

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

Варицька Ганна Олександрівна

УДК 616.24-002.5-085.2/3-07:615.015.8.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ СКОРОЧЕНОГО КУРСУ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

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

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Зайков Сергій Вікторович, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович,

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

доктор медичних наук, доцент

Разнатовська Олена Миколаївна,

Запорізький державний медичний університет, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться " 29 " травня 2018 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10).

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

Автореферат розісланий " 27 " квітня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вкрай важливою складовою сучасної епідемії туберкульозу (ТБ) є його мультирезистентні форми (ВООЗ, 2015). Так, у 2015 р. на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ) захворіли 480 000 пацієнтів та ще 100 000 осіб захворіли на ТБ зі стійкістю до рифампіцину, які також повинні отримувати терапію антимікобактеріальними препаратами (АМБП) II ряду.

В результаті лікування існуючими режимами антимікобактеріальної терапії (АМБТ) 20-ти місячної тривалості показник ефективного лікування серед хворих на МРТБЛ у світі становить 52 % за когорти 2013 р. (ВООЗ, 2015). В Україні ефективного лікування досягнуто лише у 34 % хворих за когорти 2013 р. та 46 % хворих у когорті 2014 р. (Нізова Н. М., 2015, 2017). Такі режими АМБТ характеризуються не тільки значною тривалістю, але й потребують застосування більш токсичних та коштовних АМБП із помірною антимікобактеріальною активністю, що нерідко стає причиною перерваного лікування (Черенько С. О., 2013; Фещенко Ю. І., 2016; Sloan D. J., 2016).

Тому на сьогодні у світі проводиться розробка та впровадження у практику скорочених режимів АМБТ для хворих на МРТБЛ. Одними із перших були опубліковані результати обсерваційного дослідження застосування 9-ти місячного режиму АМБТ на основі клофазиміну (так звана «Бангладешська схема»), в результаті застосування якого показник «ефективне лікування» був досягнутий у 87–90 % випадків (Aung K. J. M., 2014). Основними умовами застосування такого режиму є рання діагностика резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБП I–II ряду (молекулярно-генетичними методами GeneXpert і лінійного зонд-аналізу LPA) та збережена чутливість до АМБП, які застосовуються у режимі лікування (ВООЗ, 2015; Sotgiu G., 2016, Moodley R., 2016). На жаль, в Україні застосування такого режиму не прийнятне через відсутність у повному обсязі доступу до використання лінійного зонд-аналізу та високого рівня первинної резистентності до складових скороченого режиму (етамбутолу, піразинаміду та тіоамідів) внаслідок тривалого досвіду хаотичного застосування АМБП I та II ряду у складі неефективних режимів АМБТ в минулому (Черенько С. О., 2014; Фещенко Ю. І., 2016; Литвиненко Н. А., 2016).

Отже, актуальним залишається підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ шляхом скорочення загальної тривалості лікування і удосконалення режиму АМБТ за рахунок включення до стандартного складу ще одного бактерицидного препарату – лінезоліду.

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» (НІФП НАМНУ) «Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими хіміотерапії для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0113U000261) та «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз» (№ держреєстрації 0116U000185), які виконувались в рамках «Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворювання на туберкульоз на 2011–2016 рр.».

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності та застосування удосконаленого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду.

Задачі дослідження:

1. Вивчити профіль медикаментозної резистентності у хворих на МРТБЛ, який діагностовано молекулярно-генетичним (МГ) та культуральним або тільки культуральними методами та встановити терміни затримки призначення індивідуалізованих режимів АМБТ.
2. Вивчити ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ за динамікою припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази (ІФ) АМБТ 8-ми місячної тривалості залежно від терміну затримки призначення адекватного режиму лікування.
3. Обґрунтувати доцільність скорочення терміну лікування хворих на МРТБЛ.
4. Вивчити ефективність 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду у хворих на МРТБЛ.
5. Визначити «вартість-ефективність» та переносимість 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду у хворих на МРТБЛ.
6. Розробити алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду у хворих на МРТБЛ.

Об'єкт дослідження: мультирезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ, результати лікування хворих на МРТБЛ, ефективність та переносимість 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду.

Методи дослідження: клінічні (з'ясування скарг і анамнезу, об'єктивне дослідження), лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові), рентгенологічні (рентгенографія, комп'ютерна томографія органів грудної клітки), мікробіологічні (бактеріоскопічний, бактеріологічний, молекулярно-генетичний, визначення чутливості до АМБП), статистичні (параметричні та непараметричні).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про те, що обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF усіх хворих на ТБ легень та своєчасне призначення їм АМБП II ряду дозволяє підвищити на 20,5 % частоту припинення бактеріовиділення. При цьому до 1 місяця від початку лікування бактеріовиділення припиняється в 2,4 рази, до 2-х місяців – в 1,5 разів та після 2-х місяців – в 1,3 рази частіше, ніж у разі обстеження пацієнтів лише культуральним методом.

Отримано додаткові дані у відношенні того, що основною причиною неефективного лікування хворих на МРТБЛ (без розширеної резистентності) є «перерване лікування» (у 14,3 % та у 18,8 % хворих з новими та повторними випадками лікування), строком в середньому через $(263,9 \pm 22,3)$ днів серед хворих на нові випадки та через $(232,2 \pm 18,8)$ днів від початку лікування – з повторними, що обґрунтовує доцільність зменшення тривалості лікування.

Встановлено, що ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ без резистентності до бактерицидних АМБП II ряду (фторхінолони, аміноглікозиди/поліпептиди) не залежить від профілю медикаментозної

резистентності і досвіду застосування АМБП I-го ряду, а термін перерв у лікуванні складає в середньому ($191,5 \pm 66,1$) днів від початку лікування, що свідчить про доцільність призначення коротких та більш інтенсивних режимів АМБТ саме цьому контингенту пацієнтів. Визначено, що недоцільно призначати скорочений режим хворим, що мають високі шанси перерваного лікування: хворі із множинними та великими кавернами та із випадків «лікування після перерви».

Вперше доведено, що застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду порівняно зі 20-ти місячним індивідуалізованим режимом дозволяє скоротити терміни та підвищити частоту припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками МРТБЛ на момент закінчення інтенсивної фази лікування на 11,7 %.

Вперше встановлено, що на кінець основного курсу АМБТ застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ серед хворих на нові випадки МРТБЛ дозволяє підвищити результат «успішне лікування» на 25,6 % та покращити у 1,5 рази показник «вартість-ефективність».

Вперше розроблено алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду у хворих на МРТБЛ, застосування якого сприяє підвищенню ефективності лікування на 25,6 %.

Практичне значення отриманих результатів. Визначені контингенти хворих на МРТБЛ, яким слід застосовувати 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ (нові випадки МРТБЛ; збережена чутливість до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів; відсутність досвіду застосування АМБП II ряду більше 2-х місяців; ВІЛ інфіковані пацієнти, у яких рівень CD 4+ \geq 200 клітин/мкл.; відсутність великих та/або множинних каверн в легенях), що дозволяє покращити у 1,5 рази показник «вартість-ефективність».

Запропонований 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ дозволяє підвищити на 25,6 % ефективність та забезпечити безперервність лікування без суттєвого погіршення його переносимості шляхом скорочення загальної тривалості лікування до 12-ти місяців за рахунок включення до режиму ще одного бактерицидного препарату лінезоліду та за умови ранньої діагностики хіміорезистентності і своєчасного призначення хворим з нею АМБП II ряду.

