

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

ВАРИЦЬКА ГАННА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

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

14.01.26 – фтизіатрія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



Г. О. Варицька

Науковий керівник Зайков Сергій Вікторович, доктор медичних наук, професор

Київ — 2018

АНОТАЦІЯ

Варицька Г. О. Ефективність скороченого курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на нові випадки мультирезистентного туберкульозу легень шляхом ранньої діагностики та застосування удосконаленого скороченого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду. Визначена ефективність та переносимість, розраховано «вартість – ефективність» застосування удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії, що дозволило обґрунтувати скорочення тривалості основного курсу лікування до 12-ти місяців.

Загалом у дослідження увійшло 847 хворих на туберкульоз, які обстежувались та лікувались на базі клінічних відділень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» протягом 2010-2016 рр. У подальшому з дослідження були виключені 86 осіб, які не відповідали критеріям включення (79 хворих мали збережену чутливість до всіх антимікобактеріальних препаратів за результатами тесту медикаментозної чутливості, а у 7 хворих визначено полірезистентний туберкульоз легень). Тому подальший аналіз проводили серед 761 хворого на нові випадки мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ).

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 BACTEC 960), тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I ряду на рідкому середовищі за допомогою автоматизованої системи BACTEC 960, ТМЧ до АМБП II ряду і методом пропорцій на щільному середовищі; інструментальні (за показаннями): електрокардіографія, фібробронхоскопія.

За результатами проведеного дослідження визначено, що резистентність до рифампіцину в тесті GeneXpert MTB/RIF визначається серед вперше діагностованого туберкульозу легень у 31,4 %, серед випадків рецидиву туберкульозу та невдачі лікування туберкульозу легень – у 47,4 % та 54,5 % хворих відповідно. При цьому у 88,1 % хворих з позитивним результатом GeneXpert MTB/RIF резистентність до рифампіцину підтверджена в тесті медикаментозної чутливості, з яких у 83,3 % встановлена мультирезистентність МБТ.

Встановлено, що у хворих, які були обстежені молекулярно-генетичним та культуральним методами, мультирезистентність в тесті медикаментозної чутливості 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 $(54,1 \pm 3,7)$ днів від моменту діагностики випадку ТБ, а наступна корекція лікування їм проводилася після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду, що склало у середньому $(29,8 \pm 5,09)$ днів.

Згідно отриманих даних, суттєва різниця за темпами припинення бактеріовиділення обумовлена тим, що у 82,4 % хворих з новими випадками МРТБЛ, який діагностований молекулярно-генетичним методом GeneXpert

MTB/RIF адекватне лікування призначається одразу без подальшої його корекції після отримання результатів тесту медикаментозної чутливості до АМБП I і II ряду. У хворих з новими випадками МРТБЛ, який діагностований молекулярно-генетичним методом GeneXpert MTB/RIF припинення бактеріовиділення відбувається швидше – через перші 2 місяця лікування у 79,4 % хворих, а після 2-х місяців – у 17,6 % хворих, що разом становить – 97,0 % випадків. У хворих на МРТБЛ, який діагностований тільки культуральним методом, результати лікування за частотою припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази суттєво гірші – 76,5 % випадків, а темпи достовірно довші: за 2 місяці бактеріовиділення припинилось у 52,9 % хворих.

Таким чином, доповнені дані про те, що обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF усіх хворих на туберкульоз легень та своєчасне призначення їм у випадках МРТБЛ антимікобактеріальних препаратів II ряду дозволяє на 20,5 % підвищити частоту припинення бактеріовиділення.

Визначено, що ефективність лікування хворих на МРТБЛ коливається від 51,7 % серед хворих із повторними випадками захворювання до 69,7 % серед хворих із новими випадками МРТБЛ. У той же час в обох групах порівняння констатовано велику кількість перерв лікування – у 18,8 % та у 14,3 % випадків відповідно, ($p > 0,05$). Більшість хворих (91,2 %) серед нових випадків та 78,5 % серед випадків повторного лікування переривають лікування після припинення бактеріовиділення у середньому через 8 місяців від початку антимікобактеріальної терапії (АМБТ), що свідчить про необхідність скорочення тривалості застосування АМБТ.

