінтестинальних [28, 52, 53, 56, 101].

Враховуючи отримання покращання показника вартості-ефективності режимів ступінчастої терапії одним із АМБП у хворих на МРТБ, вирішено вивчити ефективність ступінчастої терапії одночасно декількома АМБП у складі комплексної АМБТ.

Застосування ступінчастої терапії лінезолідом, левофлоксацином та ПАСКом в короткій схемі хіміотерапії (ІФ АМБТ 5 місяців), порівняно з їх пероральним застосуванням стандартної тривалості, дозволяє підвищити показник «успішне лікування» у хворих із новими випадками МРТБ з 57,1 % до 80,0 %. Можливість якомога раннього початку ступінчастої хіміотерапії скорочує термін припинення бактеріовиділення з $(81 \pm 4,2)$ днів до $(39 \pm 1,8)$ днів

та дозволяє у 2 рази скоротити стаціонарний етап лікування та за рахунок цього знизити загальну вартість лікування у 1,3 рази [43, 94, 136].

Застосування ступінчастої терапії етамбутолом, ПАСКом, левофлоксацином у хворих на МРТБ, дозволяє досягти припинення бактеріовиділення на 28,0 % більше та на 33 доби швидше, ніж при звичайному способі застосування цих препаратів, та покращити показник вартості-ефективності режиму АМБТ при застосуванні ступінчастої терапії вартісними АМБП, у 1,1 рази.

Але втрата ефективності лікування у даної категорії хворих відбувається у великій кількості за рахунок результату «втрачений для подальшого спостереження», та «невдале лікування», що говорить про першочерговість призначення хворим на МРТБ режиму із лінезолідом, і тільки у разі його непереносимості – даного режиму АМБТ [270, 393].

У хворих на РРТБ, індивідуалізований режим хіміотерапії, що включає щоденне застосування у середніх добових дозах за один прийом 4-х ефективних протитуберкульозних препаратів I-II ряду, та додатково до них - ступінчасту терапію лінезолідом, дозволяє досягти: підвищення ефективності лікування за рахунок скорочення строків припинення бактеріовиділення на 63 доби, що зменшує ризик подальшої передачі інфекції та епідеміологічної загрози для оточуючих, а також має можливість заощадити державні кошти на лікування таких хворих за рахунок зменшення витрат на стаціонарне лікування хворих; майже однакової частоти виникнення побічних ефектів на фоні застосування ступінчастої терапії лінезолідом, за рахунок своєчасної та адекватної симптоматичної та дезінтоксикаційної терапій, спрямованих на ліквідацію ПР [96, 191, 173, 391].

У хворих на РРТБ, коли неможливе використання лінезоліду (як правило за причини його непереносимості), та коли недоступні нові АМБП, потрібно використовувати протягом ІФ АМБТ режим АМБТ на основі клофазиміну, але тільки у тому випадку, якщо ефективних АМБП у цьому режимі – 5, та додатково до них призначається іще 2 АМБП, до яких МБТ резистентні. Такий

режим дозволяє підвищити ефективність лікування як за частотою, так і терміном припинення бактеріовиділення, що у свою чергу покращує показник вартості-ефективності лікування у 1,5-1,6 разів, порівняно із режимами АМБТ, де використовується 4 ефективних АМБП та додатково 3-4 АМБП із резистентністю МБТ до АМБП, або лише 5 ефективних АМБП [95, 100].

Таким чином, удосконалення лікування можна досягти навіть без нових АМБП, як для хворих на МРТБ, так і для РРТБ.

У першу чергу, удосконалення лікування полягало у призначенні хворим ступінчастої терапії одним або декількома АМБП: призначення від початку лікування до припинення бактеріовиділення за мазком (як правило, протягом першого місяця лікування) АМБП внутрішньовенно, із переходом у наступному і до кінця ОК АМБТ на їх прийом внутрішньо – у складі АМБТ. Як правило, таке удосконалення призводило до більш швидкого терміну припинення бактеріовиділення та покращання показника вартості-ефективності лікування.

Окрім того, удосконалення для хворих на МРТБ полягало у підсиленні режиму АМБТ додатковим бактерицидним препаратом – лінезолідом, що у свою чергу дозволило скоротити загальну тривалість ІФ АМБТ до 5-ти міс.

У хворих на РРТБ, окрім застосування лінезоліду у складі ступінчастої терапії, запропоновано застосування багатокомпонентних режимів АМБТ із включенням майже усіх АМБП із бактериостатичною дією, але додатковим підсиленням АМБТ – клофазиміном.

Але складовим удосконалення лікування було не тільки зміна режимів АМБТ. Основною удосконалення стали комплексні алгоритми лікування, що передбачають від початку лікування визначати прогноз щодо вилікування у хворих на МРТБ або РРТБ, і лише потім – визначатись із удосконаленим режимом лікування.

Розроблена послідовність дій, які саме удосконалені режими АМБТ потрібно призначати в тій чи іншій ситуації. Першочерговими для призначення рекомендуються режими на основі лінезоліду – як для хворих на МРТБ так і РРТБ. У разі, якщо визначається непереносимість або неможливість включення

до режиму АМБТ лінезоліду, запропоновані інші удосконалені режими АМБТ, як для хворих на МРТБ, так і РРТБ.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

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

Не дивлячись на усі зусилля наукової світової спільноти, на велику кількість коштів, які вкладають міжнародні фонди та бюджети різних країн у боротьбу з туберкульозом, ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ залишається низькою як у світі, так і в Україні протягом останніх років: показник «ефективного лікування» за когорти 2014 року становив 53,0 % та 46,0 % [340].

З метою покращання ефективності лікування хворих на туберкульоз, з 2016 року в усьому світі, і в тому числі в Україні стартувала нова стратегія «Подолати туберкульоз» та ВООЗ оголосила «світову МРТБ кризу» [340]. Дана стратегія знову ж таки зберігає усі принципи попередніх стратегій, але більш детально доповнена принципами щодо впровадження пацієнт-орієнтованого підходу лікування, надання для усіх хворих соціального супроводу, впровадження заходів щодо політичної прихильності до туберкульозу, проведення якісних наукових (як операційних, так і клінічних) досліджень у фтизіатрії та впровадження інновацій. Такі дослідження повинні бути направлені у першу чергу на вивчення причин низьких результатів лікування, ефективності та переносимості різних за складом та тривалістю режимів АМБТ.

Але, оскільки ефективність лікування хворих на МРТБ незадовільна, зрозуміло, що треба переглядати принципи АМБТ, у першу чергу – склад препаратів, їх форму введення, можливість використовувати ступінчасту терапію, тривалість їх застосування, послідовність дій при виникненні різних побічних реакцій, тощо. АМБП, що були включені у стандартні підходи формування режимів АМБТ, довго знаходились у використанні у практиці. Так, перший АМБП, котрий був використаний для лікування хворих на туберкульоз, був стрептоміцин, і він дав чудовий результат для покращання ефективності

лікування. Потім були синтезовані інші АМБП із бактеріостатичною дією на МБТ, а також ізоніазид. Завершив еру антимікобактеріальної терапії 20-го сторіччя новий, високо ефективний антимікобактеріальний препарат – рифампіцин, що мав бактерицидну та стерилізуючу дію на МБТ.. Рифампіцин був синтезований та введений у практику з середини 60-х років, після того до даного моменту нових АМБП не було запропоновано. Були сформовані режими АМБТ на основі рифампіцину та ізоніазиду, та на деякий час світова спільнота вважала, що вдалося подолати туберкульоз. Це була перша хвиля оптимізму, котра не підтвердилась на практиці. Починаючи з середини 80-х років 20-го сторіччя стало зрозуміло, що існуючих АМБП для лікування туберкульозу недостатньо. На той момент широко почали використовуватись мікробіологічні методи діагностики туберкульозу, зокрема – ТМЧ МБТ спочатку на щільному середовищі, потім через декілька років – на рідкому.

Завдяки цим методам стало зрозуміло, що до АМБП доволі швидко розвивається резистентність МБТ, та потрібно нові антимікобактеріальні препарати або інші препарати широкого спектру, що мають антимікобактеріальну дію. У ході досліджень з різними антибіотиками було встановлено, що виражену бактерицидну дію на МБТ мають фторхінолони. Першими із них почали використовувати при туберкульозі офлоксацин, потім – левофлоксацин та моксифлоксацин. Але на той час (кінець 20-го сторіччя) ще не було сформовано ніяких принципів щодо використання АМБТ при туберкульозі. АМБП використовувались хаотично, часто – без контролю. Особливо у країнах пострадянського простору, у яких на той час назріла потужна економічна та соціальна криза, що сприяла неправильному використанню АМБП (з тих часів та до 2016 року в Україні постійно визначались перебої із постачанням тих чи інших АМБП, що призвело до призначення неправильного лікування). На фоні таких дефектів у призначенні лікування, ніколи не надавалось багато уваги прихильності хворих на туберкульоз до лікування. У структурі хворих на туберкульоз велику частку займають важко доступні контингенти (люди із усілякими залежностями (від алкоголю або психоактивних речовин), із місць

позбавлення волі, без постійного місця проживання), котрим для отримання результату мало дати повноцінну схему. Для таких хворих необхідно залучати усі можливі заходи соціального супроводу, психологічну підтримку, надавати харчові набори, компенсацію проїзду – для їх мотивації завершити лікування. Окрім того, регламентоване законодавством України право хворих на туберкульоз на отримання тривалої тимчасової непрацездатності, та надання групи інвалідності, окрім захисту даних верств населення, стало і негативним фактором для прихильності до лікування: хворі не зацікавлені повністю видужати від туберкульозу, так як це призведе до відновлення працездатності та неможливості отримувати щомісячну фінансову компенсацію за групу інвалідності.

Таким чином, навіть додавання фторхінолонів у перелік АМБП, як у наступному – і інших АМБП із антимікобактеріальною дією, суттєво не вплинули на загальний епідеміологічний стан по туберкульозу у світі. Тобто, за показниками когортного аналізу щодо оцінки ефективності лікування, велика частка хворих мають результат «перерване лікування», тобто, припиняють лікування раніше визначеного строку, і навіть за умови припинення бактеріовиділення, такі хворі не враховуються у результат «успішного лікування». Така ситуація призводить до хаотичного використання АМБП, а значить – неповноцінного режиму АМБТ, що є основною причиною формування резистентності до тих АМБП, що призначені у режимі АМБТ. Таким чином, починаючи з 90-х років 20-го сторіччя, було відомо про резистентність МБТ, і у першу чергу усі науковці звертали увагу на саму несприятливу комбінацію резистентності – ізоніазид плюс рифампіцин, котра отримала термін – мультирезистентності. І для таких форм резистентності було рекомендовано використовувати фторхінолони. З того часу пройшло усього 30 років, але вже зараз назріває нова криза – щорічне збільшення резистентних до фторхінолонів штамів МБТ, які циркулюють серед популяції.

Саме тому, враховуючи постійне розширення профілю резистентності МБТ, у ті часи були розпочаті дослідження щодо синтезу нових АМБП. І наразі,

тільки через 40 років після відкриття рифампіцину, було синтезовано та поступово вводяться у практику нові протитуберкульозні препарати – бедаквілін, деламанід та претоманід.

Але, не дивлячись на прорив у діагностиці МРТБ, та наявності великої кількості наукових досліджень щодо АМБТ, усі існуючі принципи носять рекомендаційний характер, так як на даний час в усьому світі, та у тому числі в Україні не існує повноцінної доказової бази з приводу того, яка повинна бути тривалість лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ, скільки та які АМБП повинні бути застосовані у схемах АМБТ, та чи підвищує ефективність лікування застосування деяких АМБП внутрішньовенно. Склад та тривалість режиму АМБТ, рекомендований ВООЗ, сформований виключно на експертній думці. Якісних наукових досліджень з високим рівнем доказовості, котрі об'єднують обґрунтовані докази щодо правильного призначення протитуберкульозних препаратів у складі режимів АМБТ, вивчають їх ефективність та переносимість, у доступній літературі дуже мало. На даний час тривають масштабні клінічні випробування щодо встановлення ефективності та безпечності різних (в основному скорочених) режимів АМБТ, які будуть включати нові АМБП (бедаквілін, деламанід, претоманід). Але результати цих випробувань будуть оприлюднені не раніше 2021 року.

Про скорочення загальної тривалості лікування експерти говорять вже давно. Усі розуміють, що стандартна тривалість лікування (20-24 міс) узяті дуже приблизно та не ґрунтуються на якісних доказах. Тому у світі проводяться різні обсерваційні дослідження встановлення ефективності різних скорочених режимів АМБП, з метою пошуку оптимального з них [257, 331, 350, 404, 405]. Більшість із цих наукових робіт описують ефективність скороченого режиму на основі клофазиміну. Враховуючи те, що даний режим опублікований першим, та враховуючи те, що у дослідження було включено велику кількість спостережень, даний режим був рекомендований ВООЗ для застосування. Але, дослідження щодо цього режиму були проведені у країнах, у котрих не було широкого досвіду хаотичного використання АМБП, як у країнах пострадянського

простору. В Україні був досвід неконтрольованого, із постійним переривами та перебоями у постачанні АМБП – лікування саме тими АМБП, що включені до даного режиму (включаючи клофазимін). Тому, для країн пострадянського простору, потрібно проводити пошук інших скорочених режимів АМБТ, котрі будуть включати більшу кількість бактерицидних АМБП із відсутністю безконтрольного їх використання у минулому.

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

Все це стало підґрунтям для планування дослідження, метою якого стало удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів; встановити основні несприятливі фактори невдалого лікування та продовження бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень; вивчити результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз залежно від профілю резистентності МБТ та досвіду застосування антимікобактеріальних препаратів у минулому; встановити вплив низької прихильності хворих до лікування на його ефективність; визначити оптимальний вибір фторхінолонів та їх переносимість для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (включаючи розширену резистентність); 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); 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); встановити

вартість-ефективність та переносимість різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії на основі різних варіантів ступінчастої терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень; 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; розробити покроковий алгоритм диференційованого призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, оснований на врахуванні прогнозу щодо вилікування перед початком лікування.

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

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

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 (у 855 хворих), 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%) з 1038 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.

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 + (Z Km Et Tzd) (32 хворих), II група – Lfx + (Z Km Et Tzd) (124 хворих). Хворими на пре-РРТБ та РРТБ (із офлоксацинрезистентністю): III група – Mfx+(Z Cm Et Pas Tzd Cfz) (60 хворих), IV група – Lfx + (Z Cm Et Pas Tzd Cfz) (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 – (Z Lfx Km Pas Cs) + Pt (76 хворих), 2-га група – (Z Lfx Km Pas Cs) (67 хворих); 3-тя група – (Z Lfx Km Pas Pt) + Cs (64 хворих), 4-та група – (Z Lfx Km Pas Pt) (86 хворих); 5-та група – (Z Lfx Km Pt Cs) + Pas (67 хворих), 6-та група – (Z Lfx Km Pt Cs) (40 хворих). Хворим на РРТБ: 7-ма група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + Clar (42 хворих), 8-ма група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (32 хворих); 9-та група – (Z

Mfx Cm Pt Cs Pas) + Cfz (31 хворих), 10-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (77 хворих); 11-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + H (39 хворих), 12-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (76 хворих); 13-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) + Lzd (51 хворих), 14-та група – (Z Mfx Cm Pt Cs Pas) (40 хворих).

Хворі проспективного дослідження випадок-контроль отримували однаковий склад (перелік) 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 внутрішньовенно крапельно, 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(ступінчасто) + (Z E Km Pas) (30 хворих), Іс група – Lfx(всередину) + (Z E Km Pas) (30 хворих); ІІс група – E(ступінчасто) + (Z Lfx Km Pt Pas) (36 хворих), ІVс група – E(всередину) + (Z Lfx Km Pt Pas) (36 хворих); Vс група – Pas(ступінчасто) + (Z Lfx Km Pt) (30 хворих), VIс група – Pas(всередину) + (Z Lfx Km Pt) (30 хворих).

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

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для МРТБ: ІХс група - (LfxEPas-ступінчасто) + (Z Km) (30 хворих); Хс група - (LfxEPas-всередину)+(Z Km) (30 хворих).

Групи удосконаленої 20-ти міс. АМБТ для РРТБ на основі Lzd: ХІс група – (Z Mfx Cm Cs Pt Pas) (4 із них ефективні), додатково Lzd (600 мг 2 рази на добу внутрішньовенно, потім 600 мг 1 раз на добу per os), (35 хворих); ХІІс 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.

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).

Усім хворим визначали ступінь прихильності до лікування. Погана прихильність вважалась такою, якщо за вини хворого було пропущено 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.

За результатами проведених досліджень та у порівнянні з даними літератури було встановлено наступне.

За результатами досліджень встановлено, що в Україні у хворих на МРТБ (у тому числі з новими випадками) визначається високий рівень прогностично несприятливих форм резистентності: РР ТБ – у 23,3 %, МР ТБ із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП – у 11,4 – 17,1 % хворих, відповідно. Такі види резистентності зустрічаються значно рідше серед раніше не лікованих хворих або лікованих АМБП I ряду, порівняно з лікованими раніше АМБП II ряду: у 10,8 % та 13,6 % проти 36,5 % хворих, та у 63,2 % та у 56,5 % проти 30,3 % випадків, відповідно, $p < 0,05$. Серед хворих на МР ТБ (без РР ТБ) визначена несприятлива тенденція щодо зростання з 2006 по 2014 роки рівня первинної резистентності як окремо до фторхінолонів, так і розширеної резистентності. Серед хворих на РР ТБ встановлено високі рівні резистентності МБТ до усіх АМБП I-II ряду, не залежно від анамнезу попереднього лікування.

Ці дані співпадають із даними літератури. За опублікованими у 2016 році даними ВООЗ, загалом у світі 9,5 % серед МРТБ мають РРТБ, аналогічно за оцінками минулих років (9,7 % у 2014 році та 9,0 % у 2013 році). Частота первинної лікарської стійкості зросла в 1,4 рази, змінився її характер в бік збільшення резистентності до більшої кількості протитуберкульозних препаратів. У 3 рази збільшилася питома вага РРТБ і почастишало поєднання останньої з стійкістю до резервних препаратів [81]. В цілому 51,0 % хворих з МРТБ мають резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП II-го ряду, або до обох. Причому встановлено, що вірулентність та заразність мультирезистентних форм туберкульозу така ж сама, як і туберкульозу із збереженою чутливістю МБТ [266, 339, 340, 506]. У той же час у більшості джерел наявні дані щодо встановлення рівня МРТБ або РРТБ серед різних випадків [238, 241, 330, 354, 435, 493]. G. B. Migliori та співавтори довели, що 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. Попередній досвід лікування туберкульозу мають 44,5 % хворих на МРТБ 66,7 % хворих на РРТБ та 12,6 % хворих без МРТБ/РРТБ. Ризик діагностування МРТБ також збільшується у хворих: молодого віку, при зловживанні алкоголем, у бездомних, ВІЛ-інфікованих [412]. За даними дослідження, проведеного в Африці, також доведено, що випадки повторного лікування та наявність ВІЛ асоціюються з МРТБ [354]. Але практично немає опублікованих даних щодо структури серед хворих із МРТБ та РРТБ, вивчення профіля резистентності у хворих на МРТБ залежно від досвіду попереднього лікування від туберкульозу.