Впровадження результатів роботи в практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення мультирезистентних форм туберкульозу та відділення хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, легенево-туберкульозних відділень № 3 та 4 Комунального закладу (КЗ) «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради (ДОР), відділення лікування мультирезистентного туберкульозу КЗ «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» ДОР, відділення легеневого туберкульозу № 2 КЗ «Нікопольський протитуберкульозний диспансер» ДОР, легенево-туберкульозних відділень № 2, 3 та 4 КЗ «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» ДОР, відділення бактеріовиділювачів та відділення хіміорезистентного туберкульозу обласного Івано-Франківського фтизіо-пульмонологічного центру, диспансерного відділення КЗ «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», відділення легеневого туберкульозу для дорослих з хіміорезистентними формами КЗ

«Київський обласний протитуберкульозний диспансер» Київської обласної ради, фтизіатричного відділення профілю РифТБ №5 Комунальної установи (КУ) «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Львівської обласної ради, відділення для хворих на туберкульоз з бактеріовиділенням, хіміорезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня», в навчальний процес кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертант проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, особисто проводила відбір та клінічне обстеження хворих, що лікувались в НІФП НАМНУ. Автором проведено статистичне опрацювання результатів, інтерпретація одержаних результатів, їх зіставлення з літературними даними. Дисертантка самостійно написала усі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки й практичні рекомендації. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками НІФП НАМНУ.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на ХІХ міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених присвячений пам'яті академіка Л. Я. Ковальчука. (м. Тернопіль, 2015 р.), Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБЛ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування» (м. Київ, 2016 р.), ХХ міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2016 р.), ІХ конгресі Євро-Азійської респіраторної спільноти та VII конгресі пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 2016 р.), Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБЛ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування» (м. Київ, 2017 р.), 27-му конгресі Європейського Респіраторного Товариства (м. Мілан, 2017 р.), Міжнародному конгресі з медичної і психологічної реабілітації (м. Київ, 2017 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, із них 10 статей (у тому числі 5 – у фахових виданнях рекомендованих МОН України, 5 – у виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометричних базах) та 7 тез доповідей в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 192 сторінках, ілюстровані 33 таблицями та 16 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 231 найменувань, із них 181 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Ефективність і переносимість АМБТ вивчались у дослідженні, яке включало 761 хворих на МРТБЛ, котрі розпочали лікування з 2010 по 2016 роки включно на базі НІФП НАМНУ.

Дизайн дослідження складався з 4-х фрагментів, які відрізнялися за кількістю хворих та видом самого дослідження, залежно від поставлених задач.

1-й фрагмент був присвячений визначенню впливу терміну затримки діагностики мультирезистентності МБТ на ефективність лікування та включав:

– ретроспективне когортне дослідження 121 хворого на ТБ легень з метою визначення контингентів пацієнтів з групи високого ризику МРТБЛ RIF+ за результатами обстеження за допомогою МГ методу GeneXpert MTB/RIF;

– ретроспективне когортне дослідження серед 185 хворих з метою встановлення термінів затримки призначення індивідуалізованих режимів АМБТ у відповідності до результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до АМБП I та II ряду у хворих на МРТБЛ, який був діагностований за допомогою МГ та культурального методів (n=66) або тільки культурального методу (n=119).

2-й фрагмент включав проспективне обсерваційне дослідження випадок-контроль на матеріалі 136 хворих з новими випадками МРТБЛ з метою вивчення ефективності лікування шляхом дослідження частоти та динаміки припинення бактеріовиділення протягом ІФ АМБТ 8-ми місячної тривалості. Контингент цих пацієнтів включав 2 групи: перша група (68 осіб), в якій МРТБЛ діагностували за допомогою GeneXpert MTB/RIF та культурального методів, друга група (68 осіб), в якій МРТБЛ діагностували тільки культуральним методом.

3-й фрагмент був присвячений обґрунтуванню доцільності скорочення терміну лікування хворих на МРТБЛ та включав:

– ретроспективне когортне дослідження серед 584 хворих на МРТБЛ залежно від випадку захворювання (за виключенням ТБ з розширеною резистентністю – РРТБЛ), у котрих був відомим результат терапії на кінець основного курсу (ОК) АМБТ, з метою вивчення показників ефективності і переносимості лікування;

– ретроспективне когортне дослідження серед 452 пацієнтів з метою встановлення структури хворих залежно від анамнезу попереднього лікування (за виключенням пре-РРТБЛ та РРТБЛ): з новими випадками МРТБЛ (160 осіб) та раніше лікованими АМБП I ряду (292 пацієнтів). Оцінку ефективності лікування проводили у 339 хворих на МРТБЛ, у котрих був відомий результат на момент закінчення ОК АМБТ.

4-й фрагмент було присвячено вивченню ефективності, вартість-ефективності та переносимості 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду шляхом проспективного дослідження випадок-контроль, яке включало 86 хворих з новими випадками МРТБЛ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів). Контингент цих пацієнтів включав 2 групи: основну (43 особи), яким застосовувався удосконалений 12-ти місячний режим АМБТ із включенням лінезоліду, та групу порівняння (43 особи), яким призначали індивідуалізовані режими АМБТ стандартної тривалості.

Хворі, які отримували різні режими АМБТ не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю специфічного процесу у легенях, кількістю та розмірами деструкцій, випадком захворювання на ТБ, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів АМБТ, що досліджувались, між групами порівняння.

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 АМБТ; мікробіологічні: виявлення КСБ у мокротинні бактеріоскопічним методом, МГ метод GeneXpert МТВ/RIF, виділення МБТ бактеріологічними методами (посів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке середовище за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960), ТМЧ до 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. Усі дослідження виконували на початку, в процесі та в кінці лікування. Моніторинг за хворими в процесі лікування проводився згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.).

Принципи складання режиму АМБТ для хворих, що увійшли у 4-й фрагмент полягали в тому, що хворі основної групи (n=43) отримували мінімум 6 ефективних АМБП: піразинамід (Z), канаміцин (Km), левофлоксацин (Lfx) (15 мг/кг), циклосерин (Cs), протіонамід (Pt) і ± ПАСК (PAS) (150 мг/кг) та лінезолід (Lzd) (0,6–1,2 г), щодня в середньотерапевтичних дозах протягом 5-ти місяців (150 доз АМБП). Після завершення ІФ АМБТ (в разі припинення бактеріовиділення) пацієнтам розпочинали підтримуючу фазу (ПФ) АМБТ без Km з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 12 місяців.

Хворі контрольної групи (n=43) отримували мінімум 5 ефективних АМБП: Z, Km, Cs, Lfx (15 мг/кг), Pt ± PAS (150 мг/кг) щодня у середньотерапевтичних дозах протягом 8-ми місяців (240 доз АМБП). Після завершення ІФ АМБТ (в разі припинення бактеріовиділення), пацієнтам розпочинали ПФ АМБТ без Km з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 20 місяців.

Усі хворі основної і контрольної групи з позитивним результатом GeneXpert МБТ+/RIF+ до отримання результатів ТМЧ отримували капреоміцин (Cm) з наступною його заміною на Km. У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи визначалася резистентність і/або непереносимість Pt або Cs, ці АМБП замінювались або на ПАСК, або на етамбутол (E), якщо до них була збережена чутливість МБТ, і пацієнт продовжував лікування за скороченим режимом АМБТ.

У разі, якщо у хворих обох груп визначалась вестибулоототоксична побічна реакція (ПР) на прийом Km, цей аміноглікозид змінювали на Cm, а пацієнт продовжував лікування за скороченим режимом АМБТ в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого основної групи визначали ПР 3–4 ступеня вираженості, характерну для Lzd (периферичні нейропатії, ретробульбарний неврит, анемії), які не вдалося компенсувати симптоматичними і дезінтоксикаційними засобами, препарат відміняли, що було критерієм виключення з дослідження, а подальше лікування проводилося за індивідуалізованим режимом 20-ти місячної тривалості.

Ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ оцінювали за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву (або методом посіву, якщо на момент початку дослідження бактеріовиділення було визначене лише культуральним методом); продовження

(поява) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та/або методом посіву на момент завершення ІФ АМБТ (невдача лікування МБТ+); перерва лікування на фоні продовження (появи) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та (або) методом посіву (перерва МБТ+); продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); помер від ТБ або інших причин. У хворих, котрим було встановлено результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ «невдача лікування», результат було перенесено як результат ОК АМБТ загалом. Якщо надалі лікування із застосуванням АМБП II ряду продовжувалось, воно розцінювалось як новий курс АМБТ із наступною новою оцінкою результатів лікування відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз». При цьому хворі основної групи, у разі продовження/появи бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та/або методом посіву на момент завершення ІФ АМБТ (5 міс.) виключались з дослідження і продовжували ОК АМБТ відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз».

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

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

Результати дослідження та їх обговорення. При визначенні контингентів пацієнтів з групи високого ризику МРТБЛ RIF+ за результатами обстеження за допомогою МГ методу GeneXpert MTB/RIF встановлено, серед 121 хворого на ТБ легень у 71 (58,7 %) визначався позитивний мазок мокротиння, у 50 (41,3 %) – негативний, а резистентність до рифампіцину (R) виявлялася майже з однаковою частотою у 55,2 % та у 52,6 % відповідно (рис. 1). Крім того, виявлено, що результат МБТ+/RIF+ серед випадків повторного лікування визначається у 54,5 %, а серед нових випадків – у 31,4 %. При цьому у 88,1 % хворих з МБТ+/RIF+ резистентність до R підтверджена в ТМЧ на рідкому середовищі, з яких у 83,3 % встановлена мультирезистентність МБТ.

Таким чином, зважаючи на високий рівень резистентності до R, не залежно від випадку захворювання та результатів мазка мокротиння, обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF доцільно проводити усім хворим на ТБ. Крім того, відтермінування призначення АМБТ за 4-ю категорією тягне за собою низку питань, таких як епідеміологічні (розподіл потоку хворих), економічні (строки перебування у стаціонарі) та клінічні (прогресування ТБ).

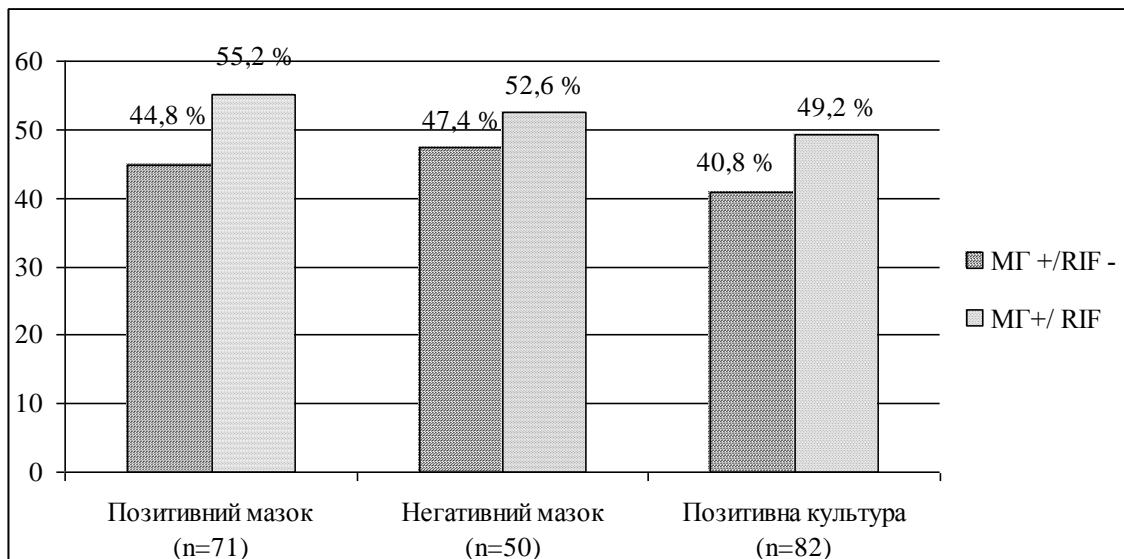


Рис. 1. Результати обстеження хворих з позитивним і негативним мазком мокротиння за допомогою GeneXpert MTB/RIF, %

Розглядаючи профіль медикаментозної резистентності МБТ до АМБП I та II ряду окремо до кожного препарату (табл. 1), не виявлено достовірної міжгрупової різниці за цим показником ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБЛ, який діагностовано МГ та культуральним або тільки культуральним методами

АМБП, до якого визначена резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Метод діагностики МРТБЛ			
	МГ + культуральний (n=66)		тільки культуральний (n=119)	
	абс.	%	абс.	%
S	66	100,0	108	90,7
E	43	65,1	71	59,6
Et/Pt	27	40,9	36	30,3
Km/Am	17	25,7	25	21,0
Cm	10	15,1	14	17,7
Ofx	19	28,7	26	21,8
PAS	2	3,0	6	5,0

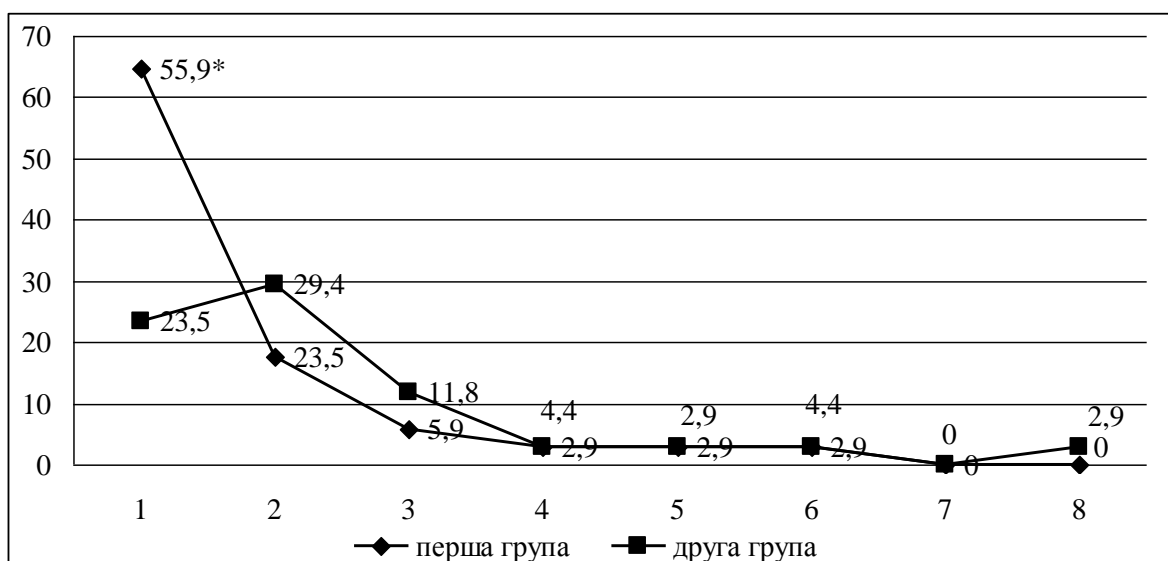
Так, в обох групах найвищий рівень резистентності був до стрептоміцину (S) (100,0 % і 90,7 %), менший до E (65,1 % і 59,6 %), а далі – до Et (40,9 % і 30,3 %), офлоксацину (Ofx) (28,7 % і 21,8 %) і Km (25,7 % і 21,0 %). До Cm і PAS медикаментозну резистентність МБТ виявляли із невисокою частотою. В основній групі розширену резистентність визначили у 10 (15,1 %), у групі порівняння – у 16 (13,4 %) хворих, що достовірно не відрізнялося між собою ($p > 0,05$).

Встановлено, що у хворих, які були обстежені МГ та культуральним методами, мультирезистентність в ТМЧ була підтверджена у середньому через $(35,1 \pm 2,5)$ днів. Хворим, обстеженим тільки культуральним методом, лікування за результатами ТМЧ до АМБП I ряду призначалося у середньому через

(54,1 ± 3,7) днів від моменту діагностики випадку ТБ. Наступна корекція лікування їм проводилася після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду, що склало у середньому (29,8 ± 5,09) днів.