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 (стійкість тільки до ізоніазиду та рифампіцину – 64,9 %, до АМБП I ряду – 55,0 %, АМБП I-II – 67,6 % випадків) і досвіду застосування АМБП I ряду (58,0 % серед раніше лікованих та 63,5 % серед не лікованих хворих), при цьому результат «перерване лікування» визначено у 17,7% хворих серед нових випадків

та у 21,4 % серед раніше лікованих АМБП I ряду із терміном перерв у середньому через $191,5 \pm 66,1$ днів. Також встановлені несприятливі фактори виникнення результату «перерване лікування» (МРТБЛ із випадку «лікування після перерви», (ВШ = 4,43, СІ = 1,81-10,82), множинні (ВШ = 2,91, СІ = 1,57-5,39) та/або великі (ВШ = 3,17, СІ = 1,44-6,98) каверни), що стали ключовою ланкою у визначенні контингенту хворих яким не варто призначати скорочений режим АМБТ.

В результаті застосування розробленого 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ у порівнянні із індивідуалізованим режимом стандартної тривалості серед хворих на нові випадки МРТБЛ на момент закінчення інтенсивної фази лікування бактеріовиділення припинилось у 97,7 % хворих проти 86,0 % осіб ($p < 0,05$), а термін припинення бактеріовиділення становить ($57,8 \pm 1,2$) доби проти ($67,5 \pm 3,5$) доби ($p > 0,05$). Майже однаковою в обох групах була частота загоєння каверн (у 37 % хворих з основної групи та у 38,2 % – з контрольної ($p > 0,05$)) та «невдача лікування» (у 2,3 % і у 2,3 %, $p > 0,05$). В той час як «перерване лікування» та «помер» визначалось у 6,9 % та у 2 4,7 % пацієнтів тільки контрольної групи.

На кінець основного курсу АМБТ ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ підвищилась з 69,8 % до 95,4 % випадків ($p < 0,05$), а частота «невдач лікування» знижена до 2,3 % проти 13,9 % ($p < 0,05$).

Частота розвитку побічних реакцій серед хворих з новими випадками МРТБЛ на тлі застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ у порівнянні з індивідуалізованим режимом стандартної тривалості становила 69,8 % випадків проти 58,2 % випадків, але різниця між цими показниками не суттєва ($p > 0,05$). Однак частота виникнення тяжких побічних реакцій у пацієнтів цих груп істотно не відрізнялась (59,5 % і 50,0 % випадків), а побічні ефекти лінезоліду вдавалось ліквідувати за допомогою симптоматичних засобів.

Отже, підсумовуючи отримані результати вперше доведено, що серед хворих на нові випадки МРТБЛ, котрим застосовували удосконалений 12-ти місячний режим АМБТ, ефективність лікування підвищується як у період інтенсивної фази АМБТ (97,7 %) так і на кінець основного курсу АМБТ (95,4 %)

при цьому частота побічних реакцій (69,8 %) суттєво не зросла, а показник «вартість-ефективність» у 1,5 рази кращий.

Відпрацьований алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ хворим на нові випадки МРТБЛ із збереженою чутливістю до фторхінолонів, аміноглікозидів/поліпептидів. Запропонований режим АМБТ призначався до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості пацієнтам із визначеною резистентністю до рифампіцину молекулярно-генетичним методом GeneXpert MTB/RIF, без досвіду застосування АМБП II ряду в анамнезі більше 2-х місяців та за умови відсутності великих та/або множинних каверн в легенях.

Після отримання результату ТМЧ МБТ проводили корекцію лікування, а у разі визначення резистентності до фторхінолонів та/або аміноглікозидів/поліпептидів, хворий виключався з дослідження та продовжував лікування згідно ТМЧ індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості 20 місяців.