За результатами досліджень встановлено, що високі шанси щодо наявності у хворих на туберкульоз розширеної або резистентності тільки до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів наступні: анамнез застосування у минулому I – II ряду тривалістю більше 2-х років, перед початком лікування поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях та множинні великі каверни, розвинення протягом ІФХТ побічних реакцій на АМБП (у тому числі 3 – 4 ступеня вираженості), доведений МР ТБ контакт, застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних АМБП, погана прихильність до лікування з анамнезу.

Ці дані співпадають із результатами різних наукових досліджень, але серед знайдених джерел визначались зв'язки щодо факторів ризику виникнення МРТБ серед хворих на туберкульоз [8, 37], та комплексно не вивчались фактори ризику наявності РРТБ. Опубліковані результати досліджень щодо вивчення фрагментарно окремих груп факторів. Наприклад, згідно дослідження, проведеного у Індії встановили, що загалом досвід попереднього лікування не впливає на розвинення МРТБ, а фактором ризику є досвід застосування у минулому виключно фторхінолонів та аміноглікозидів [305]. Авторами з Новосибірського науково-дослідного інституту туберкульозу виконано ретроспективне когортне дослідження з метою виявлення факторів ризику

формування стійкості МБТ до фторхінолонів в ході лікування 463 хворих з МРТБ в Новосибірській області [489]. Факторами, асоційованими із збільшенням ризику, являлись: фактори, пов'язані з недоліками клінічного ведення хворих (призначення нестандартних режимів ХТ, редукція добової дози фторхінолонів, перерви курсу ХТ); клініко-мікробіологічні фактори: поширеність туберкульозного процесу і вираженість специфічних змін в легенях, масивність популяції МБТ у вогнищах ураження та стійкість до ін'єкційних аміноглікозидів/капреоміцину до початку ХТ; соціальні фактори: низький рівень доходів, низький освітній рівень, асоціальна поведінка пацієнтів, алкоголізм чи наркоманія і демографічні: проживання в сільській місцевості. Факторами, що зменшують ризик розвитку стійкості в процесі лікування, були: використання резекційних методів хірургічного лікування хворих з МРТБ; проведення інтенсивної фази ХТ в умовах стаціонару, що попереджає перерви етіотропної терапії; використання парентерального способу введення АМБП. У літературі знайдено дані стосовно факторів ризику виявлення РРТБ у хворих на МРТБ. Деякі автори стверджують, що недостатня якість протитуберкульозних препаратів і, як наслідок, низький вплив АМБП сприяють розвитку лікарської стійкості МБТ [162, 402, 408, 457, 468, 475]. Проспективне дослідження когорти в восьми країнах показали, що бактеріальні штами 43,7% хворих з МРТБ вже були стійкими до щонайменше, одного АМБП II-го ряду, 20,0% до одного ін'єкційного препарату і 12,9% до фторхінолонів [441]. Попереднє лікування АМБП II-го ряду було найнесприятливішим чинником ризику для розвитку стійкості до цих препаратів, тим самим збільшуючи ризик РРТБ. Дослідження, проведене в Росії, показало, що 6% пацієнтів з МРТБ набули додаткової стійкості і стали РРТБ під час лікування ТБ [307]. Факторами ризику були поширені рентгенологічні зміни в легенях, попереднє використання ін'єкційних АМБП IIго ряду і велика тривалість неадекватного лікування з недостатнім застосуванням препарату. Досліджень, де б комплексно був оцінений «клінічний портрет» хворого, що має ризик отримання РРТБ, як за даними анамнезу, так і обстеження, проведено не було.

За результатами досліджень встановлено, що зниження ефективності лікування хворих на МР ТБ відбувається у разі наявності наступного «клінічного портрету»: виражені клінічні прояви хвороби; великий об'єм ураження легеневої тканини до початку лікування (2-ма та більше деструкціями різного розміру та поширеними інфільтративно-вогнищевими змінами у легенях); лабораторні дані (розширена або резистентність до офлоксацину або та масивне бактеріовиділення перед початком лікування), повторні випадки захворювання; факт застосування у минулому АМБП I або АМБП I-II ряду; застосування підчас ІФХТ лише 3-х ефективних АМБП у складі АМБТ, низька прихильність до лікування (підвищувати потрібно у першу чергу психологічною підтримкою та наданням інформації щодо виліковності даного захворювання). З неефективним лікуванням не виявили вірогідного зв'язку наступні чинники: стать, вік, наявність резистентності до аміноглікозидів, додаткове призначення в режимах ХТ АМБП, до яких визначена резистентність МБТ, виражені побічні ефекти на АМБП, що призвели до їх відміни.

За даними літератури отримані схожі дані: ефективність 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, відповідно [471]. Згідно досліджень, проведених у Китаї, серед МРТБ, переважали хворі з наявністю наступних чинників на момент встановлення діагнозу: повторні випадки захворювання, котрі лікували у минулому більше 180 діб; наявність затримки встановлення діагнозу туберкульозу; молодий вік (до 30 років); громадянство іншої адміністративної території [330, 411]. Встановлено, що у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) 16 кг/м² (OR 0,403, p = 0,001) і 16 - 18 кг/ м² (OR 0,519, P = 0,039) спостерігалися низькі темпи конверсії культури [329]. Згідно мета-аналізу, проведеному за результатами іноземних наукових досліджень [489], у хворих на МРТБ показник «ефективне лікування» («вилікування» + «лікування завершене») підвищився у разі: тривалості ОКХТ більше 18 місяців – досягли в середньому у 66,0 % хворих на МРТБ проти 56,0 % хворих з основним курсом АМБТ (ОКХТ) 18 або

менше місяців, відповідно; здійснення протягом ОКХТ контрольованого лікування (ДОТ) – досягли в середньому у 67,0 % проти 57,0 % хворих без здійснення ДОТ, відповідно; застосування хворим індивідуалізованих режимів АМБТ ХТ – досягли в середньому у 64,0 % проти 54,0 % хворих з стандартними режимами ХТ, відповідно; відсутність у хворих ВІЛ-інфекції - досягли в середньому у 68,0 % хворих на МРТБ проти 59,0 % ВІЛ-інфікованих хворих, відповідно; застосування у режимі ХТ більше ніж 5 АМБП – досягли в середньому у 66,0 % проти 58,0 % хворих з 5-ма та менше АМБП у режимі ХТ, відповідно. Але знову ж таки, у жодному зі знайдених досліджень не оцінювався вплив на ефективність лікування низки багатьох факторів.

За результатами досліджень встановлено, що серед хворих на МР ТБ (без РР ТБ), ефективність лікування не залежить від профілю резистентності МБТ. У той же час серед хворих на МР ТБ, не лікованих у минулому АМБП та лікованих лише АМБП I ряду, встановлено вірогідно вищу ефективність лікування, порівняно з пацієнтами, котрих у минулому лікували АМБП II ряду: «ефективне лікування» встановлено у 62,0 % та 53,7 % проти 38,1 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Серед хворих на РР ТБ встановлено лише тенденцію щодо кращої ефективності лікування у хворих, котрих у минулому не лікували АМБП або лікували тільки АМБП I ряду: «ефективне лікування» встановлено у 53,3 %, 38,7 % проти 28,5 %; померло 6,7 %, 9,7 %, 9,8 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

У більшості наукових публікацій ефективність лікування хворих на МРТБ оцінюється лише серед нових випадків. Порівняння ефективності лікування між хворими, що мають різний досвід використання АМБП, опублікований фрагментарно у обмеженій кількості публікацій, та в основному у розділах вивчення факторів ризику. Комплексного аналізу ефективності лікування, поетапно – на кінець ІФХТ, а потім на кінець ОКХТ, у знайденій літературі не було.

За результатами досліджень встановлено, що добра прихильність до лікування визначається у більшості (84,3 %) хворих. Серед контингенту хворих на МР ТБ із поганою прихильністю переважають хворі із несистематичним

прийомом АМБП протягом попереднього лікування, анамнезом застосування під час попередніх курсів АМБП II ряду та наявністю розширеної резистентності, що впливає на ефективність лікування: бактеріовиділення припиняється лише у 32,0 % таких хворих на МР ТБ, порівняно у 71,3 % хворих із доброю прихильністю ($P < 0,05$). Основними засобами формування прихильності протягом стаціонарного лікування у хворих на МР ТБ та РР ТБ є психологічна підтримка хворих, членів їх родин та надання детальної інформації щодо умов виліковності даного захворювання.

За даними літератури отримані схожі результати: несприятливий результат лікування МРТБ пов'язаний з низькою прихильністю пацієнта до лікування, анамнезом попереднього застосування АМБП і наявністю нейротоксичних або алергічних побічних реакцій на АМБП [70, 72, 73, 78, 79, 121, 209, 211, 240, 333]. За даними І. Т. П'ятночки та співавторів, значною вадою, що сприяє почастішанню мультирезистентності, є пізнє виявлення туберкульозу і, в більшості короткотривале стаціонарне лікування хворих на ВДТБ до припинення бактеріовиділення лише за мазком мокроти, практично безконтрольне амбулаторне лікування, слабку профілактичну роботу у вогнищах туберкульозної інфекції. Необґрунтованою, частою є виписка тяжких хворих на паліативне лікування. У домашніх умовах, здебільшого, не проводять якісну поточну дезінфекцію. Надзвичайно слабо проводиться санпросвітня робота на різних етапах медичної допомоги. Отже, лише всебічний аналіз недоліків і їх усунення в роботі медичної служби і, передусім фтизіатричної, сприятиме поліпшенню епідеміологічної ситуації з туберкульозу взагалі та МРТБ – зокрема [148]. За останні п'ять років (2010–2014), на тлі зниження захворюваності на туберкульоз легень (з 506 до 444 осіб), значно зросла кількість рецидивів туберкульозу – з 77 до 109 осіб і мультирезистентності серед них, відповідно, – з 23,8% до 61,2%. Це дуже негативно відбивається на епідеміологічній ситуації, сприяє хронізації та мультирезистентності і, як наслідок, низькій ефективності лікування та високій летальності хворих [83, 149]. Позитивним є те, що смертність від туберкульозу за останні 10 років в Тернопільській області суттєво

знизилася (з 15,1 до 8,2 на 100 тис. населення). Однак кожний п'ятий хворий помирає поза стаціонаром, причому це були переважно хворі на мультирезистентний туберкульоз. Перебування такого хворого у термінальній стадії поза стаціонаром, у домашніх умовах становить велику небезпеку для його оточення через пряме поширення масивного зараження мікобактеріями туберкульозу, труднощі при проведенні дезінфекції, прибирання та догляду. Отже, виписка хворих на паліативне лікування створює велику загрозу розповсюдження туберкульозної інфекції, передусім мультирезистентної, серед членів сім'ї, близького оточення і населення в цілому [149]. Санпросвітня робота – це безперервний процес, який полягає у висвітленні властивостей збудника туберкульозу, шляхів його передачі, проявів захворювання, лікування та профілактики. На жаль, санпросвітня робота не проводиться на належному рівні, передусім індивідуальна, серед пацієнтів. При анкетуванні хворих, на 18 запитань отримано лише 38,8% правильних відповідей. З цього випливає і низька прихильність хворого до лікування. Санпросвітню роботу, гігієнічне виховання хворого на туберкульоз необхідно проводити постійно, як у стаціонарі, так і при відвідуванні хворого. Без чіткого розуміння хворим, що таке туберкульоз, зокрема хіміорезистентний, і дотримання належних особистих гігієнічних навичок, правильної поведінки в сім'ї, колективі, без розумної прихильності до лікування, боротьба з хіміорезистентним туберкульозом приречена на невдачу [147]. Але у ході дослідження не вивчалось порівняння прихильності до лікування окремо серед МРТБ та РРТБ, та не вивчалось порівняння ефективності лікування серед хворих із різним ступенем прихильності до лікування.

Окрім того, за даними літератури найбільшу кількість досліджень присвячено саме вивченню факторів ризику неефективного лікування. Дані результати співпадають із отриманими даними. Але, не дивлячись на розмаїття наукових досліджень, комплексного підходу до їх оцінки та визначення прогнозу на їх основі вичено не було.

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що однією з головних перешкод на шляху ефективної боротьби з туберкульозом є саме лікарська стійкість МБТ [36, 113, 172, 280].

За результатами багатьох досліджень, появі та розширенню спектру резистентності МБТ сприяла низка факторів: лікування без контролю за прийомом пацієнтами ліків, перебої у постачанні АМБП, неадекватні схеми АМБТ, перерви у лікуванні через виникнення побічних реакцій до АМБП, дефекти імунної системи у хворих, низька прихильність пацієнтів до лікування [9, 34, 71, 98, 111, 134, 139, 141, 142, 159, 217, 235, 236, 458, 459, 472].

G. B. Migliori та співавтори довели, що у раніше лікованих пацієнтів, люба резистентність діагностується в 4 рази частіше, а МРТБ – в 10 разів частіше, ніж у хворих із новими випадками. Попередній досвід лікування туберкульозу мають 44,5 % хворих на МРТБ та 66,7 % хворих на РРТБ. Ризик діагностування МРТБ також збільшується у хворих: молодого віку, при зловживанні алкоголем, у безхатченків, ВІЛ-інфікованих [412]. За даними дослідження, проведеного в Африці, також доведено, що випадки повторного лікування та наявність ВІЛ асоціюються з МРТБ [354]. Окрім того доведено, що і ефективність 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, відповідно [471]. Згідно дослідження, поведеного у Індії встановлено, що фактором ризику діагностування МРТБ є досвід застосування у минулому не усіх АМБП, а саме фторхінолонів та аміноглікозидів [305].

Згідно досліджень, проведених у Китаї у 2004 році, серед хворих на МРТБ, переважали хворі: ліковані у минулому більше 180 діб; з затримками встановлення діагнозу туберкульозу; молодого віку (до 30 років); з громадянством іншої адміністративної території [330, 411].

У іншому дослідженні отримані наступні результати лікування 787 хворих з МРТБ та Риф ТБ: конверсія культури отримана у 83 % із них в середньому через 91,3 днів. Термін конверсії на 3, 4 і 6-му місяцях лікування визначили у 57

%, 73 % і 79% хворих. Встановлено, що у пацієнтів з індексом маси тіла 16 - 18 кг/м² отримано низькі темпи конверсії культури [329].

Ризики щодо формування вторинної мультирезистентності за даними Е. Sanchez-Padilla та співавторів наступні: погана інформованість пацієнтів щодо туберкульозу, виникнення підчас лікування ПР [330].

Асоційованими із збільшенням ризику МРТБ були фактори: недоліки клінічного ведення хворих (призначення нестандартних режимів АМБТ, зменшення добової дози фторхінолонів, перерви АМБТ); клініко-мікробіологічні (поширені туберкульозні зміни у легенях, масивне бактеріовиділення, стійкість до ін'єкційних АМБТ); соціальні (низькі рівні доходів та освіти, асоціальна поведінка пацієнтів, алкоголізм чи наркоманія); демографічні (проживання в сільській місцевості). Зменшення ризику МРТБ асоційовано з використанням парентерального способу введення АМБП [489].

За даними різних авторів, пріоритетний вплив на розвиток МРТБ та погані результати лікування мають: порушення режимів АМБТ, фактори соціальної дезадаптації (непрацездатність і безробіття), супутні захворювання, деструкції в легенях, зловживання алкоголем. Ключовим фактором ризику виявлення РРТБ у хворих на МРТБ визначено недостатню якість АМБП та як наслідок їх неефективність [162, 402, 408, 457, 468, 475].

Викликає тривогу те, що МРТБ/РРТБ в даний час спостерігається у значної частини хворих без факторів ризику МРТБ/РРТБ [75, 355, 417] або серед нових випадків [399, 413]. На активну передачу резистентних штамів впливає: перебування у місцях позбавлення волі [399] тривала госпіталізація у стаціонар без адекватних заходів інфекційного контролю [424]. Доведено, що хворі на МРТБ, позитивні за мазком, у першу чергу є загрозою для хворих, що не мають резистентності та перебувають разом у одному приміщенні (палаті) [133, 137, 288, 399, 424, 509].

Попереднє лікування АМБП II-го ряду було найнесприятливішим фактором ризику РРТБ. Дослідження, проведене в Росії, показало, що 6 % пацієнтів з МРТБ набули додаткової стійкості. Додатковими факторами ризику

розвитку РРТБ були поширені рентгенологічні зміни в легенях, попереднє використання ін'єкційних АМБП II-го ряду [307].

За даними Дніпропетровської області (когорти 2011 - 2012 рр.), у хворих на МРТБ порівняно з хворими на РРТБ «нові випадки» та «рецидиви» захворювання діагностували у майже у однаковій кількості 19,5 % проти 18,5 % та 24,8 % проти 26,6 %. Хворі із «невдачами 1-го курсу» були у 10,8 % проти 6,7 %, «інші» - у 60 % проти 42,2 % хворих, що говорить про перевагу серед РРТБ хворих з анамнезом попереднього неефективного лікування. Тобто, основною причиною розширення профілю резистентності є неправильний (нерегулярний) прийом АМБП. Тому для подолання проблеми резистентності необхідно посилити контроль над лікуванням хворих [84].

У більшості країн Східної Європи, повинна бути надзвичайна настороженість щодо розвинення МРТБ/РРТБ серед раніше лікованих хворих [87], а у країнах Західної Європи - серед мігрантів з туберкульозом, які прибувають на лікування з країн з високим рівнем МРТБ/РРТБ [409]. На сьогодні, не зважаючи на високі темпи міграції, збільшення міграційних процесів - як фактор ризику поширення МРТБ, мало вивчений. Рентгенологічний та імунологічний прескринінг мігрантів є дієвим заходом щодо поліпшення виявлення [120].

Також у доступній літературі опубліковано багато результатів досліджень щодо визначення факторів ризику неефективності лікування у хворих на МРТБ або чинників, що сприяли підвищенню його ефективності.

Серед хворих на туберкульоз загалом, основним фактором ризику отримання результату «невдача лікування» туберкульозу є виявлення мутацій у гені *groV* [275, 363].

За даними різних досліджень, «вилікування» значно гірше у хворих, що раніше лікувались від МРТБ, порівняно з новими випадками: у 20,0 – 30,0 % проти 60,0 – 70,0 % хворих, відповідно [77, 76, 439, 490]. У той же час за результатами іншого дослідження доведено, що конверсія мокротиння методом

посіву на 4, 8, 12, 16, 20 та 24 тижні була однаковою, не залежно від досвіду попереднього лікування [372].

Згідно результатів мета-аналізу [489] у хворих на МРТБ «успішне лікування» («вилікування» + «лікування завершене») було вище у разі: тривалості АМБТ більше 18 місяців (у 66,0 % проти 56,0 % хворих з тривалістю АМБТ 18 або менше місяців); забезпечення контрольованого лікування (у 67,0 % проти 57,0 % хворих без здійснення ДОТ); застосування хворим індивідуалізованих режимів АМБТ (у 64,0 % проти 54,0 % хворих з стандартними режимами АМБТ); відсутність ВІЛ-інфекції (у 68,0 % проти 59,0 % ВІЛ-інфікованих хворих); застосування у режимі АМБТ більше ніж 5 ефективних АМБП (у 66,0 % проти 58,0 % хворих з 5-ма та менше АМБП).