Таким чином, незважаючи на затримку встановлення діагнозу МРТБЛ і початку адекватного лікування, не було виявлено різниці як за частотою розширеної резистентності, так й за частотою резистентності до окремих АМБП I і II ряду. Затримка адекватного лікування у хворих на МРТБЛ/РРТБЛ, який діагностовано тільки культуральним методом, склала (83,9 ± 8,7) днів, що на 48,8 днів довше, ніж у хворих на МРТБЛ, який діагностований за допомогою методу GeneXpert MTB/RIF.

При виконанні 2-го фрагменту дослідження встановлено, що у хворих з новими випадками МРТБЛ, який був діагностований GeneXpert MTB/RIF та культуральним методами (перша група), припинення бактеріовиділення відбувалося швидше (рис. 2): через 1 місяць – у 55,9 %, через 2 місяці – у 23,5 %, що разом становить 79,4 % випадків. Після 2-х місяців лікування припинення бактеріовиділення реєструвалось у 17,6 % хворих, що разом склало 97 %. У хворих на МРТБЛ, який був діагностований тільки культуральним методом (друга група), результати лікування за частотою припинення бактеріовиділення після ІФ АМБТ були суттєво гіршими і склали 76,5 %, а темпи його припинення достовірно довшими, оскільки за 2 місяці лікування бактеріовиділення припинилось лише у 52,9 % осіб. Така суттєва різниця за темпами припинення бактеріовиділення обумовлена тим, що у 82,4 % хворих першої групи адекватне лікування призначено з самого початку без подальшої корекції після отримання результатів ТМЧ до АМБП I і II ряду. Лише у 26,4 % пацієнтів була проведена корекція схеми лікування після отримання ТМЧ до АМБП II ряду. У 100 % хворих другої групи була затримка правильного лікування за результатами ТМЧ до АМБП I ряду, а у 23,6 % хворих – за результатами ТМЧ до АМБП II ряду, що сприяло суттєво гіршим результатам лікування протягом ІФ АМБТ. Саме тому швидка позитивна динаміка за темпами припинення бактеріовиділення може бути підставою для скорочення термінів АМБТ для хворих на нові випадки МРТБЛ.



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

Рис. 2. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками МРТБЛ в ІФ АМБТ 8-ми місячної тривалості, (місяці)

При виконанні 3-го фрагменту дослідження з метою вивчення показників ефективності і переносимості лікування встановлено, що у хворих на МРТБЛ без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів «перерване лікування» склало 17,7 % серед нових випадків та 21,4 % серед раніше лікованих АМБП I ряду із терміном перерв ($191,5 \pm 66,1$) днів, а «успішне лікування» – 63,5 % і 58 % відповідно (рис. 3).

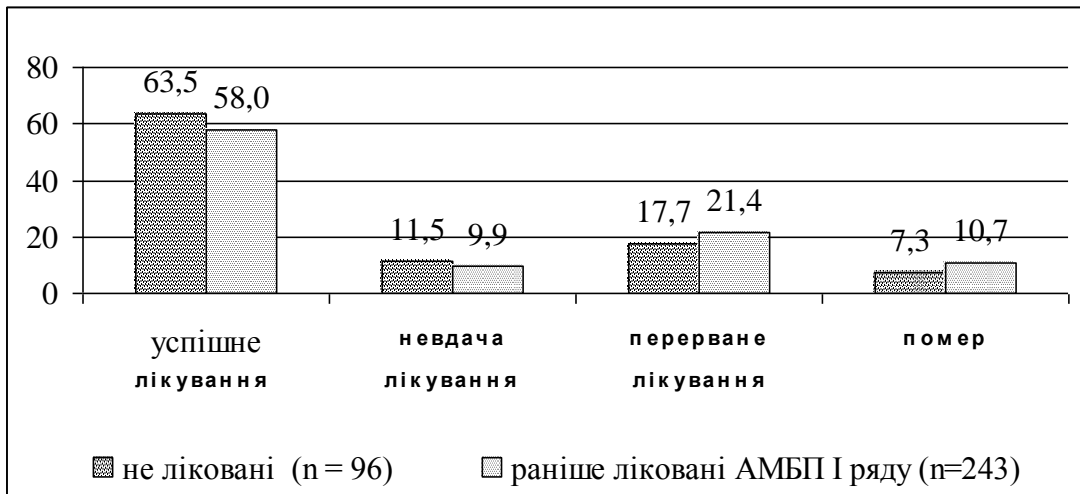


Рис. 3. Результати лікування хворих з МРТБЛ, залежно від досвіду застосування АМБП I ряду

Визначено, що показник «успішне лікування» не залежав від профілю резистентності (рис. 4) і склав 64,9 % у хворих із резистентністю виключно до HR, 55,0 % – із резистентністю до АМБП I ряду та 67,6 % – із резистентністю до АМБП I–II ряду. Ефективність лікування була втрачена в основному через результат «перерване лікування» (15,6–22,5 %).

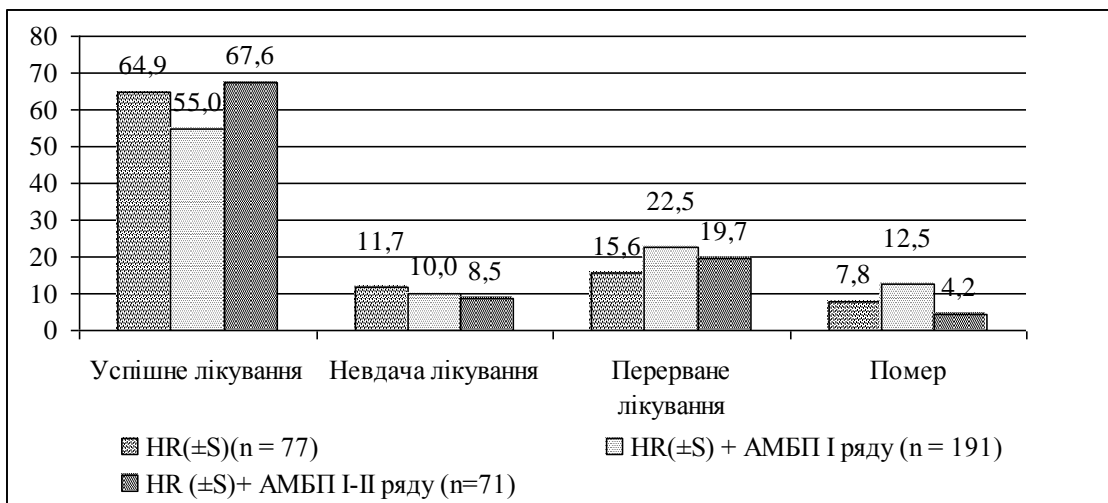


Рис. 4. Результати лікування хворих з новими випадками МРТБ (без прерРТБ та РРТБ), залежно від профілю резистентності МБТ

Окрім того, встановлено прогностичні критерії виникнення перерв у лікуванні (табл. 2). Отримані дані свідчать про недоцільність застосування скороченого режиму хворим, що мають високі шанси перерваного лікування, а саме: множинні