Удосконалений 12-ти місячний режим АМБТ передбачав застосування мінімум 6 ефективних АМБП до отримання даних тесту медикаментозної чутливості: лінезолід, піразинамід, капреоміцин, левофлоксацин, циклосерин, протіонамідом і $\pm$ ПАСК щоденно у середньотерапевтичних дозах за виключенням лінезоліду для пацієнтів з позитивним мазком, який призначався у дозі 1,2 г до конверсії мазка мокротиння з наступним зниженням дозування до 0,6 г. Якщо після отримання даних тесту медикаментозної чутливості МБТ продовжували лікування удосконаленим 12-ти місячним режимом АМБТ проводили заміну капреоміцину на канаміцин. Тривалість інтенсивної фази АМБТ становила 5 місяців у разі конверсії мокротиння до 4-го місяця лікування, а підтримуючої фази АМБТ – 7 місяців із застосуванням режиму у тому ж складі за виключенням аміноглікозиду. У разі збереження бактеріовиділення після 4-го місяця лікування продовжували лікування в інтенсивній фазі АМБТ за індивідуалізованим режимом стандартної тривалості 8 місяців.

Таким чином, вперше запропоновано та розроблено алгоритм призначення

12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ, котрий полягає у ранньому визначенні резистентності до рифампіцину за допомогою молекулярно-генетичного методу, оцінці відповідності критеріям зарахування на удосконалений скорочений режим лікування та призначення 6 ефективних АМБП згідно даних тесту медикаментозної чутливості МБТ.

Практичне значення дисертаційного дослідження заключається у визначенні контингентів 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 отримати у 1,5 рази кращий 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.

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 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis.—Qualification academic paper as a manuscript.

The dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.26—phthiology (222—medicine).—State Organization “National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine,” Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the actual problem of phthisiology: to increase the treatment efficacy of patients with new multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases through early diagnosis and the use of an advanced reduced regimen of antimycobacterial therapy with the inclusion of linezolid. Efficacy and tolerability have been determined, “cost-efficacy” of the improved antimycobacterial therapy regimen has been calculated, which allowed substantiating the reduction of the duration of the main course of treatment up to 12 months.

Overall, the survey included 847 patients with tuberculosis who were examined and treated within clinical departments of the State Organization “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine” during 2010–2016. Subsequently, there were excluded from the survey 86 patients, which did not meet the inclusion criteria (79 patients had a sensitivity to all antimycobacterial drugs as a result of susceptibility testing, while 7 patients had polydrug-resistant pulmonary tuberculosis). Therefore, further analysis was performed among 761 patients with new multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDRTB) cases.

For the patients’ examination, there were used commonly-clinical research methods: the study of complaints, anamnesis, life, and pre-treatment; physical examination; X-ray examination of the chest organs; general blood and urine tests; a biochemical blood test was conducted to control the tolerance of antimycobacterial therapy (AMBT); the microbiological ones: detection of acid-fast bacteria (AFB) in the smear sputum method, detection of mycobacterium tuberculosis (MBT) using the GeneXpert MTB/RIF molecular - genetic (MG) and bacteriological methods (inoculation of Löwenstein–Jensen solid medium and of liquid medium using the BACTEC 960 automated system), drug susceptibility testing (DST) to the first-line antimycobacterial drugs (AMBDs) on a liquid medium using the BACTEC 960 automated system, DST to the second-line AMBDs, and the proportion method on a solid medium; the instrumental ones (on indications): electrocardiography, fibrobronchoscopy.

According to the results of the survey, resistance to rifampicin in the GeneXpert MTB/RIF test was determined among the newly diagnosed pulmonary tuberculosis in 31.4% cases, among relapses and treatment failures of pulmonary tuberculosis—in 47.4% and 54.5% cases respectively. At the same time, in 88.1% of patients with positive GeneXpert MTB/RIF result, resistance to rifampicin was confirmed by the drug susceptibility testing, among which in 83.3% obtained a multidrug-resistant MBT.