Ефективність режиму АМБТ з використанням капреоміцину і фторхінолону залежала від спектру медикаментозної резистентності МБТ. У хворих на МРТБ без резистентності до АМБП II-го ряду припинення бактеріовиділення відзначали у 91,5 %, загоєння порожнин розпаду - у 70,2 % хворих; із резистентністю МБТ до АМБП I-го ряду і ін'єкційних - у 65,3 % і 53,1 % хворих, із РРТБ – у 35,3 % і 23,5 % хворих [61].

Визначення несприятливих факторів ризику невдач лікування є дуже важливою. Без врахування цих несприятливих факторів, буде недостатній або не адресний соціальний супровід для тих хворих, хто їх потребує. Як наслідок, не вдасться поліпшити результати лікування, навіть у разі застосування схем з новими АМБП [395].

Так, за результатами О. В. Филинюка та співавторів несприятливими факторами неефективного лікування туберкульозу загалом були: мультирезистентність МБТ, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, дихальна недостатність середнього ступеню важкості, кровохаркання, хронічний необструктивний бронхіт, захворювання сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту, алкоголізм, площа туберкульозного ураження легеневої тканини більше однієї долі, наявність множинних сформованих каверн, масивне бактеріовиділення, фебрильна температура тіла (38,1–40,0°C) тривалістю більше

2-х тижнів, значний дефіцит маси тіла, кашель з гнійним харкотинням, наявність сухих чи вологих хрипів. Несприятливі фактори розвитку МРТБ: масивне бактеріовиділення, пре-РРТБ та РРТБ, виникнення нейротоксичних і алергічних побічних реакцій, пізній термін початку лікування та низька прихильність пацієнтів до лікування [209].

У дослідженні з Молдови встановлені наступні фактори невдалого лікування: чоловіча стать, економічно несприятлива ситуація в державі, високий рівень міграції, звільнення з-під варти [18, 66, 70, 72, 73, 78, 79, 82, 308, 431, 438]. Це відповідає іншим багатьом дослідженням: невдачу лікування більш ймовірно отримують серед соціально неадаптованих пацієнтів (безробітні, які зловживають алкоголем, мають наркотичну залежність, звільнені з місць позбавлення волі) [187, 121, 188, 209, 211, 240, 333].

За даними О.Г. Комиссарової та співавторів, на ефективність лікування хворих впливає наявність ЦД. Установлено, що у пацієнтів з ЦД 1 тип частіше виникав інфільтративний туберкульоз, серед хворих з ЦД 2 тип – фіброзно-кавернозний, хоча конверсія мокротиння методом посіву в групах порівняння достовірно не відрізнялась (у 73,2 і 66,7 % хворих) [239].

Окрім невдач лікування, потрібно окремо вивчити фактори ризику перерваного лікування. За результатами дослідження, проведеного у Філіппінах [363], ризиками переривів лікування у хворими на МРТБ були: більше ніж 2 попередніх курсів лікування, застосування підчас лікування більше ніж 5 АМБП, факт тимчасового переривання лікування протягом ІФХТ або ПФХТ (більше ніж 4 пропущених доз АМБП). Середній строк лікування до перериву у середньому становив 289 діб. Також встановлено, що тільки стратегія децентралізації лікування скоротила відриви в 10 разів [68, 86, 363].

К. S. Shringarpure та співавтори встановили, що більшість пацієнтів (87%) відірвалися протягом перших 6 місяців лікування. Конверсія культури після більш ніж 4-х місяців лікування та зникнення клінічних проявів хвороби в значній мірі пов'язані з самовільним переривом хворих в лікуванні [387].

Дослідження проведене в Грузії також показало, що у хворих на МРТБ більше ніж 40 % відривів відбулося протягом перших 8 місяців лікування, і ще у 40 % з них не було конверсії мокротиння по культурі на момент відриву [456]. Курбатова та співат. показали зв'язок між зловживанням алкоголем або розладами, викликаними вживанням алкоголю і перерваним лікуванням [437].

Також доведено, що з низькими результатами лікування пов'язано відсутність знань пацієнтів про стан їх здоров'я і лікування [499]. Систематичний огляд і мета-аналіз а також окремі дослідження доводять, що навчання пацієнтів - основна стратегія, що сприяла зменшенню кількості відривів. Навчання підвищувало ступінь довіри, взаєморозуміння і підтримку між хворим та медичною службою, що сприяло покращанню прихильності до лікування [378, 394, 473, 478]. Відмічено актуальність підвищення знань про туберкульоз серед пацієнтів молодого віку, залучення у роботі з молоддю волонтерів-студентів вищих медичних закладів [91, 125].

В Україні також були проведені подібні поодинокі дослідження. За даними І. Т. П'ятночки та співавторів, значною вадою, що сприяє почастишанню мультирезистентності, є пізнє виявлення туберкульозу і короткотривале стаціонарне лікування хворих на ВДТБ [148]. За останні п'ять років (2010–2014), на тлі зниження захворюваності на туберкульоз легень (з 506 до 444 осіб), значно зросли як кількість рецидивів туберкульозу – з 77 до 109 осіб, так і рівень МРТБ - з 23,8 % до 61,2 % [83, 149]. Зменшенню кількості запущених форм ТБ сприяє санпросвітня робота (висвітлення щодо властивостей збудника туберкульозу, шляхів його передачі, проявів захворювання, лікування та профілактики). При первинному анкетуванні хворих правильні відповіді щодо ТБ отримано лише 38,8 % хворих. З цього випливає і низька прихильність хворого до лікування [147]. Серед пацієнтів, які достроково припиняють лікування, значну частину становлять вразливі і соціально неадаптовані групи населення: 68,2 % - непрацюючі, 56,2 % - зловживають алкогольними напоями, 35,1 % - в минулому перебували в місцях позбавлення волі, 5,1 % - не мали постійного місця проживання. [17].

За результатами інших досліджень доведено, що найбільш частою причиною переривів лікування (58%) були ПР [108, 114, 115, 118, 363]. Пацієнти повинні розуміти необхідність суворого контролю за ПР, а також наявність ефективного та безкоштовного їх лікування, особливо тяжких ПР (наприклад, нудота, блювота, запаморочення, і втома) [122, 123, 328]. За результатами іншого дослідження доведено, що ПР не вплинули на ефективність лікування на момент завершення ІФХТ як у хворих на МРТБ, так і РРТБ [54]. Доведено, що підчас навчання хворих важливо пояснювати пацієнтам про очікувані побічні реакції до початку лікування [497].

Важливе значення також має вивчення причин смертності від ТБ. За даними дослідження, проведеного у Колумбії, смертність від МРТБ становить 34,4 % випадків. Серед хворих, що померли від ТБ, встановили: супутні захворювання, у першу чергу ВІЛ – у 61,7 % хворих; соціальні фактори ризику (безпритульні, наркоманія – у 58,1 %); недоліки у системі надання медичної допомоги (затримка встановлення діагнозу ТБ) – у 47,2 % хворих; недотримання призначеного лікування – у 64 % хворих, відповідно. Таким чином, основними причинами були системні недоліки надання медичної допомоги та низька прихильність хворих до лікування [242, 254, 434, 508]. Такі дані підтверджуються російським дослідженням: основна причина смертності від ТБ є ін'єкційне вживання наркотиків [460].

За даними досліджень різних країн, факторами невдалого лікування та смертей від ТБ були наступні. За даними Тайваню: дисемінований туберкульоз, цироз печінки, ниркова недостатність, малігнізація [496]; за даними Нігерії: позалегеневий туберкульоз з негативним мазком мокроти, проживання у сільській місцевості, ВІЛ-інфекція, відсутність АРТ та ко-тримоксазол профілактики [461]; за даними Південної Африки: похилий вік, ко-інфекція ВІЛ/ТБ, попередня історія лікування, поширений туберкульозний процес [370]; дані Малайзії: чоловіча стать, іноземне громадянство, базова освіта, відсутність рубця Кальметта-Герена, проживання в сільській місцевості, лікування на

третинному рівні, ВІЛ-інфекція, відсутність ДОТ, поширені туберкульозні процеси у легенях, МРТБ, позалегеновий туберкульоз [495].

На ефективність лікування впливає також затримка встановлення діагнозу МРТБ у стаціонарі та ризик розвинення суперінфекції. Для запобігання цього потрібно проводити 2 фенотипових методи - посів мокроти на рідке та щільне середовище: від моменту взяття матеріалу до отримання результату посіву та початком МРТБ лікування пройшло 22 проти 130 днів; «вилікування» було встановлено у 41 % проти 30 %; «перерване лікування» - у 3 % проти 13 % хворих [82, 364]. Через 1 та 2 міс лікування припинення бактеріовиділення методом посіву було зафіксовано у 2,5 рази частіше, а на кінець інтенсивної фази становило 97,1 % проти 76,5 % хворих [229]. За результатами іншого дослідження, раннє встановлення МРТБ за МГ методами, порівняно з фенотиповими, через 6 місяців від початку лікування призводить до припинення бактеріовиділення та загоєнню деструкцій у легенях у 98,8 % проти 62,2 % та у 86,7% проти 57,8 % випадків, відповідно [229]. Окрім того, раннє встановлення діагнозу МРТБ та раннє правильне його лікування від початку зменшує ймовірність корекцій режиму АМБТ у процесі лікування [31].

Також у знайденій літературі зібрані дослідження щодо ефективності різних груп АМБП, та проведено зіставлення із отриманими результатами.

За результатами досліджень встановлено, що вірогідно вищий клінічний ефект моксифлоксацину порівняно з левофлоксацином у складі комплексних режимів АМБТ виявляється лише у хворих із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів. У хворих на МР ТБ із офлоксацинчутливими штамми МБТ як моксифлоксацин, так і левофлоксацин виявляє однаково високий клінічний ефект. Застосування левофлоксацину у вигляді ступінчастої терапії у режимах антимікобактеріальної 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 протитуберкульозної терапії.

Щодо ефективності та переносимості різних АМБП ніколи не проводились як серйозні клінічні дослідження, так і існує обмежена кількість операційних досліджень. Усі принципи ґрунтувались лише на експертній думці. Тому у літературі опубліковано дуже мало даних щодо ефективності якогось конкретного АМБП.

За даними літератури встановлено, що застосування фторхінолонів останнього покоління протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії хворим на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень за браком даних ТМЧ до АМБП II-го ряду дає змогу значно підвищити клінічну ефективність лікування порівняно з фторхінолонами 3- і 2-го поколінь [170]. Для аналізу ефективності і переносимості гатифлоксацину у добовій дозі 400 мг у випадках резистентності до офлоксацину або його неефективності лікування у хворих на МРТБ. Після 4 місяців ХТ припинення бактеріовиділення за мазком та культурою була досягнута у 55% хворих, клінічного та рентгенологічного поліпшення – у 30% хворих, відповідно. Поліпшень не було у 20% пацієнтів. Вражених ПР не було зареєстровано, що говорить про те, що гатифлоксацин в складі стандартного режиму ХТ добре переноситься і ефективний для МРТБ [269]. Але серед знайдених джерел не було проведено комплексного порівняння ефективності різних фторхінолонів серед хворих із різним профілем резистентності, з метою визначення оптимального їх використання.

За результатами досліджень встановлено, що до оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз потрібно обов'язково включати протіонамід та циклосерин: «ефективне лікування» підвищується на 16,7 % ($P < 0,05$), що дозволяє покращити вартість ефективності у разі їх включення до режиму у 1,2 рази. Слабкі препарати із бактеріостатичною дією (етамбутол або ПАСК) довели свою ефективність тільки у вигляді ступінчастої терапії (застосування внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення із переходом на прийом

внутрішньо), 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.

З приводу цього опубліковані лише поодинокі дослідження. За даними мета-аналізу серед 9153 пацієнтів з МРТБ з 32 досліджень, проведених в 23 країнах показано, що успіх лікування був пов'язаний з використанням фторхінолонів четвертого покоління, додавання етіонамідом або протіонамід, а також використання, щонайменше, чотирьох ймовірно ефективних препаратів в інтенсивній фазі і щонайменше трьох ймовірно ефективних препаратів у фазі продовження [405]. Автори показали збільшення ймовірності ефективного лікування МРТБ, якщо в схеми лікування включали циклосерин (незначно статистично значимо) і етіонамід/протіонамід (статистично значимо) [263, 463, 481]. В основному, у доступних наукових дослідженнях ефективність лікування оцінювалась на момент завершення ІФХТ. Застосування ізоПАСК має переваги над ПАСК на момент завершення ІФХТ, за рахунок прискорення темпів припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних симптомів захворювання відповідно на 24,3% та 24,2%. ІзоПАСК і ПАСК мають однакову переносимість і викликають переважно диспепсичні побічні реакції у 22,5% хворих, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату, у 2,5% і 5% хворих [232]. Але у жодному із досліджень не проводилось порівняння ефективності лікування режимів АМБТ, що включають або не включають кожен із АМБП, котрий вивчається.

За результатами досліджень встановлено, що до оптимального складу режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю потрібно обов'язково включати лінезолід: «ефективне лікування» підвищується на 27,2 % ($p < 0,05$) та строк припинення бактеріовиділення скорочується на 32 доби, що дозволяє покращити 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 ІФХТ до моменту завершення

ОКХТ. 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 кларитроміцину недоцільне, так як не призводить до підвищення ефективності лікування.

Ефективність лінезоліду у хворих на МРТБ вивчена найкраще у літературі, але недостатньо. В основному опубліковані наукові роботи щодо ефективності пероральної форми лінезоліду стандартного дозування (600 мг в день щоденно). У більшості досліджень тривалість застосування лінезоліду не перевищувала декілька місяців. Окрім того, усі дослідження ґрунтуються на невеликій кількості спостережень [381, 383, 474, 485]. Досліджень, котрі описують ефективність лікування режимів АМБТ із включенням лінезоліду на кінець ОКХТ, у знайденій літературі дуже обмежена кількість.

Потужні бактерицидні препарати широкого спектру дії, що мають антимікобактеріальну дію у тому числі, дають можливість поліпшити схеми лікування, особливо для хворих на РРТБ. Одним із таких АМБП є лінезолід. Раніше даний АМБП був віднесений до 5-ї групи (так звані резервні АМБП), не дивлячись на виражений бактерицидний ефект на МБТ. Тільки після отримання більшої кількості опублікованих даних про його високу ефективність, навіть враховуючи високу вартість та токсичність, за останніми рекомендаціями ВООЗ препарат був віднесений до АМБП II-го ряду (клас С АМБП) [509], що збільшує його значимість при лікуванні хворих на МРТБ та РРТБ [484, 509]. Лінезолід – синтетичний протимікробний засіб групи оксазолідінонів для системного застосування. Активний *in vitro* проти грампозитивних аеробних бактерій, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Мінімальні інгібуючі концентрації лінезоліду, які затримують ріст 90,0 % мікобактерій туберкульозу (МІК 90), коливаються в діапазоні від 1–2 мг/л [258, 367]. Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: зв'язується з бактерійними рибосомами і перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компоненту процесу трансляції).

Лінезолід активний по відношенню до патогенних мікроорганізмів, як чутливих, так і резистентних до вказаних препаратів. Резистентність до лінезоліду розвивається поступово шляхом багатостадійної мутації 23S рибосомальної РНК і виникає з частотою менше 1×10^{-9} – 1×10^{-11} [367]. Для лікування туберкульозу у схемах АМБТ тривалість застосування та дози лінезоліду не встановлені. Проте надвисока ціна препарату загальмувала його широке застосування у хворих на МРТБ. На підставі серії клінічних повідомлень вважають, що через високу токсичність лінезолід можна застосовувати для лікування хворих на МРТБ і РРТБ у виняткових випадках [106, 138, 298, 511]. Проте такі висновки зроблено на невеликому клінічному матеріалі. Через брак достатньої доказової бази та токсичність широке застосування препарату в фтизіатричній практиці обмежено.

Остаточні результати проспективного клінічного дослідження застосування лінезоліду при МРТБ доводять його високу ефективність для лікування РРТБ, хоч результати обмежені невеликим числом пацієнтів. Оскільки рецидиви туберкульозу, в основному відбуваються протягом першого року, то відсутність рецидивів в групі застосування лінезоліду протягом першого року обнадіює. Проте, використання лінезоліду для лікування РРТБ було обмежене через ПР [381, 383, 474, 485].

У інших дослідженнях доведено, що в результаті застосування протягом 2-х місяців у складі комплексних режимів АМБТ лінезоліду 2 рази на день по 600 мг, бактеріовиділення культуральним методом припинилось у середньому протягом перших 60 діб у 14 хворих на РРТБ, що увійшли у дослідження. Виражені побічні ефекти та середнього ступеню вираженості виникли у 21,4 % та у 54,3 % хворих, відповідно [315, 317, 318, 380].

У іншому дослідженні, 18 хворим на МРТБ (14 із них мали РРТБ) застосовували Lzd у середньому протягом 6 місяців, із початковою дозою 1200 мг, потім із переходом на 900–600 мг щоденно. Усі хворі були раніше ліковані та мали резистентність до 5–7 АМБП. На момент завершення прийому Lzd, бактеріовиділення методом засіву припинилось в усіх хворих протягом 7 тижнів

лікування. На момент завершення ОКХТ, «успішне лікування» досягли у 9 із 18 хворих; продовжують лікування – 3 хворих; погані результати мали 6 хворих (1 хворий перервав лікування, у 2-х встановили невдачу лікування, у 3-х виникли рецидиви захворювання). Побічні ефекти були виявлені у 17 із 18 хворих у вигляді мієлосупресії, нейротоксичних та диспепсичних проявів. Лікування ПР включало симптоматичну терапію та корекцію дози препарату [382].

Як і з іншими АМБП II-го ряду, докази ефективності повинні бути збалансовані з даними щодо ПР. У дослідженні, проведеному у Південній Кореї, хворим на РРТБ, які раніше не мали ефекту від стандартного курсу АМБТ, застосовували лінезолід протягом 6-ти місяців у складі комплексних режимів АМБТ. У 87% із них, досягли конверсії культури мокротиння протягом 6 місяців після початку прийому лінезоліду. У 69% хворих бактеріовиділення не відновлювалось протягом року, і тільки у 10% – поновилося. Проте, у 82 % хворих виникли виражені ПР, в тому числі мієлосупресії і периферична поліневропатія або ретробульбарний неврит протягом перших 24-х тижнів лікування [299].

Аналогічні результати спостерігалися в ході клінічних випробувань в Китаї. Деякі ПР, що виникли у разі застосування схеми АМБТ з включенням лінезоліду, є дозозалежні. Оптимальна доза у хворих на туберкульоз не визначена. У той час як доза 600 мг два рази на день є стандартною для нетуберкульозних бактеріальних інфекцій, зниження дози до 300-600 мг один раз на день для хворих на туберкульоз може бути достатньою. Необхідно провести детальні дослідження і встановити, чи сприяє посиленню резистентності збереження лінезоліду і зниження дози в схемах для МРТБ більше 6-ти місяців (особливо для РРТБ, коли альтернативи мізерні) [318].