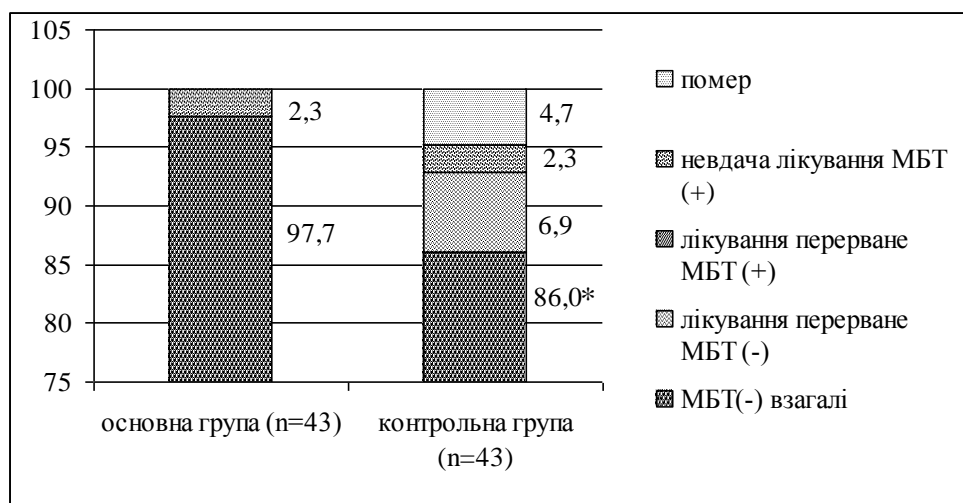
(ВШ = 2,91, СІ = 1,57–5,39) та великі (ВШ = 3,17, СІ = 1,44–6,98) каверни, МРТБЛ із випадків «лікування після перерви» (ВШ = 4,43, СІ = 1,81–10,82).

Таблиця 2

Зв'язок різних факторів з результатом «перерване лікування» у хворих на нові випадки МРТБЛ

Фактори	Результат лікування			
	ефективне лікування (n=202)	перерване лікування (n=69)	відношення шансів	конфіденційний інтервал
Новий випадок	107	27	0,57	0,33–1,0
Невдача лікування	36	16	1,39	0,72–2,17
РТБ	50	14	0,77	0,4–1,51
Лікування після перерви	9	12	4,43	1,81–10,82
Множинні каверни	33	25	2,91	1,57–5,39
Великі каверни	15	14	3,17	1,44–6,98
Двобічний поширений процес	70	37	1,27	0,76–2,11
Однобічний поширений процес	53	11	0,53	0,26–1,09
Масивне бактеріовиділення	119	48	1,59	0,89–2,86
Анамнез прийому АМБП I ряду	142	52	1,29	0,69–2,42
ВІЛ-інфекція	36	13	1,07	0,53–2,16
Побічні реакції від АМБП	93	19	0,45	0,25–0,81

Проведення 4-го фрагменту дослідження дозволило встановити, що у хворих на МРТБЛ в результаті застосування 12-ти місячного режиму АМБТ із включенням лінезоліду порівняно з індивідуалізованим 20-ти місячним режимом на момент закінчення ІФ АМБТ (через 5 міс. в основній групі та 8 міс. в контрольній) припинення бактеріовиділення було досягнуто на 11,7 % частіше (97,7 % проти 86,0 %; $p < 0,05$) та протягом перших 3-х місяців лікування (93,0 % проти 74,5 %; $p < 0,05$) (рис. 5).



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

Рис. 5. Результати застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ порівняно з індивідуалізованим 20-ти місячним режимом на момент закінчення ІФ АМБТ

В обох групах з однаковою частотою (у 2,3 % та у 2,3 % хворих, $p>0,05$) визначено результат «невдача лікування». В той час як «перерване лікування» та «помер» визначалось у 6,9 % та у 4,7 % пацієнтів тільки контрольної групи. Майже однаковою в обох групах була частота загоєння каверн (у 37,0 % хворих з основної групи та у 38,2 % – з контрольної; $p>0,05$)

Таблиця 3

Показники результатів лікування хворих на МРТБЛ на кінець ОК АМБТ

Показник ефективності лікування на момент завершення ОК АМБТ		Групи порівняння	
		основна (n = 43)	контрольна (n = 43)
		абс. (%)	абс. (%)
Успішне лікування (вилікування + лікування завершене)		41 (95,4 %)	30 (69,8 %)*
Неефективне лікування	невдача лікування	1 (2,3 %)	6 (13,9 %)*
	перерване лікування	1 (2,3 %)	5 (11,6 %)
	помер	0 (0 %)	2 (4,7 %)
	вибув/результат невідомий	0 (0 %)	0 (0 %)

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

На кінець ОК АМБТ ефективність лікування була значимо вищою серед хворих основної групи (табл. 3). Так, результат «успішне лікування» було досягнуто на 25,6 % частіше (95,4 % проти 69,8 %; $p<0,05$), а частота «невдач лікування» знижена на 11,6 % (2,3 % проти 13,9 %; $p<0,05$).

У 20 (46,5 %) із 43 хворих основної групи отримано віддалені результати лікування протягом року після закінчення лікування та ще у 7 (16,3 %) осіб протягом 6 міс. У цих пацієнтів при рентгенологічному дослідженні відмічалася стабільна динаміка залишкових змін у легенях, вказуючи на те, що у 62,8 % обстежених після закінчення лікування не було ознак рецидиву захворювання.

Встановлено, що абсолютна вартість 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ одного ефективно лікованого хворого становила 69208,8 грн. порівняно з 76954,8 грн. в контрольній групі (табл. 4). Не дивлячись на включення до складу режиму достатньо вартісного препарату лінезоліду, показник «вартість-ефективність» виявився у 1,5 рази нижчим у разі застосування менш тривалого, але більш ефективного режиму АМБТ, ніж 20-ти місячного для хворих на МРТБЛ і склав 725,459 грн. проти 1102,504 грн. Це додатково підкреслює доцільність використання лінезоліду в скороченій схемі лікування пацієнтів з МРТБЛ.

Виявлено, що при застосуванні удосконаленого 12-місячного режиму АМБТ із включенням лінезоліду частота ПР була на 11,6 % вищою (у 69,8 % проти 58,2 % пацієнтів, $p>0,05$). Серед усієї кількості ПР тяжкі їх прояви визначались практично у однакової кількості хворих груп порівняння: у 28 (59,5 %) і у 19 (50,0 %) осіб, $p>0,05$. В основній групі частота ПР була вищою в основному за рахунок полінейропатії (у 11,6 %) проти 2,3 % хворих) та анемії (у 6,9 % осіб), які були характерними для лінезоліду. У той же час частота вестибулоототоксичних та нефротоксичних ПР в основній групі була нижчою і відмічалася у 18,6 % і у 4,6 % хворих у порівнянні з 27,9 % та 11,6 % пацієнтами контрольної групи ($p>0,05$) (рис. 6).

«Вартість-ефективність» 12-ти місячного удосконаленого та індивідуалізованого 20-ти місячного режимів лікування хворих на МРТБЛ

Кількість діб	Препарат	Ціна, грн.	Кількість одиниць на добу	Вартість режиму, грн.	Ефективність	Вартість/ефективність, грн.
удосконалений 12-місячний режим АМБТ						
360	Z	4,2	4	69208,8	95,4 %	725,459
360	Lfx	21,2	2			
150	Km	11,32	1			
360	Cs	16,2	3			
360	Et	5,31	3			
360	Lzd	63,8	1			
індивідуалізований режим АМБТ 20-місячної тривалості						
600	Z	4,2	4	76954,8	69,8 %	1102,504
600	Lfx	21,2	2			
240	Km	11,32	1			
600	Cs	16,2	3			
600	Et	5,31	3			