It has been established that among patients, detected by molecular - genetic and culture methods, the multi-drug resistance in the drug susceptibility testing was confirmed on average in terms of (35.1 ± 2.5) days. The patients examined only by the culture method were prescribed the treatment by the results of DST to first-line AMBDs on average in terms of (54.1 ± 3.7) days from the moment of TB case diagnosis, while the subsequent treatment correction for them was carried out after obtaining the results of DST to second-line AMBDs, which was on average (29.8 ± 5.09) days.

According to the data obtained, the significant difference in the rate of sputum conversion is due to the fact that in 82.4% of patients with the new MDRTB cases diagnosed by the GeneXpert MTB/RIF molecular- genetic method, adequate treatment is prescribed immediately without further correction after obtaining the results of drug susceptibility testing to first- and second-line AMBDs. In patients with new MDRTB cases diagnosed by the GeneXpert MTB/RIF molecular- genetic method, the sputum conversion is faster: in the first two months of treatment, it occurs in 79.4% of patients, and in 2 months—in 17.6% of patients, which together is 97.0% of cases. In patients with MDRTB, diagnosed only by the culture method, the treatment results by the sputum conversion frequency after an intensive phase are significantly worse: 76.5% of cases, while its pace is reasonably longer: in 2 months, the sputum conversion occurred in 52.9% of patients.

Thus, there has been complemented the data on the fact that diagnosis by the GeneXpert MTB/RIF all of patients with pulmonary tuberculosis and the timely administration of second-line antimycobacterial drugs to them in cases of MDRTB can increase the sputum conversion frequency by 20.5%.

It has been determined, the efficacy of treatment in patients with MDRTB ranges from 51.7% among patients with retreatment cases to 69.7% among patients with new MDRTB cases. At the same time, in both comparison groups, a large number of “lost of follow up” were noted: in 18.8% and 14.3% of cases respectively ($p>0.05$). The majority of patients (91.2%) among new cases and 78.5% among cases of re-treatment lose of follow up after sputum conversion on average 8 months after the antimycobacterial therapy (AMBT) start, which indicates the need to reduce the AMBT duration.

It has been estimated that the efficacy of treatment in patients with new MDRTB cases without resistance to bactericidal second-line AMBDs (fluoroquinolones, aminoglycosides/polypeptides) does not depend on the profile of drug resistance (resistance to isoniazid and rifampicin alone is 64.9%, to first-line AMBDs is 55.0%, to first- and second-line AMBDs is 67.6% of cases) and experience with the use of first-line AMBDs (58.0% among the previously treated and 63.5% among the untreated patients), with the result of “treatment failure” defined in 17.7% of patients with new cases and in 21.4% among the previously treated with first-line AMBDs with an interruption term on average of 191.5 ± 66.1 days. Also, there were determined the adverse factors of “lost of follow up” (MDRTB in the case of “treatment after lost of follow up”, (OR = 4.43, CI = 1.81-10.82), multiple (OR = 2.91, CI = 1.57–5.39) and/or large (OR = 3.17, CI = 1.44–6.98) caverns) that became the key link in determining the number of patients who should not be administrated the AMBT reduced regimen.

As a result of administration of the developed 12-month advanced regimen of AMBT in comparison with the individualized regimen of standard duration among patients with new MDRTB cases at the end of the treatment intensive phase, sputum conversion were in 97.7% of patients versus 86.0% of subjects ($p < 0.05$), while the sputum conversion term has been (57.8 ± 1.2) days against (67.5 ± 3.5) days ($p>0.05$). Almost identical in both groups was the incidence of cavern healing (in 37% of the patients in the main group and in 38.2% of the controls ($p > 0.05$) and “treatment failure” (in 2.3% and in 2.3%, $p>0.05$). While “lost of follow up” and “died” were determined in 6.9% and in 24.7% of patients in the control group alone.

At the end of the AMBT main course, the treatment efficacy in patients with new MDRTB cases increased from 69.8% to 95.4% of cases ($p < 0.05$), while the incidence of “treatment failures” was reduced to 2.3% versus 13.9% ($p < 0.05$).