За результатами мета-аналізу, проведеному на основі 11 клінічних досліджень, у 121 хворого на МРТБ або РРТБ на момент завершення прийому лінезоліду у складі комплексних режимів АМБТ припинення бактеріовиділення методом мікроскопії досягли у 92,5 % хворих протягом 43,5 діб, методом засіву – у 93,5 % хворих протягом 61 доби, відповідно. На момент завершення ОКХТ

«успішного лікування» досягли у 81,8 % хворих. Також встановили, що ефективність лікування була однаковою, у разі застосування 600 мг порівняно з 1200 мг щоденно. Окрім цього, встановили високу частоту виникнення ПР при застосування лінезоліду – у 58,9 % хворих, причому виражені побічні ефекти виникли у більшості (68,4 %) хворих у вигляді анемії (38,1 %), периферичної нейропатії (47,1 %), диспепсичних розладів (16,7 %), неврити зорового нерву (13,2 %) та тромбоцитопенії (11,8 %) [317].

Відповідні результати отримані згідно даних іншого мета-аналізу, проведеного за результатами лікування 148 пацієнтів на РРТБ: на момент завершення ОК АМБТ «успішного лікування» досягли у 68,0 % хворих. Ефективність лікування не залежала від дози препарату (1200, 900 або 600 мг) та тривалості його прийому (менше або дорівнює 7 місяців або більше 7 місяців). Побічні ефекти виникли у 61,8 % хворих [298].

Т. Weiss та співавтори [389] обговорили важливість низької дози лінезоліду (тобто ≤ 600 мг один раз на день) у хворих з МРТБ; зокрема, вони описали МІК лінезоліду *in vitro* для мультирезистентних ($n = 18$) і не мультирезистентних ($n = 130$) штамів МБТ, які оцінювались ретроспективно в німецькому інформаційно-довідковому центрі. МІК для групи МРТБ варіювалися від 0,12 мкг/мл-1 до 0,5 мкг/мл. За аналогією з даними результатами, Schön і співавт [510] запропонували зниження поточної рекомендованої дози лінезоліду до 300 мг один раз на день, щоб зменшити ймовірність появи побічних реакцій пов'язаних з лінезолідом, а також зменшення їх тяжкості.

Багато даних опубліковано щодо доцільності застосування високих доз ізоніазиду, але за відсутності KatG мутацій [237, 248, 305, 501]. За результатами інших досліджень доведено, що у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз із розширеною стійкістю мікобактерій уведення ізоніазиду в підвищених дозах у режими АМБТ підвищувало частоту припинення бактеріовиділення на 9,5 % (до 50,8 %) і часткової і повної регресії каверн – на 15,7 % (до 73,0 %). Середні строки знебацилення скорочувалися на 0,95 міс, а

загоєння каверн – на 1,03 міс. Переносимість ізоніазиду в дозах 0,45–0,9 г/добу була хорошою або задовільною. Ізоніазид у добових дозах 0,45–0,9 г може бути застосований як резервний протитуберкульозний препарат вибору для тривалої АМБТ хворих на МРТБ легень із розширеною стійкістю мікобактерій [24]. Такі дані співпадають із результатами проведеного дослідження. Але у даному дослідженні не вивчені результати лікування на кінець ОКХТ. N. Padayatch, M. Gopaletal описують ефективне лікування у хворих з РРТБ у разі застосування схем з клофазиміном у 66% (2013 р), а у хворих з РРТБ/ВІЛ - у 12,9 %, відповідно (2014 р.) [278, 377]. Thomas J Hwangetal наводять дані результатів мета-аналізу, згідно яких ефективне лікування схем із клофазиміном у хворих з ХРТБ становить 62,0 %, з МРТБ - у 65 %, з РРТБ – у 66 % випадків [462]. Є деякі докази того, що клофазимін покращує віддалені результати у хворих на МРТБ, так як має здатність накопичуватись у лімфатичній тканині, і автори Бангладешського режиму назвали цей препарат в якості важливої складової [480]. У той же час, у жодному із досліджень не вивчався показник вартості-ефективності застосування різних за складом та тривалістю режимів АМБТ.

За результатами досліджень встановлено, що удосконалені режими для хворих на мультирезистентний туберкульоз, основані 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.

За результатами досліджень встановлено, що 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.

За результатами досліджень встановлено, що покрокові алгоритми диференційованого призначення різних за складом удосконалених режимів АМБТ полягають у врахуванні від початку лікування прогнозу щодовилікування. 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.

Ефективність та безпечність ступінчастої терапії у хворих на МРТБ або РРТБ взагалі не вивчалась та за результатами проведених досліджень представляється вперше, як і розрахунки вартості-ефективності такого лікування.

У літературі опубліковані дані щодо ефективності клофазиміну у хворих на МРТБ. Останні дослідження *in vitro* та *in vivo* на мишах довели хорошу ефективність і низьку токсичність проти резистентних штамів МБТ [276, 377]. Спираючись на високу активність клофазиміну *in vitro*, його широко включають в схеми лікування туберкульозу у пацієнтів з розширеною резистентністю [429].

N. Padayatch, M. Gopaletal описують ефективне лікування у хворих з РРТБ у разі застосування схем з клофазиміном у 66% (2013 р), а у хворих з РРТБ/ВІЛ - у 12,9 %, відповідно (2014 р.) [278, 377]. Thomas J Hwangetal наводять дані результатів мета-аналізу, згідно яких ефективне лікування схем із Клофазиміном у хворих з ХРТБ становить 62,0%, з МРТБ -у 65%, з РРТБ – у 66% випадків [462]. Є деякі докази того, що клофазимін покращує віддалені результати у хворих на МРТБ, так як має здатність накопичуватись у лімфатичній тканині, і автори Бангладешського режиму назвали цей препарат в якості важливої складової [480]. Але у знайденій літературі не було досліджень, котрі б вивчали оптимальний склад режимів АМБТ у хворих на РРТБ.

Унікальним для України у даній роботі є її практична спрямованість, особливо у дані часи для України, коли нові АМБП не доступні для більшості хворих, а враховуючи розширення профілю резистентності МБТ, неефективності попередніх принципів АМБТ. Особливістю є те, що преш ніж починати лікування, лікарі повинні оцінити прогноз щодо вилікування. У разі позитивного прогнозу, призначаються удосконалені режими АМБТ – відповідно для покрокового алгоритму окремо для МРТБ або РРТБ. Уперше сформовані чіткі покази для формування контингентів хворих, котрі потребують паліативного нагляду або встановлення на лист очікування нових препаратів.

Розроблені удосконалені режими АМБТ, котрі передбачають у першу чергу включення до складу АМБТ лінезоліду у вигляді ступінчастої терапії. Використання інших удосконалених режимів показано, коли неможливо призначити лінезолід. Окрім того, у дисертації вивчено вплив на ефективність лікування рівня прихильності до лікування, та запропоновані заходи щодо її формування – у вигляді психологічної підтримки хворих та членів їх родин, а

також надання інформації щодо туберкульозу та умов щодо його виліковності.

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.

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).

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.

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.

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 (терізидон), 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, піразинаміду зі стандартною тривалістю інтенсивної (8 місяців) та підтримуючої (12 місяців) фаз. Для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ включаються 7 АМБТ покроково 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 (терізидон), ПАСК), піразинамід. У разі неможливості застосування лінезоліду (побічні реакції 3-4 ступеня вираженості) він замінюється на клофазимін.

Аналіз результатів проведених досліджень та даних літератури свідчить про комплексне вивчення у даній роботі аспектів АМБТ у хворих на МРТБ. Спочатку проведено вивчення структури таких хворих, профілю резистентності МБТ у них та динаміки зростання з року в рік резистентності до основних АМБП 2-го ряду – фторхінолонів, комплексного вивчення факторів ризику щодо розвинення РРТБ та неефективного лікування, встановлення прогностичних критеріїв, які потрібно враховувати перед початком лікування, та у кінці кінців –

визначення оптимального складу режимів АМБТ, форми введення окремих АМБП та тривалості ІФХТ у хворих на МРТБ, що підкріплено розрахунками вартості-ефективності лікування. Цінністю роботи є те, що на основі отриманих результатів розроблені покрокові алгоритми ведення хворих, починаючи від визначення прогнозу та доцільності починати АМБТ, та закінчуючи чіткими показами для призначення різних удосконалених режимів АМБТ, сформованих за принципами ступінчастої терапії (спочатку внутрішньовенне введення деяких АМБП, із переходом на їх використання внутрішньо після отримання припинення бактеріовиділення за мазком).

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 (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 потрібно 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 кларитроміцину недоцільне, так як не призводить до підвищення ефективності лікування.

9. Удосконалені режими для хворих на мультирезистентний туберкульоз, оснований 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 щодовилікування. 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/відмінюють 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/відмінюють 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.

Левифлоксацин 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, левифлоксацином 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, левифлоксацин та ПАСК у вигляді ступінчастої терапії, додатково до канаміцину, піразинаміду зі стандартною тривалістю інтенсивної (8 місяців) та підтримуючої (12 місяців) фаз. Для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ включаються покроково 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено – і фенотипових методів в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України : методичні рекомендації / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. Київ, 2013. 6 с.
2. 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.
3. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2014. №3. С.5–11.
4. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулёзом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России / Я. М. Балабанова и др. // Пробл. туб. и бол. легких. 2005. № 5. С. 25–30. 10.
5. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2012. № 1. С. 5–7.
6. Аналітично–статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / під ред. Н.М. Нізовой, М.В. Голубчикова. Київ, 2016. 141 с.
7. Аналітично–статистичний довідник за 2000–2011 роки: Туберкульоз в Україні / під ред. О. К. Толстогонова. К., 2012. 98 с.
8. Антоненко П. Б. Особливості туберкульозу легень, викликаного мультирезистентними штамми М. Tuberculosis // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015. № 4 (15). С. 32 – 36.
9. Ахтирський О. І., Скороходова Н. О. Формування у хворих на туберкульоз прихильності до лікування // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2016. № 2 (25). С. 23–26.

10. Баласанянц Г. С., Сухано Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: Учебное пособие. С. Пб, 2011. Изд. второе, дополненное. 88 с.
11. Барбова А. І., Журило О.А., Н. М.Алієва Використання нової молекулярно–генетичної системи Gene Xpert і рідкого живильного середовища в системі вастес mgit для швидкої діагностики туберкульозу / Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24(2). С. 423–429.
12. Барбова А. И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза // «Укр. пульмонолог. журн.» матеріали науково–практичної конференції “Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах”. Київ, 2016. № 2. С. 28 – 29.
13. Батыршина Я. Р., Петренко Т. И. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 5. С. 26–34.
14. Безопасность лекарственных средств : Руководство по фармаконадзору / А. П. Викторов и др. К.: МОРИОН, 2007. 240 с.
15. Белянин И. И., Шмелев Е. И. Снижение устойчивости микобактерии к противотуберкулезным в эксперименте и клинике (ближайшие и отдаленные результаты) // Пробл. туб. и бол. легких. 2007. № 5. С. 31–37.
16. Бегоулев О.Є. Ототоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів та методи їх профілактики і лікування // Буковинський медичний вісник. 2015. № 4 (19). С. 15–18.
17. Бойко А. В., Навчук Д. И., Головач Т. А. Некоторые проблемы лечения химиорезистентного туберкулеза в Черновицкой области // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. 2014. №. 7. С. 63–65.
18. Бойко А. В. Тодорико Л. Д. Пути преодоления препятствий для проведения контролируемого лечения больных туберкулезом с низкой предрасположенностью к антибактериальной терапии // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 3. С. 33–36.

19. Буйнова Л. Н., Фелькер И. Г., Щегерцов Д. Ю. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 73–74.
20. Бялик И. Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2011. № 1. С. 13–19.
21. Бялик И. Б., Давиденко В. В. Материалы по изучению противотуберкулезного действия доксициклина у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной или множественной устойчивостью микобактерий // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2012. № 2. С. 14–20.
22. Бялик И. Б. Основы достижения и проблемы современной химиотерапии туберкулеза // Современная медицина. 2007. № 2. С. 2–9.
23. Бялик Й. Б., Петренко В. М., Давиденко В. В. Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. 2008. № 3. С. 16–17.
24. Бялик И. Б. Результаты полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2013. № 3. С. 38–43.
25. Бялик И. Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2014. № 3. С. 11–16.
26. Варицька Г.О. Ефективність скороченого курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень : дис. ... канд.. мед. наук : 14.01.26 : захищена 29.05.2018 / Варицька Ганна Олександрівна. К., 2018. 192 с.
27. Варіанти моно– і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних

- препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 23–26.
28. Василенко С. П. Ефективність антимікобактеріальної хіміотерапії із застосуванням ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентних туберкульоз легень: дис. ... канд.. мед. наук : 14.01.26 : захищена 04.07.2011 / Василенко Сергій Павлович. К., 2011. 158 с.
29. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Л. М. Процик [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2017. № 4 (31). С. 31–35.
30. Вишневский Б. И., Стеклова Л. Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Пробл. туб. и бол. легких. 2008. № 2. С. 5–7.
31. Влияние экспресс-детекции резистентности м.tuberculosis к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Г. Самойлова и др. // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 9. С.18–23.
32. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. №3(55). С. 141–146.
33. Воробьев К. П. Количественные характеристики клинической информации // Укр. мед. часопис. 2014. Т. 1. №. 99. С. 95–102.
34. Герман А. О. Показатели цитокиновой активности при впервые диагностированном туберкулезе легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам в зависимости от показателей тиреоидного гомеостаза и содержания кортизола // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №1 (49). С. 79–83.
35. Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа

персонифицированного лечения / Попов С. А. и др. // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 4. С. 18–22.

36. Говардовська О. О. Хіміорезистентність як причина невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень // «ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених»: матеріали III міжнародного медико–фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. Чернівці, 2016. С. 466.

37. Данные пятилетнего мониторинга очагов туберкулеза / С. М. Лепшина та ін. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2015. №1–2 (16). С. 17–19.

38. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно–устойчивого туберкулеза органов дыхания : практ. руководство / под ред. А. К. Стрелиса, А. А. Стрелиса. Томск: Красное знамя, 2007. 110 с.

39. Докторова Н. П., Морозова Т. И., Паролина Л. Е. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом // Фтизиатрия та пульмонология. 2013. № 1 (6). С. 19.

40. Дорожкова И. Р., Макарова М. В., Фрейман Г. Е. Ускоренный скрининг туберкулеза и микобактериозов в централизованной микобактериологической лаборатории мегаполиса // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 131.

41. Досвід застосування бактеріального пептидоглікану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень / О. М. Рекалова та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2015. № 1. С. 24–29.

42. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулёзных стационарах / С. Е. Борисов та ін. // Пробл. туберкулеза. 2007. № 6. С. 17–25.

43. Доцільність застосування інфузійних форм протитуберкульозних препаратів для хворих на мультирезистентний туберкульоз у скороченому режимі хіміотерапії / Н. А. Литвиненко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 4. С. 19 – 23.

44. Дюкина Т. О. Управление рисками с использованием статистических методов // Учредители и издатели. 2013. С. 136.

45. Европейские государства–члены демонстрируют новую решимость в борьбе с лекарственно–устойчивыми формами туберкулеза / 61–а сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ, Лондон–Баку, 14 вересня 2011 р.
URL : <http://www.euro.who.int/ru/what–wepublish/informationfor–the–media/sections/latest–press–releases /europeanmemberstates–show–new–resolve–in–tackling–multidrug–resistant–tb>.
46. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та ефективність лікування хворих на туберкульоз / В.М. Мельник та ін. // Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Київ, 2008. С. 159.
47. Ерохин В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Пробл. туберкулеза. 2009. № 11. С. 3–8.
48. Ефективність впровадження технології XPERT MTB/RIF для діагностики туберкульозу у ЛЖВ / Н. Роман та ін. // Проф. мед. 2015. № 3–4 (25). С. 64–65.
49. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. А. Литвиненко та ін. // Буковинський медичний вісник. 2016. том 20 № 2 (78). С. 74-80.
50. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ / Н. А. Литвиненко та ін. // Збірн. Наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016. Вип. 26. С. 440–450.
51. Ефективність і недоліки функціонування протитуберкульозної служби в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 2. С.5–8.
52. Ефективність левофлоксацину (леволету) у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу / С. О. Черенько та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2010. № 3. С. 32 – 35.
53. Ефективність лікування хворих на МР ТБЛ із застосуванням етамбутолу внутрішньовенно у режимах інтенсивної фази хіміотерапії / С. О. Черенько та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2010. № 3. С. 44 – 48.

54. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. хіміотерапевтич. журн. 2010. № 2. С. 33–37.
55. Ефективність та переносимість ІзоПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько та ін. // Укр. хіміотерап. журн. 2013. № 1 (28). С. 3–7.
56. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми ПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько та ін. // Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. 1–2. С. 43–46.
57. Ефективність циклосерину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С.О. Черенько та ін. // Український пульмонологічний журнал. 2006. № 2. С. 56–60.
58. Ефремова С. Н., Баласанянц Г. С. Организационная форма лечения больных МЛУ туберкулезом // Туб. и бол. легких. 2011. № 4. С. 139–140.
59. Єсипенко С. В., Філюк В. В., Герасимова Н. А. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області // Туберкульоз. Легеневі хвороби ВІЛ–інфекція. 2014. № 3. С. 85–90.
60. За рівнем захворюваності на туберкульоз Україна є в Європі . URL : [http : //provolyn.com/news_2011-11- 16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html](http://provolyn.com/news_2011-11-16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html).
61. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / И. А. Васильева и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 10. С. 28–33.
62. Загаба Л. М. Частота выявления мультирезистентного туберкулеза среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Сб. мат. II междунар. науч.–практ. конф. Гомель, 2011. С. 75–76.
63. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій : методичні рекомендації / МОЗ України та НАМН України. Київ, 2007. 75 с.

64. Застосування лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю / С. О. Черенько та ін. // Укр. хіміотерап. журн. 2013. № 2 (29). С. 16–20.
65. Исходы лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких / С. М. Лепшина и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013. Т. 14. №. 2. С. 167–169.
66. Казенный Б. Я., Хорошутин В. В. Лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в дневном стационаре // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 132.
67. Капков Л. П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 11. С. 11–17.
68. Каркач О. О., Чернов М. Т., Смердин С. В. Организация лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на стационарном этапе // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 183–184.
69. Кібізова Н. І. Ефективність кларитроміцину в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю / Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2014. Вип. 23., кн. 2. С. 394–399.
70. Кильдюшева Е. И., Кравченко М. А. Особенности течения туберкулеза у больных с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 188–189.
71. Клініко–лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні / І. В. Ліскіна та інш. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2011. № 2. С. 5–10.
72. Клинико–рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно–резистентного туберкулёза / Г. Б. Соколова и др. // Пробл. туб. и бол. легких. 2009. № 2. С. 50–52.
73. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России / А. С. Кононец и др. // Пульмонология. 2008. № 3. С. 67–72.

74. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом // Врач. 2010. №4. С.31–33.

75. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Ерохин В. В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества // Врач. 2010. №5. С. 25– 27.

76. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Абдуллаев Р. Ю. Сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с множественной (МЛУ) и обширной лекарственной устойчивостью (ОЛУ) к противотуберкулезным препаратам // XIX нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. Москва. 2009. С. 318.

77. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Пузанов В. А. Динамика индукции (развития) «обширной» лекарственной устойчивости (XDR) МБТ к противотуберкулезным препаратам при неудачах лечения больных туберкулезом с МЛУ // VII съезд фтизиатров Республики Беларусь: мат. съезда. Минск, 2008. С. 331–333.

78. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И. Клинико–лабораторная характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // XVII нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. Казань, 2007. С. 178.

79. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И. Особенности течения процесса у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ устойчивые к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (XDR) // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. Москва, 2007. С. 175.

80. Контингенти хворих з групи високого ризику мультирезистентного туберкульозу Rif⁺ за результатами обстеження хворих за допомогою GeneXpertMBT/Rif / С. О. Черенько та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2014. № . С. 4 (19). С. 29–33.

81. Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №1 (79). С. 66–69.
82. Корецкая Н. М., Элярт В. Ф., Белоусова Ю. Н. Характеристика лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях Красноярского края // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 1. С. 95–98.
83. Корнага С. І., П'ятночка І. Т. Санітарно–освітня грамотність хворих на мультирезистентний туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2015. № 4. С. 48–52.
84. Крижановський Д. Г., Марченко Н. А., Фрейвальд В. А. Визначення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання // Медичні перспективи. 2014. №. 4(19). С. 84–89.
85. Кричевская Н. А. Роль молекулярно–генетических методов исследования лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в лечении больных деструктивным специфическим процессом легких // Современные проблемы науки и образования. 2014. №. 2. С. 1–7.
86. Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях севера // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 221.
87. Куц Т. А., Одинец В. С., Задремайлова Т. А. Анализ динамики множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом легких на территории Ставропольского края в сопоставлении с эпидемическим благополучием по туберкулезу за 2007–2009 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 225.
88. Кучко И. В., Будрицкий А. М., Гапанович С. Е. Применение современных методов лабораторной диагностики туберкулеза в Витебском областном клиническом противотуберкулезном диспансере // Материалы 69–ой научной

сесії співробітників університету «Достиження фундаментальної, клінічної медицини та фармації». 29–30 січня 2014, Вітебськ. С. 49–51.

89. Ланг Т. А., Сесик М. Як описувати статистику в медицині // М.: Практична медицина. 2011. 480 с.

90. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. Київ : Морион, 2000. 320 с.

91. Лепшина С. М. Проблеми хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі // Архів клініч. та експеримент. мед. 2008. № 1. С. 77–80.

92. Лепшина С. М., Сердюк О. В., Тищенко Е. В. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати у хворих мультирезистентним туберкульозом легень // Вісник неотложної та відновительної медицини. 2014. Т. 15. № 2. С. 219–221.

93. Линник М. І., Гуменюк Г. Л. Особливості комп'ютерної томографії у хворих на бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Астма та алергія. 2014. № 4. С. 53–57.

94. Литвиненко Н. А., Варицкая А. О., Денисов А. А. Эффективность коротких режимов химиотерапии с внутривенным применением протитуберкулезных препаратов для больных с мультирезистентным туберкульозом // Modern Science – Moderní věda. 2016. № 3 Р. 142–149.

95. 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 // Укр. пульмонолог. журн. 2013. № 3. С. 166–167.

96. 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 // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2016. № 2 (25). С. 5–11.

97. 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) // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2014. Вип. 23., кн. 3. С. 497–502.
98. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень залежно від досвіду попереднього лікування // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств 04 - 06 жовтня 2012 р., м. Донецьк . С. 154.
99. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 10–14.
100. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від застосування різних схем протягом інтенсивної фази хіміотерапії // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013. Вип. 22., кн. 2. С. 394–399.
101. Литвиненко Н. А. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми левофлоксацину в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. № 3. С. 114–117.
102. Литвиненко Н. А. Ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу залежно від ступеня прихильності хворих до лікування // Вісник наукових досліджень. 2011. № 3. С. 23–25.
103. Литвиненко Н. А. Основні несприятливі фактори, що впливають на результати лікування хворих із мультирезистентним туберкульозом легень // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. 2011. Вип. 20., кн. 2. С. 179–183.

104. Литвиненко Н. А. Рациональный выбор фторхинолонов для лечения туберкулеза с расширенной резистентностью МБТ // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. 2012. Вип. 21., кн. 2. С. 607–612.
105. Литвиненко Н. А. Факторы риска возникновения расширенной та пре-расширенной резистентности МБТ среди пациентов с мультирезистентным туберкулезом // Сучасні медичні технології. 2014. № 2 (22). С. 36 – 41.
106. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / Т. Н. Иванушкина и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 6. С. 34–41.
107. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів / Ю. І. Фещенко та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 2. С. 22–29.
108. Лукьянчук В. Д., Внукова М. А. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии // Укр. мед. альманах. 2008. Т. 11, № 3. С. 205–207.
109. Ляшенко А. А. Генетические варианты микобактерий туберкулеза и их эпидемиологическая значимость // ScienceRise. Medical science. 2015. № 3(4). С. 13–18.
110. Мамаев А. Н. Основы медицинской статистики // М.: Практическая медицина. 2011. 128 с.
111. Маматова Н. Т. Результаты стационарного лечения больных с лекарственной устойчивостью к микобактериям туберкулеза в Самаркандской области // «ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених»: матеріали III міжнародного медико–фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. Чернівці, 2016. С. 474.
112. Маркелов Ю. М., Грачева М. С., Дородная И. А. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у разных категорий больных туберкулезом легких с

множественной лекарственной устойчивостью (по данным республики Карелия 2008 – 2011 гг.) // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 11. С. 41–45.

113. Маслій Н. К., Вівсяна І. А., Левицький А. С. Частота та варіанти медикаментозної резистентності у хворих на нові та повторні випадки туберкульозу легень // «ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених»: матеріали III міжнародного медико–фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. Чернівці, 2016. С. 475.

114. Медикаментозные осложнения при лечении I ПА и IIБ режимом химиотерапии больных туберкулезом легких / Л. И. Голубева и др. // Туберкулез и болезни легких : материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. 2011. № 4. С. 106.

115. Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В. С. Боровичкий и др. // Туберкулез и болезни легких: материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. 2011. № 4. С. 63.

116. Мельник В. М., Приходько А. М., Ареф'єва Л. Ф. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу в Україні // Укр. пульмонол. журн. 2012. №2. С. 59–61.

117. Мельник В. П., Гутинська Л. В., Гончарова Г. В. Інфекційний контроль у хворих на ко–інфекцію туберкульоз/ВІЛ (проблеми та перспективи) // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Випуск 20. Книга 2. Київ, 2011. С. 184–187.

118. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулёза лёгких. М.: МИА, 2007. 218 с.

119. Мишин В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. 208 с.

120. Міграція як соціальна детермінанта значного рівня захворюваності на туберкульоз трудових мігрантів / Л. Д. Толоріко та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. 2015. №2 (52). С. 261–266.

121. Множественно лекарственно–устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении: монография / О.В. Филинук и др. // Сибирский государственный медицинский университет. Т.: Печатная мануфактура, 2012. 124 с.
122. Мониторинг состояния печеночных проб у больных с мультирезистентными формами туберкулеза в процессе лечения / Л. П. Алиева и др. // Сборник материалов V международной научно – практической конференции «Актуальные проблемы медицины». Баку, 2011. С. 28–29.
123. Мордык А. В., Лысов А. В., Иванова О. Г. Побочные реакции химиотерапии туберкулёза и разработка способов их профилактики // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. М., 2007. С. 442–443.
124. Мякишева Т. В., Мишин В. Ю. Сравнительная характеристика течения лекарственно–устойчивого и лекарственно–чувствительного туберкулёза легких у впервые выявленных больных молодого возраста // Пульмонология. 2009. № 3. С. 96–100.
125. Мякишева Т. В., Рашкевич Е. Е. Факторы риска туберкулеза легких у пациентов молодого возраста // Фтизиатрия та пульмонология. 2014. № 1 (8). С. 22–28.
126. Наказ МОЗ України від 06.02.2002 року № 45 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». Київ, 2002. 92 с.
127. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». К. 2006. 48 с.
128. Наказ МОЗ України від 17.05.2008 р. № 254 «Про затвердження інструкцій про періодичність рентгенівських обстежень органів грудної порожнини певних категорій населення України». К., 2008. 98 с.
129. Наказ МОЗ України від 22.10.2008 року № 600 “Про затвердження Стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз”. Київ, 2008. 111 с.

130. Наказ МОЗ України від 19.11.2009 р. № 846 «Про організацію надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз та на заразну форму туберкульозу, щодо яких судом ухвалено рішення про обов'язкову госпіталізацію» К. 2010. С. 92–97.
131. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 року № 108 «Про затвердження змін до стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз». Київ, 2012. 4 с.
132. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 року № 1091 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»”. Київ, 2012. 171 с.
133. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». К., 2014. 128 с.
134. Норе́йко Б. В., Норе́йко С. Б., Гришун Ю. А. Имму́нная система легких. Лекция 1. Физиологический аспект // Туберкулез, легене́ві хвороби, ВІЛ–інфекція. 2013. № 3. С. 95–101.
135. Нуритдинов З. Х. Эффективность современных молекулярно–генетических методов диагностики туберкулеза // Сборник трудов участников международной научно–практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы», 15 июля 2014 г, Барнаул. С. 212–215.
136. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом // Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 2. С. 26–27.
137. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулёза с использованием современных бактериологических и молекулярно–генетических методов / И. М. Федорин и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 2. С. 36–43.
138. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 3. С. 17–20.

139. Особливості імунітету у хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах епідемії туберкульозу / І. Л. Платонова та ін. // Інфекційні хвороби. 2010. № 2. С. 63–65.
140. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1. С. 5–9.
141. Особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / О. С. Шальмін та ін. // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. 2011. № 2. С. 68–71.
142. Отпущенникова О. Н., Эмиралиева З. А. Факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с несвоевременным выявлением туберкулеза // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 125–126.
143. Оценка развития МЛУ–ТБ у чувствительных ТБ больных в ходе лечения противотуберкулезными препаратами I ряда в пенитенциарном секторе Азербайджанской республики / Р. Мехдиев и др. // Сборник материалов V междунар. научно–практ. конф. : тезисы докладов. Баку, 2011. С. 22–23.
144. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / І. Л. Платонова та ін. // Туб., легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2011. № 2. С. 21–25.
145. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонологічний журн. 2011. № 4. С. 5–10.
146. П'ятночка І. Т., Корнага С. І., П'ятночка В. І. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2012. № 2. С. 46–49.
147. П'ятночка І. Т., Корнага С. І., Тхорик Н. В. Аналіз недоліків і їх усунення – запорука зниження поширення хіміорезистентного туберкульозу // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016. № 1 (67). С. 41–44.
148. П'ятночка І. Т., Корнага С. І., Тхорик Н. В. Динаміка мультирезистентності та летальності хворих на туберкульоз легень // Вісник наукових досліджень. 2016. № 1. С. 13–14.

149. П'ятночка І. Т., Корнага С. І., Тхорик Н. В.. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтизіоепідеміології // Вісник соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. 2014. № 4. С. 67–71.
150. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Докторова Н. П. Фармакоэкономика во фтизиатрии: возможности и перспективы // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 2. С. 8–15.
151. Петренко О. О. Обґрунтування застосування меропенему в лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз]: автореф. дис...канд. мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Петренко Олексій Олександрович; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України». Київ, 2012. 16 с.
152. Петренко В. І., Процюк Р. Г. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2015. № 2 (21). С. 16–29.
153. Петренко В. И., Разнатовская Е. Н., Радыш А. В. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов : учебное пособие. К.: ООО «ВІТ–А–ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014. 104 с.
154. Підходи до організації лікування хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонологічний журн. 2010. № 4. С. 5–10.
155. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование) : методические рекомендации / С. М. Лепшина и др. Донецк, 2012. 28 с.
156. Побочные реакции при химиотерапии препаратами резерва у больных туберкулезом / И. С. Гельберг и др. // Туберкулез и болезни легких: материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. 2011. № 4. С. 101.
157. Погребна М. В. Порівняння ефективності лікування стандартних режимів хіміотерапії на основі К_т чи А_т для 4 категорії хворих на туберкульоз / М. В. Погребна // Проф. медицина. 2009. № 3. С. 74–77.
158. Погребна М. В. Профіль медикаментозної резистентності мікобактерій

туберкульозу у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю / М. В. Погребна // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013. Вип. 22, кн. 2. С. 407–411.

159. Показатели системного воспалительного ответа у больных лекарственно – устойчивым туберкулезом легких / Р. Ю. Абдуллаев та ін. // Вестник ассоциации пульмонологов центр. Азии. 2010. № 3–4. С. 38–39.

160. Порівняльна ефективність лікування хворих із ко–інфекцією мультирезистентний туберкульоз/ВІЛ залежно від вихідних результатів чутливості *M. tuberculosis* до фторхінолонових і/або аміноглікозидних препаратів В. І. Петренко та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2016. № 1 (24). С. 18–22.

161. Порівняльна оцінка ефективності, переносимості та вартості–ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2012. № 4. С. 18–24.

162. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И. М. Астахова и др. // Медицина в Кузбассе. 2008. № 8. С. 84–87.

163. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению / Белостоцкий А. В. и др. // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 4. С. 4–8.

164. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в харьковской области / П. И. Потейко и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 2. С. 48–100.

165. Прогностичні критерії розвитку розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. А. Литвиненко та ін. / Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2011. № 4 (7). С. 36–41.

166. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання / Н. А. Литвиненко та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2012. № 4 (11). С. 85–91.

167. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько та ін. // Матеріали XII з'їзду ВУЛТ. Київ, 2013. С. 139.
168. Профиль медикаментозной резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с мультирезистентным туберкулезом / Н. А. Литвиненко и др. // Материалы «5 Международной научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям». Баку. 20-22 октяб 2011. С. 47-48.
169. Процюк Р. Г., Процюк Є. Р. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2011. № 2 (05). С. 69–81.
170. Радиш Г. В. Ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антибактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень // Туберкульоз. Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014. № 3. С. 22–31.
171. Радиш Г. В. Потенційний прорив у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 3. С. 106–107.
172. Разнатовська О. М., Худяков Г. В., Макарович А. Г. Порівняльна оцінка ефективності та переносимості хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із застосуванням у комплексному лікуванні теризу і циклосерину // Актуальна інфектологія. 2015. № 4 (9). С. 66–69.
173. Рамзан Н. І. Ефективність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю. : дис. ... канд.. мед. наук : 14.01.26 : захищена 05.06.2015 / Рамзан Ніна Ігорівна. К., 2015. 138 с.
174. Рациональный выбор индивидуализованных режимов химиотерапии у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів / Н.А. Литвиненко та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013. № 4 (15). С. 46–53.

175. Рева О. А. Особливості протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз при виникненні побічних реакцій. : дис. ... канд.. мед. наук : 14.01.26 : захищена 29.09.2014 / Рева Олена Анатоліївна. К., 2014. 173 с.
176. Редкая побочная реакция на левофлоксацин у больной мультирезистентным туберкулезом / С. М. Лепшина та ін. //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2013. №. 2. С. 80–83.
177. Результаты застосування ПАСК в комплексній терапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень / Й. Б. Бялик та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2006. № 1. С. 56–59.
178. Результаты лечения больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью с применением линезолид-содержащего режима / Н. А. Литвиненко и др. // East European Scientific Journal. 2016. № 14 (1). С 111-117.
179. Результаты применения методов GenoType MTBDRplus и BACTEC MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулез / П. И. Елисеев и др. // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 6. С. 31–34.
180. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации / В. В. Тестов и др. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 4. С. 9–13.
181. Сафарян М. Д., Геворкян А. П. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственноустойчивым туберкулезом // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 129.
182. Сенько Ю. О. Профіль медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013. Вип. 22., кн. 2. С. 411–416.
183. Сенько Ю. О. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від попереднього лікування // Укр. пульмонол. журн.

2013. № 3. С. 216–217.

184. Серебрякова В. А. Иммуномодулирующие свойства основных и резервных препаратов стандартной химиотерапии туберкулёза лёгких / В. А. Серебрякова // Автореф. дисс... д-р. мед. н., 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 – патологическая физиология. Томск, 2010. 40 с.

185. Случай анемии тяжелой степени у больного туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, принимающего клофазимин / С. М. Лепшина и др. // Питання експериментальної та клінічної медицини. 2013. №. 17, Т. 1. С. 47–52.

186. Случай эффективного лечения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* в сочетании с хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки / О. Г. Комиссаров и др. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 2. С. 53–58.

187. Современные аспекты фармакотерапии различных типов туберкулеза легких / А. В. Рогожин и др. // Матеріали XXXI Всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» 22 травня 2014. Харків. С. 256–260.

188. Соціальний статус та ефективність лікування хворих на туберкульоз легень / О. О. Ляшенко та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. №1, Т.19. С. 204–207.

189. Спектр лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости / И. Г. Комиссарова и др. // Туб. и бол. легких. 2011. № 4. С. 202–264.

190. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії : заявка 69394 Україна, МПК А61К 31/00 / С. О. Черенько та ін. ; заявник та патентовласник Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського

Національної академії медичних наук України". – № u 2011 12585 ; заявл. 27.10.2011 ; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8. 7 с.

191. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії : заявка 96222 Україна, МПК А61К 31/00 / С. О. Черенько та ін. ; заявник та патентовласник Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України". – № u2014 08065 ; заявл. 17.07.2014 ; опубл. 26.01.2015, Бюл. № 2. 9 с.

192. Стан та перспективи щеплення вакциною BCG / В. П. Мельник та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2011. № 2. С. 15–16.

193. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України / О. А. Журило та ін. Київ, 2012. 190 с.

194. Стерликов С. А., Смердин С. В., Радина Т. С. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 10–16.

195. Стерликов С. А., Тестов В. В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 12–17.

196. Стерликов С. А. Эффективность лечения пациентов с мультирезистентным туберкулезом в Российской Федерации и пути ее повышения // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. №. 5 (58). С. 26–29.

197. Структура мультирезистентного туберкулеза и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам в зависимости от анализа предыдущего опыта лечения / С. А. Черенько и др. // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», Украина, г. Гомель, 12-13 мая 2011 г. С. 242–244.

198. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів / О. А. Журило та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2009. № 1. С. 8–12.
199. Тарасенко О. Р. Ефективність гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний та гостро прогресуючий туберкульоз легень / О. Р. Тарасенко // Укр. пульмонол. журн. 2007. № 1. С. 67–72.
200. Тертишний, М. Г. Використання розчину Етамбутолу для внутрішньовенного введення (Інбутол) в комплексі лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Клінічні випадки // Укр. хіміотер. журн. 2010. № 1–2. С. 116–118.
201. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской лабораторной диагностике / Д.А. Грядунов и др. // Медицинский алфавит. 2009. № 3. С. 10–14.
202. Тодоріко, Л. Д., Єременчук І. В. Ретроспективний аналіз хіміорезистентного туберкульозу легень на Буковині // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2010. № 3. С. 24–28.
203. Тодоріко Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 4. С. 38–41.
204. Тодоріко Л. Д., Петренко В. І., Гришин М. М. Резистентність мікобактерій туберкульозу : міфи та реальність // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ. 2014. № 1 (16). С. 61–67.
205. Тодоріко Л. Д., Петренко В. І., Шевченко О. С. Перспективи подолання туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2016. № 1. С. 72–78.
206. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смерністю / Ю. І. Фещенко та ін. К.: Здоров'я, 2010. 448 с.
207. Україна. Кабінет Міністрів. Про схвалення концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012–

2016 роки : розпорядження Кабінету Міністрів України від 30.11.2011 р. № 1341-р.