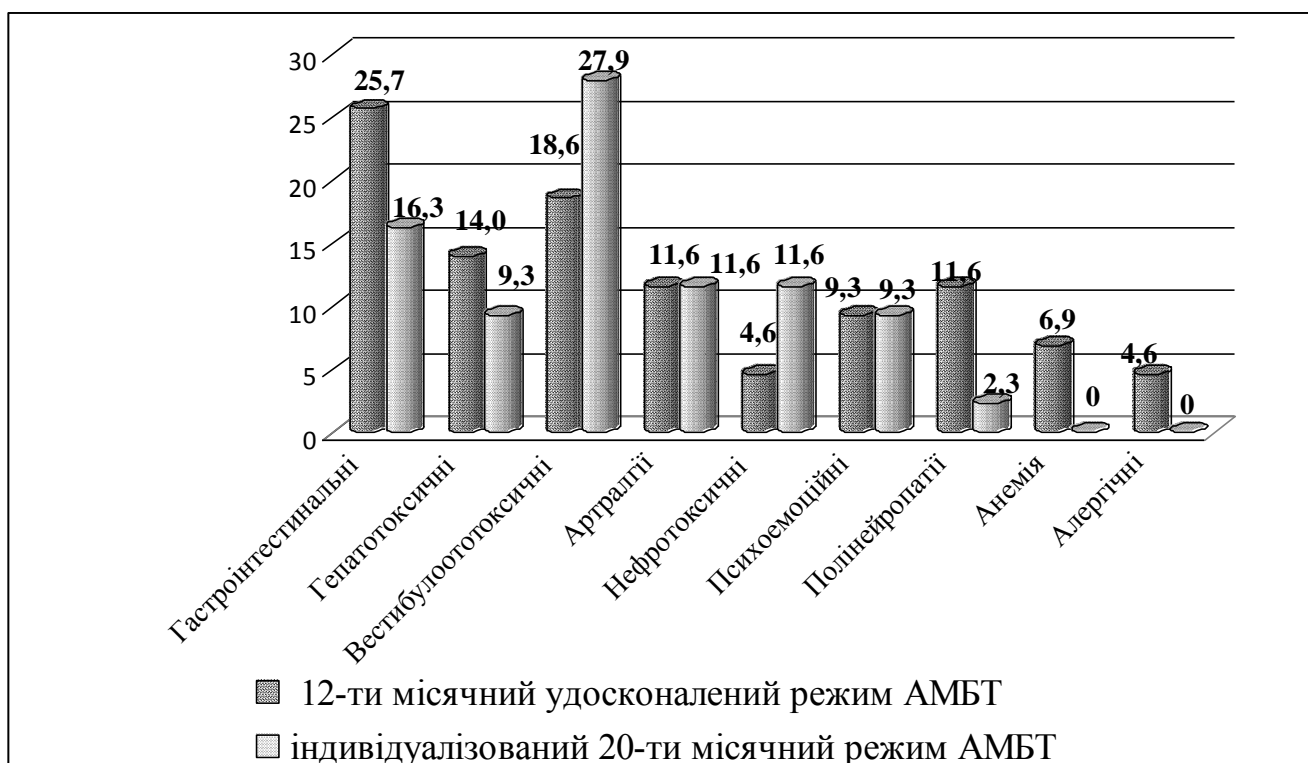


Рис. 6. Частота і характер ПР у обстежених хворих

За результатами проведеного дослідження розроблено алгоритм ведення нових випадків МРТБЛ без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів, без анамнезу застосування АМБП II ряду, який передбачає раннє визначення резистентності до R та своєчасне призначення скороченого 12-ти місячного режиму АМБТ, корекцію схеми лікування за результатами ТМЧ та переносимості АМБП з подальшою оцінкою його результатів (рис. 7).

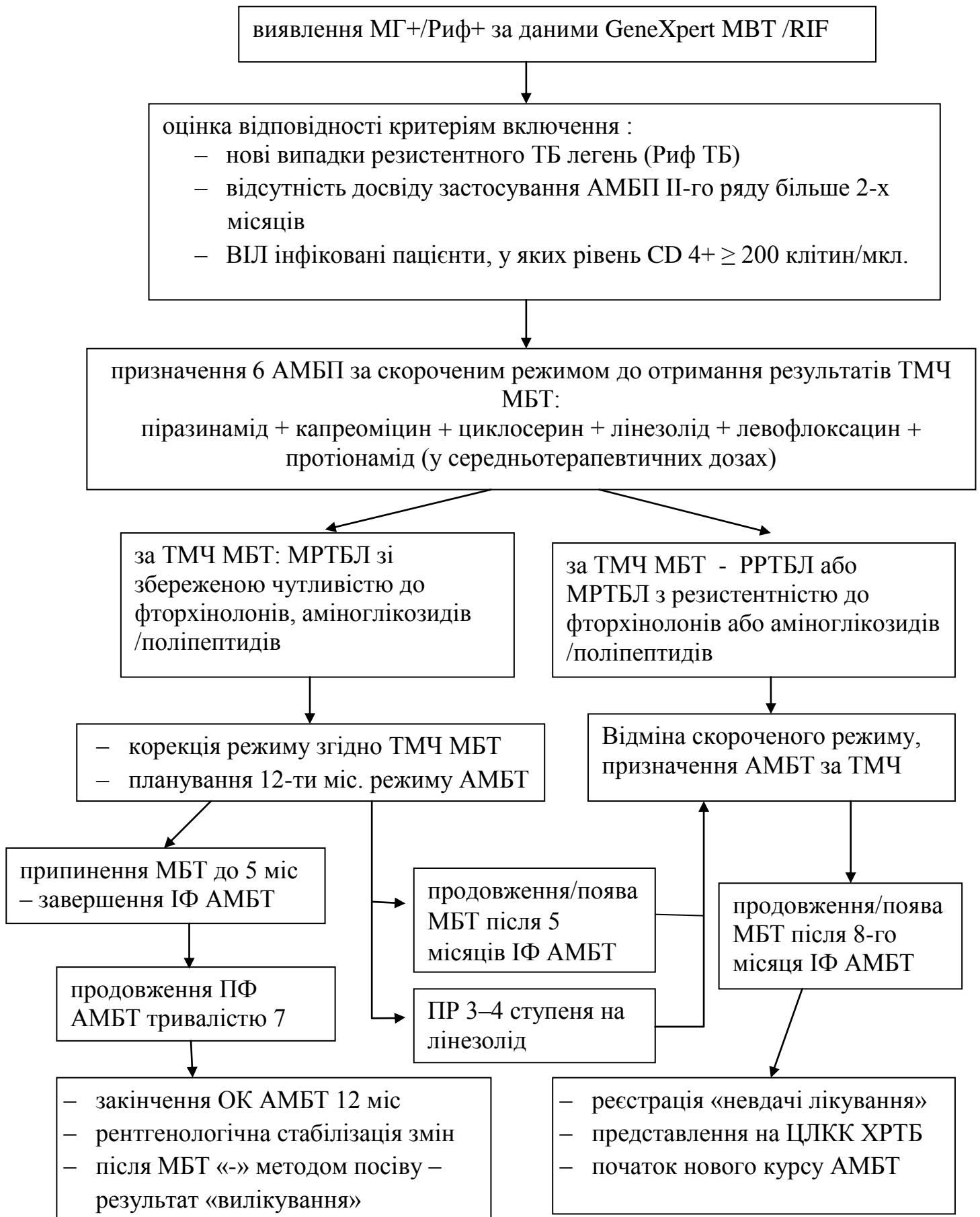


Рис. 7. Алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ хворим з новими випадками МРТБЛ

Таким чином, поставлена мета дослідження досягнута, а його результати і розроблений алгоритм ведення нових випадків МРТБЛ із застосуванням удосконаленого 12-місячного режиму АМБТ із включенням лінезоліду дозволяють підвищити ефективність лікування відповідних категорій пацієнтів на 25,6 %.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового та практичного завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності та застосування удосконаленого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду.

1. У хворих на МРТБЛ, який діагностовано молекулярно-генетичним методом GeneXpert MTB/RIF та культуральним методом порівняно із тільки культуральним, частота резистентності до окремих АМБП I–II ряду та розширеної резистентності достовірно не відрізняється: резистентність до етамбутолу – у 65,1 % і 59,6 %, до етіонаміду – у 40,9 % і 30,3 %, офлоксацину – у 28,7 % і 21,8 %, канаміцину – у 25,7 % і 21,0 %, капреоміцину – у 15,1 % і 17,7 %, розширена резистентність – у 15,1 % і 13,4 % ($p > 0,05$).