The incidence of adverse reactions in patients with new MDRTB cases with the use of a 12-month advanced AMBT regimen compared with the individualized regimen of standard duration was 69.8% of cases compared with 58.2% of cases, but the difference between those parameters was not significant ($p > 0.05$). However, the incidence of serious adverse reactions in those groups was not significantly different (59.5% and 50.0% of cases), and side effects of linezolid could be eliminated by symptomatic means.

So, summing up the results, it has been proved for the first time that among patients with new MDRTB cases, who used the advanced 12-month AMBT regimen, the treatment efficacy increased both during the AMBT intensive phase (97.7%) and at the end of the AMBT main course (95.4 %), while the incidence of adverse reactions (69.8%) did not significantly increase, and the “cost-efficacy” indicator was 1.5 times better.

There has been tested out the algorithm of prescribing 12-month AMBT advanced regimen to patients with new MDRTB cases with the susceptibility to fluoroquinolones, aminoglycosides/polypeptides. The proposed AMBT regimen was prescribed prior to obtaining the drug susceptibility testing results to patients with defined resistance to rifampicin by a molecular - genetic GeneXpert MTB/RIF method, without experience with the use of second-line AMBDs in anamnesis for more than 2 months and without of large and/or multiple cavities in the lungs.

After obtaining the result of DST MBT, the treatment correction was performed, and in case of determination of resistance to fluoroquinolones and/or aminoglycosides/polypeptides, the patient was excluded from the study and continued treatment according to DST by individualized AMBT regimen of standard duration of 20 months.

An advanced 12-month AMBT regimen implied the use of at least 6 effective AMBDs prior to obtaining the drug susceptibility testing data: linezolid, pyrazinamide,

capreomicin, levofloxacin, cycloserine, protionamide, and $\pm$ PAS daily in medium therapeutic doses, with the exception of linezolid for patients with a positive smear administrated in a dose of 1.2 g before sputum smear conversion with subsequent reduction of dosage to 0.6 g. If after obtaining the data of drug susceptibility testing MBT they continued treatment with an advanced 12-month AMBT regimen, capreomicin was substituted by kanamycin. The duration of the AMBT intensive phase was 5 months in case sputum conversion occurred to the 4th month of treatment, and the AMBT maintenance phase lasted 7 months with the use of the regimen in the same composition with the exception of aminoglycoside. In the case of bacterial excretion after the 4th month of treatment, the AMBT intensive phase was continued in an individualized regimen of standard duration of 8 months.

Thus, there has been for the first time proposed and developed an algorithm for prescription of a 12-month advanced AMBT regimen, which consists in the early detection of resistance to rifampicin using the molecular - genetic method, the evaluation of compliance with the admission criteria for the improved reduced treatment regimen and the appointment of 6 effective AMBDs according to the data of drug susceptibility testing MBT.

The practical value of the dissertation study is in determination of the contingents of patients with MDRTB, to which the 12-month advanced AMBT regimen should be applied (new MDRTB cases, preserved fluoroquinolon and aminoglycoside/polypeptide susceptibility; lack of experience in the use of second-line AMBDs for more than two months; HIV infected patients with $CD4 + \geq 200$ cells/ μ l; absence of large and/or multiple cavities in the lungs), which allows to get a 1.5 times better “cost-efficacy” indicator.

The proposed 12-month advanced AMBT regimen allows to increase the efficacy by 25.6% and ensure treatment continuity without significant deterioration of its tolerance by reducing the total duration of treatment to 12 months due to the inclusion into the regimen of another bactericidal drug linezolid and under condition of early diagnosis of chemoresistance and timely prescription of second-line AMBDs to patients.