208. Ускоренная диагностика множественной лекарственной устойчивости МБТ на основе тест-системы «ТБ-биочип» / М. В. Павлова и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 5. С. 93.

209. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинук и др. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 1. С. 20–26.

210. 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.

211. Фелькер И. Г. Причины неудач в лечении по программе DOTS-PLUS больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью : дис ... канд. мед. наук / И. Г. Фелькер. Новосибирск, 2012. 175 с.

212. Фещенко Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення // Укр. хіміотерап. журн. 2011. № 4. С. 41–43.

213. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. К. : Здоров'я, 2013. 703 с. ISBN 978–966–463–040–3.

214. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Організація лікування хворих на туберкульоз. К. : Здоров'я, 2009. 487 с. ISBN 978–966–463–025–9.

215. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Організація протитуберкульозної допомоги населенню. Київ : Здоров'я, 2012. 656 с.

216. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Турченко Л. В. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби в Україні. URL : <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf> 303

217. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Турченко Л. В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 3. С. 5–10.

218. Фещенко Ю. І., Черенько С. О., Барбова А. І. Туберкульоз із розширеною

резистентністю: епідеміологічні аспекти, проблеми діагностики і лікування // Укр. пульмонол. журн. 2013. № 3. С. 31–33.

219. Фещенко Ю. И., Черенько С.А., Мальцев В. И. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза // Укр. мед. часопис. 2008. № 3 (65). С. 117–125.

220. Фещенко Ю. І., Черенько С. О. Раціональний вибір фторхінолонів для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та порівняльна оцінка їх ефективності та переносності // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2011. № 4. С. 6–13.

221. Ханин А.Л., Долгих С. А., Викторова И. Б. Проблема лекарственно–устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири // Вестник современной клинической медицины. 2011. № 1. С.9–17.

222. Ханин А. Л., Долгих С. А., Викторова И. Б. Формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза во время курса противотуберкулезной химиотерапии. Медицинские аспекты предотвращения эпидемии лекарственно–устойчивого туберкулеза (часть 2) // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. №. 2(7). С. 61–65.

223. Ханин А. Л., Долгих С. А. Эпидемиологические аспекты наблюдения за больными с хронически–лекарственным туберкулезом // Бюлл. Сиб. медицины. 2012. № 3. С. 171–172.

224. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы / И. А. Васильева и др. // Актуальные вопросы фтизиатрии. 2012. № 11. С. 9– 13.

225. Частота офлоксацин– та аміноглікозидрезистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз /Ю.І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2014. № 3. С. 5–7.

226. Частота офлоксацин- та аміноглікозидрезистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз / С. О. Черенько та ін. // Матеріали XV з'їзду СФУЛТ 16 – 18 жовтня 2014 р., м. Київ. С. 122–123.

227. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які були раніше лікованими, та рецидиви захворювання / С. О. Черенько та ін. // Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання : матеріали всеукраїнської науково–практичної конференції. Київ, 2008. С. 78–84.
228. Частота та профіль медикаментозної резистентності *Mycobacterium tuberculosis* у ВІЛінфікованих хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку туберкульозу / О. В. Панасюк та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2015. № 3. С. 31–34.
229. Черенько С. О., Варицька Г. О. Ефективність лікування хворих із новими випадками мультирезистентного туберкульозу, діагностованого за молекулярно–генетичним або фенотиповим методом // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2015. № 2. С. 73–77.
230. Черенько С. О., Гранкіна Н. В., Барбова А. І. Частота офлоксацин– та аміноглікозидрезистентних штамів у хворих на мультирезистентний туберкульоз // Сучасні медичні технології. 2014. № 2 (22). С. 22–26.
231. Черенько С. О., Гранкіна Н. В. Частота та характер побічних реакцій під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії 6–ти і 8–ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. 2015. №. 24 (2). С. 507–513.
232. Черенько С. О., Кібізова Н. І., Погребна М. В. Ефективність ізопаск в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // Сучасні медичні технології. 2014. №. 2. С. 16–21.
233. Черенько С. О. Класифікація мультирезистентного туберкульозу, визначення випадку захворювання та сучасні підходи до його лікування // Укр. пульмонологічний журн. 2008. № 3. С. 10–11.
234. 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 жовтня 2012 р., м. Донецьк . С. 165–166.

235. Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I) // Укр. пульмонол. журн. 2010. № 4. С. 53–58.

236. Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II) // Укр. пульмонол. журн. 2011. № 1. С. 29–32.

237. Чоботар О. П. Переносимість індивідуалізованих режимів хіміотерапії, що містять ізоніазид у високих дозах, в лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. 2015. №. 24 (2). С. 513–518.

238. Шевченко О. С. Мультирезистентный туберкулез: характеристика профилей резистентности выделенных штаммов M. Tuberculosis // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013. №. 2. С. 54–58.

239. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета / О.Г.Комиссарова и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015. №. 3. С 33–37.

240. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / М. К. Винокурова и др. // Фундаментальные исследования. 2013. №. 7. С. 286–290.

241. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в республике Беларусь / Е. М. Скрыгина и др. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 18–23.

242. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий / Н. Л. Карпина и др. // Пробл. туб. и бол. легких. 2010. №3. С. 28–33.

243. 12-month standardized MDR-TB regimen: experience in Camerun / C. Kuaban et al. // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur Malaysia 14–17 November 2012. P. 43.

244. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide and moxifloxacin combinations: a randomised trial / A. H. Diacon et al // *Lancet*. 2012. P. 345–351.
245. β -Lactams against Tuberculosis–New Trick for an Old Dog? / A. H. Diacon et al. // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375. P. 393 – 394.
246. A four-year nationwide molecular epidemiological study in Estonia: risk factors for tuberculosis transmission / K. Toit et al. // *Public Health Action*. 2014. Vol. 4, № 2. P. 34–40.
247. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment / A. Somoskovi et al. // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45. P. 554–557.
248. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis / Katiyar S. K. et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2008. Vol. 12, №2. P. 139–145.
249. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis / H. F. Chambers et al. // *Clin Infect Dis*. 1998. Vol. 26. P. 874–877.
250. Adverse events and patients' perceived health-related quality of life at the end of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Namibia / E. L. Sagwa et al. // *Patient Prefer Adherence*. 2016. Vol. 10. P. 2369–2377.
251. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 / E. Bloss et al. // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010. Vol. 14. P. 275–281.
252. Adverse reaction of TB treatment with 2nd line drugs in a tuberculosis TB dispensary / M. G. Tudorache et al // *Eur. Respir. J*. 2004. V. 24, № 48. C. 648.
253. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk / A. Skrahina et al. // *Eur. Respir. J*. 2012. Vol. 39. P. 1425–1431.
254. Analysis of mortality caused by tuberculosis in Medellín, Colombia, 2012 / L. Villa et al. // *Biomedica*. 2014. Vol. 34(3). P. 425–432.
255. Anti-tuberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey / S. M. M. Kamal et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2015. Vol. 19, № 19. P. 151–156.

256. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature / M. Kargar et al. // *Expert Opin. Drug. Saf.* 2014. Vol. 13, № 7. P. 875–891.
257. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high MDR–TB settings / G. Sotgiu et al. // *Int J Infect Dis.* 2016. Vol. 52. P. 11–17.
258. Bactericidal Activity and Mechanism of Action of AZD5847, a Novel Oxazolidinone for Treatment of Tuberculosis / V. Balasubramanian et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. Vol. 58. P. 495–502.
259. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali et al. // *Eur Respir J.* 2016. Vol. 47(2). P. 394 – 402.
260. Bedaquiline in MDR/XDR–TB cases: first experience on compassionate use / S. Tiberi, S. De Lorenzo, R. Centis et al. // *Eur Respir J* 2014. Vol. 43. P. 289–292.
261. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis / A. S. Pym et al. // *Eur Respir J* 2016. Vol. 47. P. 564–574.
262. Berlin J. A., Golub R. M. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid // *JAMA.* 2014. Vol. 312. № 6. – P. 603–606.
263. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. A. Caminero et al. // *Lancet Infect. Dis.* 2010. Vol. 10. P. 621–629.
264. Brown J., Dooley D., Backer H. Drug-resistant tuberculosis : a survival guide for clinicians 2nd Edn // *Curry International Tuberculosis Center: San Francisco.* 2011. – 324 p.
265. Can the addition of verapamil to bedaquiline-containing regimens improve tuberculosis treatment outcomes? A novel approach to optimizing TB treatment / G. Srikrishna et al. // *Future Microbiol.* 2015. Vol. 10(8). P. 1257–1260.
266. Chang K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // *Respirology.* 2013. Vol. 18. P. 8–21.
267. Characteristics of embB mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Henan, China / Dawei Shi et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66, № 10. P. 2240–2247.

268. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*. In vitro, intracellular, and in vivo studies / C. Jagannath et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995. V. 151. P. 1083–1086.
269. Cherenko S. A., Tarasenko E. R. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin // *Europ. Respir. J.* 2006. V. 28., Suppl. 50. P. 3448.
270. Cherenko S., Litvinenko N. Efficacy of intravenous administration of anti-tuberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Abstracts of 23th ERS Annual Congress 7–11 september, 2013.* P. 2814.
271. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients / M.S. Bolhuis et al. // *Eur Respir J.* 2013. Vol. 42. P. 1614–1621.
272. Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): evidence and perspectives / A. Rendon et al. // *J Thorac Dis.* 2016. Vol. 8 (10). P. 2666–2671.
273. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives / S. Tiberi et al. // *Int J Infect Dis.* 2016. Vol. 52. P. 1–15.
274. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition / G.B. Migliori et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30, № 4. P. 623–626.
275. Clinical failures associated with *rpoB* mutations in phenotypically occult multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* / D. A. Williamson et al. // *Int. J. Tub. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, № 2. P. 216–220.
276. Clofazimine: current status and future prospects / M. Cholo et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. V. 67. P. 290–298.
277. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China / Tang S. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 60, № 9. P. 1361–1367.
278. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study / N. Padayatchi et al. // *J Antimicrob Chemother.* 2014. Vol. 69. P. 3103–3107.
279. Cohen T., Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant M.

Tuberculosis of heterogeneous fitness // *Nature Medicine*. 2004. Vol. 10. P. 1117–1121.

280. Colombani P., Hovhannesian A. Social determinants and risk factors for tuberculosis in national surveillance systems in Europe // *Public Health Action*. 2015. Vol. 5, № 3. P. 194–201.

281. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 // U.S. department of health and human services: NCI, 2010. 196 p.

282. Comolet T. Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence // *Bull. World Health Organ*. 2015. Vol. 93, № 4. P. 279–282.

283. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / Michael Rich et al. // World Health Organization. Geneva. 2014. 403 p.

284. Comparing cost-effectiveness of standardised tuberculosis treatments given varying drug resistance / Stephanie Law et al. // *Eur. Respir. J*. 2014. Vol. 43, № 2. P. 566–581.

285. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate– versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR– and XDR–TB / S. Tiberi et al. // *Eur Respir J*. 2016. Vol. 47. P. 1758–1766.

286. Comparison of recoveries of *Mycobacterium tuberculosis* using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Löwenstein–Jensen medium / Somoskövi A et al. // *J.Clin.microb*. 2000. Vol. 38, № 6. P. 2395–2397.

287. Comparison of the bactericidal activity of various fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* in an in vitro experimental model / R. Cremades et al. // *J. Antimicrob. Chemother*. 2011. Vol. 66. P. 2281–2283.

288. Comparison of the mycobacterium growth indicator tube method and the method of proportion for drug susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis / A. E. Aktas et al. // *Eurasian J Med*. 2014. Vol.46 (2). P. 96–101.

289. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs / C. Reed et al. // *Lancet Infect Dis*. 2015. Vol. 15. P 1131.

290. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs / A. Matteelli et al.

// Lancet Infect Dis. 2015. Vol. 15(10). P. 1131–1132.

291. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug–Resistant and Extensively Drug–Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort / L. Guglielmetti et al. // Clin Infect Dis. 2015. Vol. 60 (2). P. 188–194.

292. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug–resistant and extensively drug–resistant tuberculosis: early experiences and challenges / M. Tadolini et al. // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 49(3). P 1–6.

293. Concordance of programmatic and laboratory–based multidrug–resistant tuberculosis treatment outcomes in Peru / E. R. Alexy et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16. P. 364–369.

294. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta–analysis / G. J. Fox et al. // Eur. Respir. J. 2013. № 41. P. 140–156.

295. Correlation between Genotypic and Phenotypic Testing for Resistance to Rifampicin Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates in Haiti: Investigation of Cases with Discrepant Susceptibility Results / O. Ocheretina et. al. // PLoSOne. 2014. Vol. 9, № 3. P. 2721–2730.

296. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation / Roland Diel et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43, № 2. P.554–565.

297. Countrywide roll–out of Xpert® MTB/RIF in Swaziland: the first three years of implementation / W. Sikhondze et al. // Public Health Action. 2015. Vol. 5, № 2. P. 140–146.

298. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug–resistant tuberculosis: a systematic review and meta–analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16. P. 447–454.

299. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug–resistant and extensively drug–resistant tuberculosis / Koh W–J. et al.] // J. Antimicrob Chemother. 2009. Vol. 64, №2. P. 388–389.

300. Daly L., Bourke G. J., John Wiley & Sons. Interpretation and uses of medical statistics . 2008. – 559 p.

301. Delamanid (OPC–67683) for treatment of multi–drug–resistant tuberculosis /

- G. Sotgiu, et al. // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015. Vol. 13(3). P. 305–315.
302. Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in Uzbekistan: a cross-sectional study / T. V. Belkina et al.]// *BMC Infect Dis.* 2014. Vol. 14. P 1–8.
303. Detection of multi-drug resistance & characterization of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from North– Eastern States of India using GenoType MTBDRplus assay / R. Singhal et al. // *Indian J. Med. Res.* 2014. Vol. 140, № 4. P. 501–506.
304. Determination of critical concentrations of second-line anti-tuberculosis drugs with clinical and microbiological relevance / K. M. Kam et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010. V. 14, № 3. P. 282–288.
305. Determination of Risk Factors for Isoniazid Monoresistance and Multidrug-Resistant Tuberculosis in Treatment Failure Patients / V. Vadwai et al. // *Scandin. J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 44, № 1. P. 48–50.
306. Deun A. V., Maug A. K. 9-month standardized MDR-TB regimen in Bangladesh: an update // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union). Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. P. 42.
307. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment / Shin S. S. et al. // *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182. P. 426–432.
308. Do incentives improve tuberculosis treatment outcomes in the Republic of Moldova? / A. Ciobanu et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 59–63.
309. Drug concentration in lung tissue in multidrug-resistant tuberculosis / O. W. Akkerman et al. // *Eur Respir J.* 2013. Vol. 42. P. 1750–1752.
310. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward / C. D. Acosta et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 3–12.
311. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data / M. Zignol et al. // *Drug Resist Updat.* 2013. Vol. 16. P.108–115.
312. Early bactericidal activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid in patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis / P. R. Donald et al

// Scand J Infect Dis. 2001. Vol. 33. P.466–469.

313. Effectiveness and Safety of Imipenem–Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug–Resistant and Extensively Drug–Resistant Tuberculosis / S.Tiberi et al // Clin Infect Dis. 2016. Vol. 62(9). P. 1188–1190.

314. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate–containing regimens in the treatment of MDR– and XDR–TB / S. Tiberi et al. //Eur Respir J. 2016. Vol. 47(4). P.1235 – 1243.

315. Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Extensively Drug–Resistant Tuberculosis / S. J. Tangg et al. // Japan. J. Inf. Dis. 2011. Vol. 64, № 6. P. 509–512.

316. Efficacy and safety of meropenem–clavulanate added to linezolid–containing regimens in the treatment of MDR–/XDR–TB / S. De Lorenzo et al. // Eur. Respir J. 2013. Vol. 41, №6. P. 1386–1392.

317. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR–TB and XDR–TB: systematic review and meta–analysis / G. Sotgiu et al. // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. P. 1430–1442.

318. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR–TB: a study in China / Tang S. et al. // Eur Respir J. 2015. Vol. 45, №1. P. 161–170.

319. Ensuring rational introduction and responsible use of new TB tools: outcome of an ERS multisector consultation /. G. B. Migliori et al. // Eur Respir J. 2014. Vol.44. P.1412–1417.

320. Ertapenem in the treatment of multidrug–resistant tuberculosis: first clinical experience / S. Tiberi et. al // Eur Respir J. 2016. Vol. 47. P. 333–336.

321. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug–resistant Mycobacterium tuberculosis / A–F. van der Paardt et al. // Eur Respir J. 2015. Vol. 46. P. 444–455.

322. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens / A. N. Zeka et al. // J Clin Microbiol. 2011. Vol. 49, №12. P.4138–4141.

323. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis / Y. W. Kim et al. // *The Int. Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015. Vol.19, № 10. P. 1216–1221.
324. Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis: Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy / A. Trauner et al. // *Drugs*. 2014. Vol. 74. P. 1063–1072.
325. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB) treated with daily/intermittent linezolid / K. C. Chang et al. / 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, USA, IL, 2011. P. 1488.
326. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany / G. B. Migliori et al. // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. Vol. 13, № 5. P. 780–782.
327. Extremely High Prevalence of Multidrug Resistant Tuberculosis in Murmansk, Russia: A Population-Based Study / J. Makinen et al. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011. Vol. 30, № 9. P. 1119–1126.
328. Factors associated with Loss to Follow-up during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis, the Philippines, 2012–2014 / T. E. Tupasi et al. // *Emerging Infectious Dis.* 2016. Vol. 22, № 3. P. 491–502.
329. Factors associated with sputum culture conversion in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis / B. Velayutham et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016. Vol. 12. P. 1671–1676.
330. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China / L. Liang et al. // *Thorax*. 2012. Vol. 67. P. 632–638.
331. Faster for less: the new “shorter” regimen for multidrug-resistant tuberculosis / G. Sotgiu et al. // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 48. P. 1503–1507.
332. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline / M. Tadolini et al. // *Eur Respir J.* 2016. Vol. 48(3). P. 935–938.
333. First national survey of anti-tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis / N. Alikhanova et al. // *Public Health Action*. 2014. Vol. 4, № 2. P. 17–23.

334. Fluoroquinolone and pyrazinamide resistance in multidrug-resistant tuberculosis / C. Pierre-Audigier et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. №. 16. P. 221–223.
335. Foundation for Innovative New Diagnostics Negotiated prices for Xpert® MTB/RIF and FIND country list // URL: http://www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html. Geneva: FIND, 2012.
336. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance / J. Kung et al. // *The open dentistry journal*. 2010. Vol. 4. №. 1. P. 84–91.
337. Genetic polymorphisms in the P2X7 gene and its association with susceptibility to tuberculosis / N. Singla et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, № 2. P. 224–229.
338. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purpose ful implementation / A. S. Piatek et al. // *Glob Health Sci Pract.* 2013. Vol. 21, №1(1). P.18–23.
339. Global tuberculosis control: WHO report 2015 // World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2015. – 164 p.
340. Global tuberculosis control: WHO report 2016 // World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2016. 214 p.
341. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality / Z. Ma et al. // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 2100–2109.
342. Gonzalo X., Drobniewski F. Is there a place for β -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. Vol. 68, №2. P. 366–369.
343. Grandjean L., Moore D. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21 (5). P. 454–461.

344. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children: second edition. 2014 // World Health Organization (WHO), 2014. Geneva. URL : http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/ 5.
345. Guidelines for the national programmatic management of drug-resistant tuberculosis / WHO. Geneva, Switzerland, 2007. P. 361.
346. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization (WHO). Geneva, Switzerland, 2008. P. 247.
347. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / World Health Organization (WHO). Geneva, Switzerland, 2011. P. 44.
348. Hartkoorn R.C., Uplekar S., Cole S. T. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. Vol. 58. P. 2979–2981.
349. Haxaire–Theeuwes M., Diacon A. H, Pym A. Use of bedaquiline (TMC–207) for treatment of MDR–TB // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union). Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. P. 43.
350. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. / A. Piubello et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014. Vol. 18. P. 1188–1194.
351. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR–TB patients in Cameroon. / C. Kuaban et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015. Vol. 19. P. 517–524.
352. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria / G. Shen et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010. V. 35. P. 400–404.
353. High prevalence of childhood multi-drug resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa: a cross sectional study / [cited 2016 Sep 03] // URL : <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-28>. 85
354. High Prevalence of Multidrug-Resistant Tuberculosis, Swaziland, 2009–2010 / E. Sanchez–Padilla et al. // *Emerg. Infect. Dis.* 2012. Vol. 18, № 1. P. 29–37.
355. High prevalence of primary multidrug resistant tuberculosis in persons with no

known risk factors / L. Otero et al. // PLoS One. 2011. Vol. 6. P. 1–5.

356. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova / Helen E. Jenkins et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43, № 4. P.1132–1141.

357. High time to use rapid tests to detect multidrug resistance in sputum smear–negative tuberculosis in Belarus / V. Rusovich et al. // Public Health Action. 2014. Vol. 4, №4. P. 243–248.

358. High treatment success in children treated for multidrug–resistant tuberculosis: an observational cohort study / Seddon J. A. et al. // Thorax. 2014. Vol. 69, №5. P. 458–464.

359. Hillemann D., Rusch–Gerdes S., Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45 (8). P. 2635–2640.

360. Hillemann D., Rusch–Gerdes S., Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin–capreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens //. J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 47 (6). P. 1767–1772.

361. HIV–positive patients treated for multidrug–resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era / E. Palacios et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16. P. 348–354.

362. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR–TB cohort study / M. Bonnet et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016. № 20(2) . P. 177–186.

363. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug–resistant tuberculosis / M. T. Gler et al. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2012. Vol. 16. N 7. P. 955–960.

364. Impact of rapid molecular diagnostic tests on time to treatment initiation and outcomes in patients with multidrug–resistant tuberculosis, Tamil Nadu, India / D. Nair et al. // Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016. Vol. 110(9). P. 534–541.

365. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial / B. Durovni et al. // PLoS Med. 2014. Vol. 11, (12). P. 1–19.
366. Impact of Xpert MTB/RIF for TB diagnosis in a primary care clinic with high TB and HIV prevalence in South Africa: a pragmatic randomised trial / H. S. Cox et al. // PLoS Med. 2014. Vol. 11(11). P. 1–12.
367. In Vitro and In Vivo Activities of Three Oxazolidinones against Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis / M. Zhang et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2014. Vol. 58. P. 3217–3223.
368. In Vitro and In Vivo Efficacy of β -Lactams against Replicating and Slowly Growing/Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis / Solapure S. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57, № 6. P. 2506–2510.
369. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates /Helen E. J. et al. // Lancet. 2014. Vol. 383. P. 1572–1592.
370. Independent predictors oftuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study / D. J. Pepper et al. // AIDS Res Ther. 2015. Vol. 12. P.1– 9.
371. Individualised second line anti-tuberculous therapy for an extensively resistant pulmonary tuberculosis (XDR PTB) in East Malaysia / M. Redzwan et al. // Med. J. Malaysia. 2015. Vol. 70, № 3. P. 200–204.
372. Influence of previous tuberculosis treatment history on acid-fast bacilli smear and culture conversion / J. Lee et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. № 16. P. 1344–1348.
373. Interactions of linezolid and second-line anti-tuberculosis agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in vitro and in vivo / W. Zhao et al. // Int J Infect Dis. 2016. Vol. 52. P.23–28.
374. Jaganath D., Lamichhane G., Shah M. Carbapenems against Mycobacterium tuberculosis: a review of the evidence // Int J Tuberc Lung Dis. 2016. Vol. 20(11). P. 1436–1447.

375. Kakkar A. K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls // *Tuberculosis*. 2014. Vol. 94, № 4. P. 357–362.
376. Kibleur Y, Veziris N. French Nationwide Cohort Temporary Utilization Authorization Survey of GranuPAS(®) in MDR–TB patients / *Chemotherapy*. 2014. V. 60, №3. P. 174–179.
377. Knowledge and practices about multidrug–resistant tuberculosis amongst healthcare workers in Maseru / N. Malangu, O. D. Adebajo // *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med*. 2015. Vol. 7, № 1. P. 1–5.
378. Lee Y–Y., Lin J. L. The effects of trust in physician on self–efficacy, adherence and diabetes outcomes // *Soc Sci Md*. 2009. Vol. 68. P.1060–1068.
379. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of amikacin and kanamycin in patients with multidrug–resistant tuberculosis / J.A. Dijkstra et al. // *Int J Antimicrob Agents*. 2015. Vol. 46(3). P. 332–337.
380. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug–resistant tuberculosis treatment in India / Singla R. et al. // *Eur Respir J*. 2012. Vol. 39, №4. P. 956–962. .
381. Linezolid for XDR–TB – Final Study Outcomes / Lee M et al. // *N. Engl. J. Med*. 2015. № 373. P. 290–291.
382. Linezolid in the treatment of MDR–TB: a retrospective clinical study / H–B. Xu et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012. Vol. 16. P. 358–363.
383. Linezolid tolerability in multidrug–resistant tuberculosis: a retrospective study / M. S. Bolhuis et al. // *Eur. Respir. J*. 2015. Vol. 46, № 3. P. 903–906.
384. Loddenkemper R., Sotgiu G., Carole D. Cost of tuberculosis in the era of multidrug resistance: will it become unaffordable? // *Eur. Respir. J*. 2012. Vol. 40. P. 9–11.
385. Long–term mortality assessment of multidrug–resistant tuberculosis patients treated with delamanid / C. D. Wells et al. // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45(5). P. 1498–1501.

386. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis / L. Guglielmetti et al. // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 49(3). P 1–6.
387. Loss-To-Follow-Up on Multidrug Resistant Tuberculosis Treatment in Gujarat, India: The WHEN and WHO of It / K. S. Shringarpure et al/ // *PLoS One*. 2015. Vol. 10(7): URL : e0132543. doi: 10.1371/journal.pone.0132543 (дата звернення: 03.12.2016).
388. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains / G. Sotgiu et al. // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 287–289.
389. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains / T. Weiss et al. // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 285–287.
390. Litvinenko N., Cherenko S. Prevalence and trend of ofloxacin-resistance including XDR-TB among MDR-TB cases in Ukraine // *Abstracts of 25th ERS Annual Congress 26–30 september, 2015*. P. 2721.
391. 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 // *Abstracts of 25th ERS Annual Congress 26–30 september, 2015*. P. 3335.
392. Litvinenko N., Cherenko S., Veremeenko R. Experience of using the venous port-catheter «Polyside» for intravenous application of anti-TB drugs for MDRTB patients // *45 th Union world conference of lung health: tez. of rep. – Spain, Barcelona, 2014*. Vol. 18 (11). P. 185.
393. Litvinenko N., Varytska G., Denisov O. Opportunities of application of short regimens for multidrug-resistant tuberculosis at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase // *Abstracts of 26th ERS Annual Congress 26–30 september, 2016*. P. 1915.
394. M'imunya J. M., Kredo T., Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Issue 5. Art. No.: CD006591. DOI: 10.1002/14651858.CD006591.pub2
395. Management and treatment outcomes of MDR–TB: results from a setting with

- high rates of drug resistance / Ahmad N. et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2015. Vol. 19, № 9. P. 1109–1114.
396. Management and treatment outcomes of patients enrolled in MDR–TB treatment in Viet Nam / N. T. M. Phuong et al. // Public Health Action. 2016. Vol. 6, № 1. P. 25–31.
397. Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing? / N. Lytvynenko et al. // Public health action. 2014. Vol. 4 (3). P. 67–75.
398. Management of patients with multidrug resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement / Ch. Lange et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. P. 23–63.
399. Mass incarceration can explain population increases in TB and multidrug-resistant TB in European and central Asian countries / D. Stuckler et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. Vol. 105. P. 13280–13285.
400. Mattelli A., Roggi A., Carvalho A. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management // Clinical Epidemiology. 2014. № 6. P. 111–118.
401. Meropenem–clavulanic acid has high in vitro activity against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* / D. L. Forsman et al. // Antimicrob Agents Chemother. 2015. Vol. 59. P. 363.
402. Merza M., Masjedi M. R. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR) and extremely drug resistant tuberculosis (XXDR): risk factors and molecular perspectives // Iranian J of Clinical Inf. Dis. 2010. Vol. 5(3). P. 174–188.
403. MICs and MBCs of levofloxacin, clarithromycin, and KRM–1648 for *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex residing in MONO–MAC–6 human macrophage-like cell and A–549 human type II alveolar epithelial cell lines / K. Sato et al. // Kekkaku. 1999. Vol. 74, № 7. P. 571–577.
404. Modelling the effect of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan / J. M. Trauer et al. // BMC Med. 2016. Vol. 14(1). P. 2–11.

405. Moodley R., Godec T.R. Short-course treatment for multidrug resistant tuberculosis: the STREAM trials / R. Moodley. // *Eur Respir Rev*. 2016. Vol. 25. P. 29–35.
406. Morrison J., Pai M., Hopewell P. C. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis*. 2008. № 8. P. 359–368.
407. Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: trends, characteristics and treatment outcomes / L. Kukša et al. // *Public Health Action*. 2014. Vol. 4, №2. P. 47–53.
408. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis / T. Maitre et al. // *Med Mal Infect*. 2017. Vol. 47(1). P. 3–10.
409. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997–2008: demographic and disease characteristics / J. Minion et al. // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. 1–8.
410. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker et al. // *Emerg. Infect. Dis*. 2008. Vol. 14, № 11. P. 1700–1706.
411. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Multi-Ethnic Region, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China / Y. C. Qi et al. // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 2. P. 3210–3215.
412. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the West Europe and United States: Epidemiology, Surveillance, and Control / G. B. Migliori et al. // *Clin. Chest Med*. 2009. Vol. 30. P. 637–665.
413. Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications [Text] / S. Royce, D. Falzon, C. van Weezenbeek et al. // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013. Vol. 17. P. 511–513.
414. Multidrug resistant tuberculosis among category I treatment failures—a retrospective study / N. Singh et al. // *Indian J Tuberc*. 2014. Vol. 61(2). P. 148–151.
415. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A. H. Diacon et al. // *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 371(8). P. 723–732.

416. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology and risk factors / S. Smaoui Fourati et al. // *Rev Pneumol Clin*. 2015. Vol. 71(4). P. 233–241.
417. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors / A. Skrahina et al. // *Bull World Health Organ*. 2013. Vol. 91. P. 36–44.
418. Multidrug resistant tuberculosis treatment in India / R. Prasad et al. // *Drug Discov. Ther.* 2015. Vol. 9, № 3. P. 156–164.
419. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Port-au-Prince, Haiti / O. Ocheretina et al. // *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2012. Vol. 31, № 3. P. 221–224.
420. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method / C. D. Mitnick et al. // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 48. P. 1160–1170.
421. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // 2012. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952439>.
422. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam / N.T.N. Lan et al. // *Emerg Infect Dis*. 2003. Vol. 9. P. 1633–1635.
423. *Mycobacterium tuberculosis* Folate Metabolism and the Mechanistic Basis for para-Aminosalicylic Acid Susceptibility and Resistance / Yusuke Minato et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2015. V. 59, № 9. P. 5097–5106.
424. National survey of drug-resistant tuberculosis in China / Y. Zhao et al. // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 2161–2170.
425. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects / Alimuddin I Zumla et al. // *Lancet Infect. Dis*. 2014. № 14. P. 327–340.
426. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future / C. Lienhardt et al. // *J Infect Dis*. 2012. Vol. 205. P. 241–249.
427. New treatment options for multidrug-resistant tuberculosis / S. K. Field et al. // *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2012. Vol. 6, № 5. P. 255–268.

428. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011 / Gegia M. et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013. Vol. 17, №5. P. 624–629.
429. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / T. Dey et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. Vol. 68. P. 284–293.
430. Patterns of pncA mutations in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients in South Korea / H. J. Kim et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. № 16. P. 98–103.
431. Pattern of primary tuberculosis drug resistance and associated treatment outcomes in Transnistria, Moldova / O. Dolgusev, N. Obevzenko, O. Padalco et al.// *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 64–66.
432. Performance of decentralised facilities in tuberculosis case notification and treatment success in Armenia / K. Davtyan et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 13–16.
433. Performance of the GenoType MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampicin and isoniazid in strains of *Mycobacterium tuberculosis* with low and high level resistance / Brossier F. et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2006. Vol. 44, № 10. P. 3659–3664.
434. Pontali E., D'Ambrosio L., Migliori G.B. Monitoring predictors of mortality: A necessary action to reach TB elimination // *Rev Port Pneumol.* 2015. Vol. 21(6). P. 295–298.
435. Poor treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gomel Region, Republic of Belarus / A. Khaliaukin et al. // *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 24–28.
436. Population-level impact of shorter-course regimens for tuberculosis: a model-based analysis / M. O. Fofana et al. // *PLoS One.* 2014. URL : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096389>.
437. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-Plus projects / E. V. Kurbatova et al. // *Tuberculosis (Edinb).*

2012. Vol. 92. P. 397–403.

438. Predictive exogenous conditions for tuberculosis treatment default / S. Ciobanu et al. // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція*. 2015. № 3. P. 35–38.

439. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / K. Blöndal et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, № 9. P. 1228–1233.

440. Preliminary Favorable Outcome for Medically and Surgically Managed Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, France, 2009–2014 / H. Benoît et al. // *Emerg Infect Dis.* 2016. Vol. 22(3), P. 518–521.

441. Prevalence and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study / T. Dalton et al. // *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 1406–1417.

442. Prevalence of fluoroquinolone- resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine / N. Litvinenko et al. // *Abstracts of 23th ERS Annual Congress 7–11 september, 2013.* P. 2819.

443. Prevalence of XDR, ofloxacin- and aminoglycosid-resistance among different MDR tuberculosis cases / N. Litvinenko et al. // *45 th Union world conference of lung health: tez. of rep. – Spain, Barcelona, 2014.* Vol. 18 (11). P. 189.

444. 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.* P. 2813..

445. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab / B. Bhushan et al. // *Indian J Tuberc.* 2014. Vol. 61(4). P. 318–324.

446. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis / K.C. Chang et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. № 10. P. 1300–1312.

447. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology / D. Helb et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48 (1). P. 229–237.

448. Rapid Detection of Rifampicin- and Isoniazid-Resistant *Mycobacterium*

- tuberculosis by High-Resolution Melting Analysis / C. Danny et al. // J.Clin. microb. 2010. Vol. 48, № 4. P. 1047–1054.
449. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance / C. C. Boehme et al. // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363 (11). P. 1005–1015.
450. Rationale and limitations of the current recommendations of the World Health Organization for the treatment of MDR-TB / E. Jaramillo et al // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union). Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. P. 42.
451. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis [Text] / G.Sulis, R. Centis, G. Sotgiu et al. // NPJ Prim Care Respir Med. 2016. Vol. 26. P 1–8.
452. Reducing the price of treatment for multidrug-resistant tuberculosis through the Global Drug Facility / K. Lunte et al. // Bull. World Health Organ. 2015. Vol. 93, № 4. P. 279–282.
453. Resistance to fluoroquinolones and secondline injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes / D. Falzon et al. // Eur Respir J. 2013. Vol. 42, №1. P. 156–168.
454. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study / E. Cambau et al. // Antimicrob Chemother. 2015. Vol. 70(3). P. 686–696.
455. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard / V. Deun et al. // J. Clin. Microbiol. 2013. V. 51. P. 2633–2640.
456. Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia / G. Kuchukhidze et al. // Public Health Action. 2014. Vol. 4 (Suppl 2). P. 41–46.
457. Risk Factors for Acquisition of Drug Resistance during Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment, Arkhangelsk Oblast, Russia, 2005–2010 /S. E. Smith et al. // Emerg Infect Dis. 2015. Vol. 21(6). P. 1002–1011.
458. Risk factors for drug-resistant tuberculosis patients in Lithuania, 2002–2008. / Y. Balabanova et al. // Eur Respir J. 2012. Vol. 39. P. 1266–1269.
459. Risk factors for high death and loss-to-follow-up rates among patients with multidrug-resistant tuberculosis at a programmatic management unit / A. Javaid

- et al. // Am J Infect Control. 2016. URL : [http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(16\)30816-1/fulltext](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(16)30816-1/fulltext). (дата звернення: 08.11.2016).
460. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia / E. V. Kourbatova et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2006. Vol. 10. P. 1224–1230.
461. Risk factors of treatment default and death among tuberculosis patients in a resource-limited setting / I. Alobu et al. // Asian Pac J Trop Med. 2014. Vol. 7. P. 977–984.
462. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies / [cited 2016Aug 25] // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902362/>.
463. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis / Hwang T. J. et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2013. Vol. 17 № 10. P. 1257–1266.
464. Salfinger M., Migliori G. B. Bedaquiline: finding the pores on the pot // Eur Respir J. 2015. Vol. 46. P. 289–291.
465. Salfinger M., Migliori G. B. Bedaquiline: 10 years later, the drug susceptibility testing protocol is still pending // Eur Respir J. 2015. Vol. 45. P. 317–321.
466. Sanderson S., Tatt I. D., Higgins J. P. T. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography // International journal of epidemiology. 2007. T. 36. №. 3. P. 666–676.
467. Sangsayunh P., Chuchothawon C. Genotype MTBDR plus (Hain) test in suspected MDR-TB patients // J Med Assoc Thai. 2014. Vol. 97(10). P. 1028–1032.
468. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes / J. G. Pasipanodya et al. // J Infect Dis. 2013. Vol. 208. P. 1464–1473.
469. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. / A. Van Deun et al. // Am J Respir Crit Care Med. 2010. Vol. 182 (5). P. 684–692.