2. У хворих з новими випадками МРТБЛ, який діагностовано МГ та культуральними методами, при 8-ми місячній тривалості ІФ АМБТ ефективність лікування за динамікою припинення бактеріовиділення вища, ніж при використанні тільки культурального методу, оскільки частота припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці терапії вища на 26,5 % (79,4 % проти 52,9 %; $p < 0,05$), а на кінець ІФ АМБТ – вища на 20,1 % (97,0 % проти 76,5 %; $p < 0,05$).

3. У хворих на МРТБЛ без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів показник «перерване лікування» становить 17,7 % серед раніше нелікованих випадків та 21,4 % серед лікованих АМБП I ряду із терміном перерв в середньому через $(191,5 \pm 66,1)$ днів, що свідчить про доцільність скорочення тривалості АМБТ до 12-ти місяців. При цьому показник «успішне лікування» достовірно не змінюється і становить: 64,9 % у хворих із резистентністю виключно до ізоніазиду та рифампіцину, 55,0 % – до АМБП I ряду та 67,6 % – до АМБП I–II ряду, що свідчить про доцільність призначення коротких та більш інтенсивних режимів АМБТ саме цьому контингенту пацієнтів.

4. Застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду порівняно із режимами стандартної тривалості підвищує ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ на момент закінчення ІФ на 11,7 % (припинення бактеріовиділення досягнуто у 97,7 % проти 86,0 %, $p < 0,05$) та на кінець ОК АМБТ на 25,6 % (показник «успішне лікування» визначається у 95,4 % проти 69,8 %, $p < 0,05$).

5. Показник «вартість-ефективність» 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду порівняно з індивідуалізованим 20-ти місячним режимом на одного ефективно лікованого пацієнта у 1,5 рази нижчий (725,459 грн. проти 1102,504 грн.). Частота виникнення ПР майже однакова (69,8 % проти 58,2 %, $p > 0,05$), як і тяжких їх проявів (59,5 % проти 50,0 %, $p > 0,05$).

6. Розроблений алгоритм ведення нових випадків МРТБЛ без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів, без анамнезу застосування АМБП II ряду передбачає раннє визначення резистентності до рифампіцину та своєчасне призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду, корекцію схеми лікування за результатами ТМЧ та переносимості з подальшою оцінкою його результатів, що сприяє підвищенню ефективності лікування відповідних категорій пацієнтів на 25,6 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з новими випадками мультирезистентного туберкульозу у разі збереженої чутливості до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів, відсутності досвіду застосування АМБП II ряду більше 2-х міс., ВІЛ-інфікуванні з рівнем CD4+-лімфоцитів ≥ 200 клітин/мкл) доцільно застосовувати 12-ти місячний удосконалений режим антимікобактеріальної терапії (піразинамід, канаміцин, левофлоксацин, циклосерин, протіонамід \pm ПАСК та лінезолід) у інтенсивну фазу тривалістю 5 міс. з наступним переходом у підтримуючу фазу лікування у тому ж складі режиму за виключенням канаміцину тривалістю 7 міс.

2. Алгоритм призначення такого режиму передбачає:

– призначення хворим з позитивним результатом тесту GeneXpert МВТ+/RIF+ в інтенсивну фазу лікування мінімум 6 ефективних АМБП бактерицидної (лінезолід, левофлоксацин, канаміцин або капреоміцин) та бактеріостатичної дії (протіонамід, циклосерин або ПАСК, піразинамід);

– у разі припинення бактеріовиділення до 5-го міс. лікування, інтенсивна фаза АМБТ завершується (150 доз) і розпочинається її підтримуючу фазу у тому ж режимі, але без канаміцину/капреоміцину, протягом 7 міс. (210 доз);

– у разі продовження або появи бактеріовиділення після 5-го міс. лікування хворим слід продовжити АМБТ за індивідуалізованим режимом стандартної тривалості.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif+ за результатами обстеження хворих за допомогою GeneXpert МТВ/RIF [Текст] / С. О. Черенько, Г. О. Варицька, А. І. Барбова, П. С. Трофімова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 29–33. (Дисертанткою здійснено огляд літератури збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

2. Варицька Г. О. Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз, який діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом [Текст] / Г. О. Варицька // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24 (2). – С. 436–441. Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.

3. Varytska H. The effect of time to start of treatment on treatment outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis depending on diagnostic methods (Xpert МТВ/RIF or phenotypic methods) [Text] / H. Varytska, N. Lytvynenko, S. Zaikov //

Modern Science – Moderní věda. – Praha, Česká republika, Nemoros, 2016. – № 4. – P. 121–128. *(Дисертанткою здійснено огляд літератури, збір клінічного матеріалу, написанні окремих фрагментів статті). Міжнародний журнал.*

4. Эффективность сокращенного 12-месячного режима химиотерапии на конец интенсивной фазы лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких [Текст] / Н. А. Литвиненко, А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, Ю. А. Сенько, М. В. Погребна // The scientific heritage. – 2016. – № 5 (5). – P. 11–16. *(Дисертанткою здійснено підбір клінічного матеріалу, написання окремих розділів статті). Міжнародний журнал.*

5. Analysis of the optimal duration and ATDs dosages between different short chemotherapy regimens for MDR-TB patients: comprehensive systematic review [Text] / N. A. Lytvynenko, H. O. Varytska, O. P. Chobotar, N. V. Grankina // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 1 (28). – С. 73–77. *(Дисертанткою здійснено статистичну обробку даних, написання окремих фрагментів статті). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

6. 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. *(Дисертанткою здійснено аналіз отриманих результатів, написання окремих фрагментів статті). Міжнародний журнал.*

7. Вартість-ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, Ю. О. Сенько // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 2 (29). – С. 11–17. *(Дисертанткою здійснено збір клінічного матеріалу, обстеження хворих, написання окремих фрагментів статті). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

8. Эффективность скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. В. Погребна, О. С. Дюжева // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 3. – С. 5–8. *(Дисертанткою здійснено огляд літератури, збір клінічного матеріалу, обстеження хворих, написання окремих фрагментів статті). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

9. Варицкая А. А. Частота и характер побочных реакций у пациентов с мультирезистентным туберкулезом при проведении сокращенного 12-ти месячного режима антимикобактериальной терапии [Текст] / А. А. Варицкая // East European Scientific Journal. – 2017. – № 5 (21). – С. 14–18. *Міжнародний журнал.*

10. 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. *(Дисертантка проводила огляд літератури, збір матеріалу, написання тексту статті). Міжнародний журнал.*

11. Варицька Г. О. Динаміка припинення бактеріовиділення хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу, які діагностовано молекулярно-генетичним або фенотиповим методом [Текст] / Г. О. Варицька // Матеріали XIX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвячений пам'яті академіка Л. Я. Ковальчука, (Тернопіль, 27–29 квіт. 2015 р.). – 2015. – С. 121.

12. Варицька Г. О. Терміни затримки лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, діагностований GeneXpert або фенотиповим методом [Текст] / Г. О. Варицька // Матеріали XX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016 р.). – 2016. – С. 116.

13. Литвиненко Н. А. Клінічна демонстрація випадків скороченого курсу лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, діагностований молекулярно-генетичним методом : матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», (Київ, 31 берез. 2016 р.) [Текст] / Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 2 (92) – С. 35–36.

14. Зайков С. В. Сроки конверсії мокроты среди пациентов с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза в зависимости от метода диагностики (молекулярно-генетическим или фенотипическим) [Текст] / С. В. Зайков, А. А. Варицька // Сборник тез IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества. VII конгресса пульмонологов Центральной Азии, (Ташкент, 25–26 мая 2016 г.). – Ташкент, 2016. – С. 74–75.