Keywords: multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, molecular - genetic method, antimycobacterial therapy, linezolid, treatment regimen, treatment efficacy.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif⁺ за результатами обстеження хворих за допомогою GeneXpert MTB/RIF / 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. 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., Lytvynenko N., Zaikov S. The effect of time to start of treatment on treatment outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis depending on diagnostic methods (Xpert MTB/RIF or phenotypic methods). 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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, 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. The scientific heritage. 2017. № 5 (21). Р. 14-18. *Міжнародний журнал.*

10. Анализ профиля резистентности и эффективности лечения больных с

мультирезистентным туберкулезом / 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). Р 45-49. *(Дисертантка проводила огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, 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. Матеріали XIX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвячений пам'яті академіка Л. Я. Ковальчука (м. Тернопіль, 27-29 квітня 2015 р.). 2015. С.121.

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

13. Литвиненко Н. А., Варицька Г. О. Клінічна демонстрація випадків скороченого курсу лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, діагностований молекулярно- генетичним методом. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах». (м. Київ, 31 березня 2016 р.). Український пульмонологічний журнал. 2016. №2 (92). С 35–36.

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

15. Досвід застосування скороченого 12-ти місячного режиму хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні / Г. О. Варицька, Н. А. Литвиненко, О. Р. Пененко, Т. М. Марцинюк. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний

туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 30 березня 2017 р.). Український пульмонологічний журнал. 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 / N. Lytvynenko, M. Gumenuk, H. Varytska, O. Chobotar, N. Grankina. Abstracts of 27th ERS Annual Congress (Italy, Milan, 9–13 september, 2017 y.). 2017. P. 4522.

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

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 Огляд літератури та вибір напрямків дослідження.....	29
1.1 Епідеміологічна ситуація з МРТБЛ та ефективність його лікування	29
1.2 Причини неефективних результатів лікування хворих на МРТБЛ	33
1.3 Сучасні методи та алгоритм діагностики МРТБЛ	37
1.4 Сучасні рекомендації щодо скорочення термінів лікування хворих на МРТБЛ	46
1.5 Ефективність та переносимість лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на МРТБЛ	49
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження.....	53
2.1 Клінічна характеристика дослідження.....	53
2.2 Клінічна характеристика хворих	57
2.3 Обґрунтування кількості пацієнтів в групах дослідження	63
2.4 Методи обстеження хворих	65
2.5 Методи лікування хворих	70
2.6 Оцінка результатів лікування та його переносимості	73
2.7 Статистична обробка результатів дослідження	76
РОЗДІЛ 3 Ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ, які діагностовано молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами	78
3.1 Контингенти хворих з групи високого ризику МРТБЛ RIF+ за результатами Gene/Xpert MTB/RIF.....	78
3.2 Терміни затримки призначення індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії хворим на МРТБЛ, діагностований молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуальним	

методами.....	82
3.3 Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на нові випадки МРТБЛ, який діагностовано молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами.....	87
РОЗДІЛ 4 Обґрунтування доцільності скорочення лікування у хворих на МРТБЛ	92
4.1 Ефективність та переносимість лікування у хворих з різними випадками МРТБЛ	92
4.2 Обґрунтування застосування скороченого режиму лікування хворих на МРТБЛ із збереженою чутливістю до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів	97
4.3 Фактори перерваного лікування хворих на МРТБЛ	102
РОЗДІЛ 5 Ефективність 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ	106
5.1 Ефективність лікування хворих на МРТБЛ на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії	108
5.2 Ефективність лікування хворих на МРТБЛ на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії	114
РОЗДІЛ 6 Вартість-ефективність та переносимість 12-місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБ легень.....	117
6.1 «Вартість – ефективність» 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ	117
6.2 Переносимість 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ	119
6.3 Алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворим на МРТБЛ	122
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	134
ВИСНОВКИ.....	150

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	178
Додаток Б КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМБП – антимікобактеріальні препарати,
Абс. – абсолютна величина,
АлАТ – аланінамінотрансфераза,
АМБТ – антимікобактеріальна терапія,
АсАТ – аспартатамінотрансфераза,
АТ – артеріальний тиск,
ВДТБЛ – вперше діагностований туберкульоз легень,
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини,
ВШ – відношення шансів,
г – грам,
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск,
ІФ АМБТ – інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії,
Кав – каверни,
ЛПП – лікування після перерви
МБТ – мікобактерії туберкульозу,
МГ – молекулярно-генетичний,
мг – міліграм,
МРТБЛ – мультирезистентний туберкульоз легень,
МСКТ – мультиспіральна комп’ютерна томографія,
НІФП НАМНУ – Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”,
ОГК – органи грудної клітки,
ОК АМБТ – основний курс антимікобактеріальної терапії,
ПР – побічні реакції,
ПТД – протитуберкульозний диспансер;
ПФ АМБТ – підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії,