470. Sloan D.J., Lewis J. M. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016. Vol. 110(3). P. 163–172.
471. Spigelman M.K. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline // *J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 196, №1. P.28–34.
472. 'Sputnik': a programmatic approach to improve tuberculosis treatment adherence and outcome among defaulters / I.Y. Gelmanova et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011. Vol 15(11). P. 1373–1379.
473. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / A. Toczec et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013. Vol.17. P. 299–307.
474. Sotgiu G., Pontali E, Migliori G. B. Linezolid to treat MDR/XDR tuberculosis: available evidence and future scenarios // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.45. P. 25–29.
475. Substandard and falsified anti-tuberculosis drugs: a preliminary field analysis / R. Bate, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013. Vol. 17– P. 308–311.
476. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. / K. J. M. Aung et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014. Vol.18. P. 180–1187.
477. Surgical interventions for pulmonary tuberculosis in Mumbai, India: surgical outcomes and programmatic challenges / S. Shirodkar et al. // *Public Health Action.* 2016. Vol. 6, № 3. P. 193–198.
478. Switching doctors: predictors of voluntary disenrollment from a primary physician's practice / D. G. Safran et al. // *J Fam Pract.* 2001. Vol. 50. P. 130–136.
479. Synthesis and evaluation of Pretomanid (PA-824) oxazolidinone hybrids / D. F. Rakesh et al. // *Bioorg Med Chem Lett.* 2016. Vol. 26(2). P. 388–391.
480. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis / M. Gopal et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013. Vol. 17. P. 1001–1007.
481. The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drugresistant tuberculosis (MDR-TB) [STREAM-TRIAL]. [cited 2016 Sep 12].URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164715/>.

482. The experience of bedaquiline implementation at a decentralised clinic in South Africa / R. Cariem et al. // *Public Health Action*. 2016. Vol. 6, № 3. P. 190–192.
483. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and metaanalysis, and clinical practice guideline: a systematic review / X. Zeng et al. // *Journal of Evidence Based Medicine*. 2015. Vol. 8. №. 1. P. 2–10.
484. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis / H. S. Cox et al. // *Bull World Health Organ*. 2015. Vol. 93, № 7. P. 491–497.
485. The NIX-TB TRIAL of pretomanid, bedaquiline and linezolid to treat XDR-TB / F. Conradie et al. // *CROI. USA, Seattle, 2017*. Vol. 7. P. 80.
486. The role of EIS mutations in the development of kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region / M. B. Gikalo et al. // *J. Antimicrob. Chemother*. 2012. Vol. 67. P. 2107–2109.
487. The socioeconomic impact of multidrug resistant tuberculosis on patients: results from Ethiopia, Indonesia and Kazakhstan / S. van den Hof et al. // *BMC Infectious Diseases*. 2016. Vol. 16(470). P. 2–14.
488. Treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Latvia, 2006–2010 / I. Lucenko et al. // *Public Health Action*. 2014. Vol. 4, № 2. P. 54–58.
489. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / E. W. Orenstein et al. // *Lancet Infect. Dis*. 2009. Vol. 9. P. 153–161.
490. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis / K-W. Jo et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2014. Vol. 18. P. 39–43.
491. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis / D. Ettehad et al. // *Lancet Infec Dis*. 2012. Vol. 12. P. 449–456.
492. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited / S. Tiberi et al. // *Eur Respir J*. 2016. Vol. 47(2). P. 664–667.

493. Tuberculosis in health care workers in Belarus / D. Klimuk et al. // Public Health Action. 2014. Vol. 4, № 2. P. 29–33.
494. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients / L. Grandjean et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2011. Vol. 15, № 9. P. 1164–1169.
495. Tuberculosis in Malaysia: predictors of treatment outcomes in a national registry / S. M. Liew et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2015. Vol. 19. P. 764–771.
496. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes / C. H. Lin et al. // BMC Infect Dis. 2014. Vol. 14. P. 1–8.
497. Tuberculosis patients' knowledge and beliefs about tuberculosis: a mixed methods study from the Pacific Island nation of Vanuatu // K. A. Viney et al. // BMC Public Health. 2014. Vol.14 P. 467–479.
498. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data / D. Falzon et al. // Lancet Infect Dis. 2013. Vol. 13. P. 690–697.
499. US Department of Health and Human Services. Quick guide to health literacy. URL: <http://health.gov/communication/literacy/quickguide/Quickguide.pdf>. (дата звернення: 18.12.2016).
500. Vella V., Racalbuto V., Guerra R. Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2011. Vol. 15, № 9. P. 1170–1175.
501. Vilchèze C., Jacobs W. R. The Combination of Sulfamethoxazole, Trimethoprim, and Isoniazid or Rifampin Is Bactericidal and Prevents the Emergence of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. 2012. Vol. 56, № 10. P. 5142–5148.
502. Wells, C. Delamanid: a promising new treatment for MDR-TB // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union). Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. P. 43.
503. Werf M. J., Langendam M.W., Manissero E. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 39. P. 1511–1519.
504. Werf M. J., Langendam M. W., Sandgren A. Lack of evidence to support policy

development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients: two systematic reviews // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol. 16, № 3. P. 288–296.

505. WHO Group 5 Drugs and Difficult Multidrug-Resistant Tuberculosis : a Systematic Review with Cohort Analysis and Meta-Analysis / Kwok-Chiu Chang et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. P. 4097–4104.

506. WHO guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis / WHO. Geneva, Switzerland, 2013. P. 233.

507. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / D. Falzon et al. // *Eur. Respir. J.* 2011. № 38. P. 516–528.

508. WHO multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) 2010 Global Report on Surveillance and response / WHO: Geneva, 2010. P. 25–30.

509. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update / WHO: Geneva, 2016. 60 p.

510. Wild-type distributions of seven oral second-line drugs against *Mycobacterium tuberculosis* / T. Schön et al. // *Int J Tuberc Lung.* 2011. Vol. 15. P. 502–509.

511. Wing-Wai Y., Lange C. Linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis: the way forward? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 631–632.

512. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur Respir J.* 2015. Vol. 46, № 5. P. 1461–1470.

513. Zumla A., Nahid P., Cole S.T. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens // *Nat Rev Drug Discov.* 2013. Vol. 12. P. 388–404.

Додаток А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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.
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.
3. Литвиненко Н. А. Основні несприятливі фактори, що впливають на результати лікування хворих із мультирезистентним туберкульозом легень [Текст] / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. - 2011. - Вип. 20., кн. 2. - С. 179–183.
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.
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. Роєнко, С. П. Василенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2012. - № 4 (11). - С. 85–91.
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.

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 // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. - № 3. - С. 114–117.
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 // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. - № 1–2. - С. 43–46.
9. Литвиненко Н. А. Раціональний вибір фторхінолонів для лікування туберкульозу із розширеною резистентністю МБТ [Текст] / Н. А. Литвиненко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. - 2012. - Вип. 21., кн. 2. - С. 607–612.
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.
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. хіміотерап. журн. - 2013. - № 2 (29). - С. 16–20.
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. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013. Вип. 22., кн. 2. С. 394–399.
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. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2014. - Вип. 23., кн. 3. - С. 497–503.

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.

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.

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.

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. - том 20 № 2 (78). - С. 74–80.

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. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. -2016. - Вип. 26. - С. 440–450.

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.

20. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, Л. М. Процик, Н. В. Гранкіна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2016. - № 2. - С. 22-29.
21. Литвиненко Н. А. Эффективность коротких режимов химиотерапии с внутривенным применением противотуберкулёзных 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.
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.
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.
24. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Л. М. Процик [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. - 2017. - № 4 (31). - С. 31–35.
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.
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.

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.] // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции», Украина, г. Гомель, 12-13 мая 2011 г. 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». Баку. 20-22 октяб 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 жовтня 2012 р., м. Донецьк . 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. 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. 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. 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 СФУЛІТ 16 – 18 жовтня 2014 р., м. Київ. 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. – Spain, 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. 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. 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. 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. пульмонол. журн. - 2016. - № 2. - С. 26–27.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Науково-практична конференція “Актуальні питання діагностики та лікування мультирезистентного туберкульозу”, м. Київ, 12 травня 2011 р., (форма участі - доповідь).

“Всеукраїнська науково-практична конференція з питань протидії та контролю над захворюванням на туберкульоз в Україні”, м. Київ, 16-18 листопада 2011 р., (форма участі - доповідь).

Науково-практична конференція “Актуальні питання виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в сучасних умовах, присвячена Всесвітньому Дню боротьби з туберкульозом” м. Київ, 29 березня 2012 р. (форма участі - доповідь).

Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування мультирезистентного туберкульозу, міжнародні підходи та національний досвід», м. Київ, 28 листопада 2012 р., (форма участі - доповідь).

Європейський респіраторний Конгрес, м. Барселона, 7-11 вересня 2013 р. (форма участі – тези, доповідь).

V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України, м. Київ, 6-8 листопада 2013 р., (форма участі - доповідь).

45-та Всесвітня конференція Союзу боротьби з легеневиими захворюваннями, м. Барселона, 28 жовтня – 1 листопада 2014 р. (форма участі – тези, доповідь).

Науково-практична конференція на тему: “Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах, міжнародні підходи та національний досвід”, м. Київ, 26 березня 2015 р. (форма участі - доповідь).

“Хірургічне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень», м. Дніпропетровськ, 24 квітня 2015 р. (форма участі - доповідь).

Науково-практичній конференції «Актуальні питання торакальної хірургії» (другі Горовенківські читання), присвячена до 101-річчя з дня народження професора Горовенка Г. Г., м. Київ, 22 травня 2015 р., (форма участі - доповідь).

Європейський респіраторний Конгрес, м. Амстердам, 26-30 вересня 2015 р. (форма участі – тези, доповідь).

Науково-практична конференція на тему: “Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах”, м. Київ, 24 березня 2016 р., (форма участі – тези, доповідь).

Вебінар «Організаційні питання реєстрації та ведення побічних реакцій на усіх етапах надання медичної допомоги (стаціонарний, амбулаторний), м. Київ, 24 листопада 2016 р., (форма участі - доповідь).

Європейський респіраторний Конгрес, м. Лондон, 3-7 вересня 2016 р., (форма участі – тези, доповідь).

7-ма Європейська конференція Союзу боротьби з легеневиими захворюваннями, м. Братислава, 22-24 червня 2016 р., (форма участі – доповідь).

Науково-практична конференція на тему: “Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах”, м. Київ, 30 березня 2017 р., (форма участі – тези, доповідь).

Європейський респіраторний Конгрес, м. Мілан, 9-13 вересня 2017 р., (форма участі – тези, доповідь).

48-та Всесвітня конференція Союзу боротьби з легеневиими захворюваннями, м. Гвадалахара, 11-14 жовтня 2017 р., (форма участі – тези, доповідь).

Додаток Б

КОПІ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «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»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (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. 22 – 29.)

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення хіміорезистентних форм туберкульозу за період з 01.02.2017 р. по 05.10.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Боророва О. Л.

(підпис)

(ПІБ)

Дата *6 листопада* 20 *17* р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 В. о. головного лікаря
 ДУ «Національний інститут
 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г.
 Яновського НАМН України»
 д.м.н., професор Опанасенко М. С.

_____ 2017 рік



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
 ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
 ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
 МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «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»

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. **Джерело інформації** стаття 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. 22 – 29.)

4. **Де і коли впроваджено:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення мультирезистентного туберкульозу за період з 05.01.2017 р. по 10.10.2017 р.

5. **Ефективність впровадження:** Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. **Зауваження** _____

Відповідальний за впровадження _____

Давиденко В.В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 8.12 2017 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «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»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (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. 22 – 29.)

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення мультирезистентного туберкульозу за період з 02.09.2017 р. по 05.12.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. Зауваження

Відповідальний за впровадження

Шукатка В.В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 18 грудня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «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»

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. **Джерело інформації** стаття (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. 22 – 29.)

4. **Де і коли впроваджено:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення мультирезистентного туберкульозу за період з 15.09.2017 р. по 05.12.2017 р.

5. **Ефективність впровадження:** Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. **Зауваження**

Відповідальний за впровадження

Зубаль О. П.

(підпис)

(ПБ)

Дата 25 грудня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря
з лікувальної роботи

КУ «Одеська обласна
туберкульозна клінічна лікарня»
Слесейдіс М. Н.

«12» грудня 2017 рік

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «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»

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. **Джерело інформації** стаття 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. 22 – 29.)

4. **Де і коли впроваджено:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення мультирезистентного туберкульозу за період з 02.09.2017 р. по 05.12.2017 р.

5. **Ефективність впровадження:** Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. **Зауваження**

Відповідальний за впровадження

Тимофєєв Р. П.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 12 грудня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
КЗ «Полтавський обласний
клінічний протитуберкульозний
диспансер»
В.І. Печериця

«06» фрул 2017 рік

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «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»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкіна.

3. Джерело інформації стаття (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. 22 – 29.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» з 10.01.2017 р. по 25.08.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____


(підпис)

Бігун Л.В.

(ПІБ)

Дата 07.09.2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар Івано-Франківського
фтизіопульмонологічного центру

Малофій Л. С.
“15” жовтня 2017 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Литвиненко, Н. А. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, паску) у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна та ін. // Буковинський медичний вісник .– 2016.– том 20 № 2 (78). – С. 74-80.)

4. Де і коли впроваджено: Івано-Франківський фтизіопульмонологічний центр за період з 02.12.2016 р. по 03.07. 2017 р.

5. Ефективність впровадження: Бактеріовиділення припинилось на кінець ІФХТ у 84,4 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних ПТП з додаванням циклосерину порівняно з 70,9 % хворими, без циклосерину ($p < 0,05$). На кінець ОКХТ лікування було ефективне у 46,9 % хворих проти 30,2 % хворих ($p < 0,05$). На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припиняється у 79,1 % хворих, яким додатково призначали ПАСК до 5-ти ефективних ПТП проти 75,0 % хворих, без ПАСКу ($p > 0,05$); на кінець ОКХТ «ефективне лікування» встановлено у 43,3 % проти 35,0 % хворих ($p > 0,05$)

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

В. Митке дояр

Манів Л. Я.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Івано-Франківського
фтизіопульмонологічного центру

Малофій Л. С.

“05” серпня 20 17 р

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЙ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова

3. Джерело інформації стаття (Фещенко, Ю. І. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів [Текст] / Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, М. В. Погребна та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № . – 2 (25). – С. 22 – 29)

4. Де і коли впроваджено: Івано-Франківський фтизіопульмонологічний центр за період з 10.01.2017 р. по 03.06. 2017 р.

5. Ефективність впровадження: Показника «успішне лікування» досягли у 62,0 % хворих на МРТБ (без РРТБ), раніше не лікованих від туберкульозу, та у 53,7 % хворих лікованих ПТП I ряду ($p > 0,05$), порівняно з 38,1 % хворих, які в анамнезі мали досвід застосування ПТП II ряду ($p < 0,05$). У хворих на РРТБ без анамнезу прийому ПТП або лікованих тільки ПТП I ряду встановлено тенденцію щодо вищої ефективності лікування порівняно з лікованими ПТП I—II ряду: на момент завершення ОКХТ показник «успішне лікування» встановлено у 53,3 і 38,7 % порівняно з 28,5 % ($p > 0,05$).

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Дата 05 серпня 20 17 р.

Манів Л. Я.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

КЗ

«Нікопольський
протитуберкульозний диспансер



2017 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Литвиненко, Н. А. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, паску) у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна та ін. // Буковинський медичний вісник .– 2016.– том 20 № 2 (78). – С. 74-80.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Нікопольський протитуберкульозний диспансер ДОР» з 05.11.2016 р. по 23.03.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Бактеріовиділення припинилось на кінець ІФХТ у 84,4 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних ПТП з додаванням циклосерину порівняно з 70,9 % хворими, без циклосерину ($p < 0,05$). На кінець ОКХТ лікування було ефективне у 46,9 % хворих проти 30,2 % хворих ($p < 0,05$). На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припиняється у 79,1 % хворих, яким додатково призначали ПАСК до 5-ти ефективних ПТП проти 75,0 % хворих, без ПАСКу ($p > 0,05$); на кінець ОКХТ «ефективне лікування» встановлено у 43,3 % проти 35,0 % хворих ($p > 0,05$)

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Дата 25 03 2017 р.

(підпис)

Грамліна Н. В.

(ПІБ)



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «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»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкіна.

3. Джерело інформації стаття (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. 22 – 29.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» ДОР» з 10.01.2017 р. по 25.08.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Дата 15 серпня 2017 р.

(підпис)

Гранкіна Н. В.

(підп.)



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «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»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкіна.

3. Джерело інформації стаття (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. 22 – 29.)

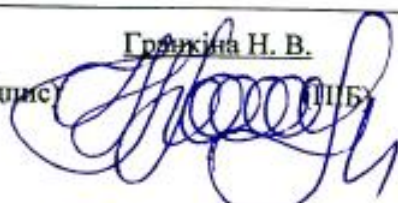
4. Де і коли впроваджено: КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» ДОР» з 10.01.2017 р. по 25.08.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Дата 11 серпня 20 17 р.

Гранкіна Н. В.
(підпис) 



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Литвиненко, Н. А. 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 та ін. // Збірн. Наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2016. – Вип. 26. – С. 440–450.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» ДОР з 15.12.2016 р. по 27.06.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування хворим на РРТБ кларитроміцину додатково до 5-ти ПТП (без лінезоліду) не призводить до підвищення ефективності лікування на момент завершення ОКХТ. Застосування клофазиміну дозволяє зберегти «ефективне лікування» на момент завершення ОКХТ: втрата ефективності лікування становила усього 5,0 %, проти 16,9 % серед хворих, у котрих клофазимін не застосовували.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Дата 25 червня 2017 р.

Гравіна Н. В.
(підпис) _____ (ПІБ)



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «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»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкіна.

3. Джерело інформації стаття 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. 22 – 29.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР» з 10.01.2017 р. по 25.08.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на РР ТБ у порівнянні із застосуванням пероральної форми призвело до: припинення бактеріовиділення у 97,1% проти 94,3% хворих ($p > 0,05$), скорочення термінів конверсії мокротиння до $46 \pm 6,0$ проти $109 \pm 9,2$ діб ($p < 0,05$), зниження загальної вартості лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування до 57,342.2 грн проти 60,543.5 грн.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Гранкіна Н. В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 15 лютого 2017р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (klarитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Литвиненко, Н. А. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (klarитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ [Текст] / Н. А. Литвиненко, О. П. Чоботар, М. В. Погребна та ін. // Збірн. Наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2016. – Вип. 26. – С. 440–450.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР» з 15.12.2016 р. по 27.06.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування хворим на РРТБ klarитроміцину додатково до 5-ти ПТП (без лінезоліду) не призводить до підвищення ефективності лікування на момент завершення ОКХТ. Застосування клофазиміну дозволяє зберегти «ефективне лікування» на момент завершення ОКХТ: втрата ефективності лікування становила усього 5,0 %, проти 16,9 % серед хворих, у котрих клофазимін не застосовували.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Гранкіна Н. В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 19 травня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Литвиненко, Н. А. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, паску) у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна та ін. // Буковинський медичний вісник .– 2016.– том 20 № 2 (78). – С. 74-80.)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР» з 05.11.2016 р. по 23.03.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Бактеріовиділення припинилось на кінець ІФХТ у 84,4 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних ПТП з додаванням циклосерину порівняно з 70,9 % хворими, без циклосерину ($p < 0,05$). На кінець ОКХТ лікування було ефективне у 46,9 % хворих проти 30,2 % хворих ($p < 0,05$). На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припиняється у 79,1 % хворих, яким додатково призначали ПАСК до 5-ти ефективних ПТП проти 75,0 % хворих, без ПАСКу ($p > 0,05$); на кінець ОКХТ «ефективне лікування» встановлено у 43,3 % проти 35,0 % хворих ($p > 0,05$)

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Дата 1 грудня 2017 р.

Гранкіна Н. В.
(підпис) _____ (ПІБ)