15. Досвід застосування скороченого 12-ти місячного режиму хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні : матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», (Київ, 30 берез. 2017 р.). [Текст] / Г. О. Варицька, Н. А. Литвиненко, О. Р. Пененко, Т. М. Марцинюк // Український пульмонологічний журнал. – Київ, 2017. – № 2. – С. 45–46.

16. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month MDR-TB regimen in Ukraine at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase [Text] / N. Lytvynenko, M. Gumenuk, H. Varytska, O. Chobotar, N. Grankina // Abstracts of 27th ERS Annual Congress (Italy, Milan, 9–13 september, 2017 y.). – Milan, 2017. – P. 4522.

17. Varytska H. Efficacy safety and tolerability of short 12-month chemotherapy regimen for new multidrug-resistant tuberculosis cases [Text] / H. Varytska // Матеріали міжнародного конгресу з медичної і психологічної реабілітації, (Київ, 30–31 жовт. 2017 р.). – Київ, 2017. – С. 27–29.

АНОТАЦІЯ

Варицька Г. О. Ефективність скороченого курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фізіатрія. – Державна установа «Національний інститут

фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних України», Київ, 2018.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі сучасної фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на нові випадки мультирезистентного туберкульозу легень шляхом ранньої діагностики та застосування 12 місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії з включенням лінезоліду, в результаті чого «успішне лікування» сягає 95,4 %, а показник «вартість-ефективність» в 1,5 рази нижчий у порівнянні із застосуванням індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії стандартної тривалості протягом 20 місяців. Розроблено алгоритм призначення 12 місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих, котрий полягає у ранньому визначенні резистентності до рифампіцину за допомогою молекулярно-генетичного методу, оцінці відповідності критеріям зарахування на скорочений режим лікування та призначенні 6 ефективних антимікобактеріальних препаратів згідно даних тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу. При цьому загальна частота виникнення побічних реакцій в обох групах хворих майже однакова (69,8 % проти 58,2 % хворих, $p > 0,05$), як і тяжких їх проявів (59,5 % проти 50,0 % хворих, $p > 0,05$)

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легень, молекулярно-генетичний метод, антимікобактеріальна терапія, лінезолід, режим лікування, ефективність лікування.

ABSTRACT

Varytska H. O. The efficacy of the short antimycobacterial course in patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis. – The manuscript.

The dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.26 – phthiology. – State Organization «National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine,» Kyiv, 2018.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the scientific and practical problems of modern phthiology – increasing the treatment efficacy of patients with new multi-resistant pulmonary tuberculosis cases through early diagnosis and the use of a 12-month advanced antimycobacterial therapy regimen with the inclusion of linezolid, resulting in «successful treatment» reaching 95.4 %, and the «cost-efficacy» indicator being 1.5 times lower compared with the use of standard-duration individualized antimycobacterial therapy regimen for 20 months. The algorithm of prescribing 12-month advanced antimycobacterial therapy regimen of patients, which is an early determination of the rifampicin resistance using the molecular genetic method, the evaluation of compliance with the criteria for admission to a reduced treatment, as well as the prescription of 6 effective antimycobacterial medications according to the Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility test. In this case, the overall incidence of adverse reactions in both groups of patients is almost the same (69.8 % vs. 58.2 % of patients, $p > 0.05$), as well as their severe manifestations (59.5 % vs. 50.0 % of patients, $p > 0.05$).

Keywords: multidrugresistant pulmonary tuberculosis, molecular genetic method, antimycobacterial therapy, linezolid, treatment regimen, treatment efficacy.

АННОТАЦИЯ

Варицкая А. А. Эффективность сокращенного курса антимикобактериальной терапии у больных с мультирезистентным туберкулезом легких. – Рукопись.

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

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза легких, путем ранней диагностики химиорезистентности и применения 12-ти месячного усовершенствованного режима антимикобактериальной терапии, который дополнительно включает третий бактерицидный препарат линезолид на протяжении всего курса лечения.

Определение резистентности к рифампицину методом GeneXpert MTB / RIF у больных туберкулезом легких и своевременное назначение им антимикобактериальных препаратов II ряда позволяет на конец интенсивной фазы антимикобактериальной терапии повысить частоту прекращения бактериовыделения на 20,5 % ($p < 0,05$).

К концу основного курса антимикобактериальной терапии эффективность лечения больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза без резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам / полипептидам снижена за счет результата «прерванное лечение», которое составило 17,7 % среди новых случаев и 21,4 % среди ранее леченных антимикобактериальными препаратами I ряда, срок которого составил в среднем ($191,5 \pm 66,1$) дней от момента выявления случая туберкулеза.

Показатель «эффективное лечение» у больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза без резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам / полипептидам не зависит от анамнеза приема антимикобактериальных препаратов I-го ряда (63,5 % среди новых случаев и 58 % среди ранее леченных) и профиля резистентности: 64,9 % у больных с резистентностью исключительно к изониазиду и рифампицину, 55,0 % – с резистентностью к антимикобактериальным препаратам I ряда и 67,6 % – с резистентностью к антимикобактериальным препаратам I–II ряда.

У больных с мультирезистентным туберкулезом в результате применения 12-ти месячного режима антимикобактериальной терапии с включением линезолида по сравнению с индивидуализированным 20-ти месячным режимом на момент окончания интенсивной фазы антимикобактериальной терапии (через 5 мес. в основной группе и 8 мес. в контрольной) бактериовыделение прекратилось у 97,7 % против 86,0 % ($p < 0,05$). На конец основного курса антимикобактериальной терапии эффективность лечения была значимо выше среди больных основной группы: показатель «эффективное лечение» составил 95,4 % против 69,8 % больных ($p < 0,05$),

а частота результатів «неудача лікування» і «перерване лікування» знижена до 2,3 % проти 13,9 % ($p < 0,05$) і 11,6 % ($p > 0,05$) відповідно.

Незважаючи на включення в склад режиму достатньо дорогого препарату лінезолида, показувач вартості-ефективності виявився в 1,5 рази краще в разі застосування менш тривалого, але більш ефективного режиму антимікобактеріальної терапії. При застосуванні скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії з включенням лінезолида частота побічних реакцій була вище (69,8 % проти 58,2 %, $p < 0,05$) в основному за рахунок полінейропатії (11,6 % проти 2,3 % спостережень) і анемії (6,9 % випадків), які характерні для лінезолида. В той же час частота вестибулоототоксичних і нефротоксических побічних реакцій в основній групі пацієнтів була нижче (18,6 % і 4,6 % порівняно з 27,9 % і 11,6 %) ніж в контрольній групі пацієнтів ($p > 0,05$).

Алгоритм ведення нових випадків мультирезистентного туберкульозу при застосуванні удосконаленого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії з включенням лінезолида дозволяє підвищити ефективність лікування на 25,6 %.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легких, молекулярно-генетичний метод, антимікобактеріальна терапія, лінезолід, режим лікування, ефективність лікування.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

абс.	– абсолютна величина
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	– відношення шансів
г	– грам
ІФ	– інтенсивна фаза
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
мг	– міліграм
міс.	– місяць
МГ	– молекулярно-генетичний
МРТБЛ	– мультирезистентний туберкульоз легень
ОК	– основний курс
ПР	– побічні реакції
ПФ	– підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії
РРТБ	– туберкульоз із розширеною резистентністю
табл.	– таблиця
ТБ	– туберкульоз
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості
Сm	– капреоміцин,
Сs	– циклосерин,

CI	– конфіденційний інтервал,
E	– етамбутол,
Et	– етіонамід,
H	– ізоніазид,
Km	– канаміцин,
Lzd	– лінезолід,
Lfx	– левофлоксацин,
PAS	– натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти,
Z	– піразинамід

Підписано до друку 24.04.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 29.

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