РТБЛ – рецидив туберкульозу легень,

РРТБЛ – туберкульоз легень із розширеною резистентністю МБТ,

САТ – систолічний артеріальний тиск,

ст. – ступінь,

ТБ – туберкульоз,

ТМЧ – тест медикаментозної чутливості,

УКПМД «Туберкульоз» – Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Туберкульоз»

ХРТБ – хіміорезистентний туберкульоз,

ЧСС – частота серцевих скорочень,

Am – амікацин,

Sm – капреоміцин,

Cs – циклосерин,

CI – конфіденційний інтервал,

E – етамбутол,

Et – етіонамід,

H – ізоніазид,

Gene/Xpert MBT/FIR – молекулярно-генетичний метод

Gfx – гатіфлоксацин,

Km – канаміцин,

Lzd – лінезолід,

Lfx – левофлоксацин,

Mfx – моксифлоксацин,

Ofx – офлоксацин,

PAS – натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти,

Q – фторхінолон,

R – рифампіцин,

S – стрептоміцин,

Z – піразинамід.

ВСТУП

Ефективність лікування хворих на МРТБЛ майже в 2 рази нижча, ніж пацієнтів з чутливими формами захворювання [108, 112, 222].

Згідно рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворих на мультирезистентний туберкульоз лікують стандартизованими режимами АМБТ загальною тривалістю 20 місяців, із включенням протягом ІФ АМБТ лише 2-х антимікобактеріальних препаратів із бактерицидною дією [223]. Однак застосування таких режимів не призвело до підвищення ефективності лікування, загалом у світі вилікування досягнуто у 52 % випадків в когорті 2013 р. В Україні цей показник становить 46 % випадків в когорті 2014 р., при цьому «перерване лікування» складає близько 20 % [6, 7, 18, 58]. Існуючі режими АМБТ характеризуються значною тривалістю і потребують застосування більш токсичних [56, 61, 62]. та достатньо коштовних препаратів із помірною антимікобактеріальною активністю [177].

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» досягнутий у 87,0-90,0 % випадків [228]. Основними умовами застосування такого режиму є рання діагностика резистентності мікобактерій туберкульозу до АМБП I-II ряду (молекулярно-генетичними методами GeneXpert та лінійного зонд-аналізу LPA), збережена чутливість до АМБП, які застосовуються у режимі. Нажаль в Україні застосування такого режиму не прийнятне через відсутність доступу у повному обсязі до використання лінійного зонд-аналізу та високого рівня первинної резистентності до етамбутолу, піразинаміду та тіоамідів (складові скороченого режиму) внаслідок тривалого досвіду хаотичного застосування АМБП I-II ряду у минулому в складі неефективних режимів АМБТ.

Враховуючи цей факт, в Україні в останні роки були проведені перші дослідження щодо скорочення тривалості лікування. Дослідниками запропоновано скоротити тривалість АМБТ без зміни складу, а підвищення ефективності відбувалося саме за рахунок зменшення кількості перерваного лікування [18, 85].

У іншому дослідженні було запропоновано скоротити інтенсивну фазу (ІФ) АМБТ на 3 місяці, за рахунок застосування ступінчастої терапії лінезолідом, етамбутолом та ПАСКом. Результати на кінець основного курсу (ОК) АМБТ підвищились (76,6 % ефективного лікування), але в той же час зберігалась велика кількість перерв лікування (10%) [38]. Отже, впровадження таких заходів виявилось недостатнім, а загальний термін лікування все одно досить тривалий.

Отже, актуальним залишається підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ шляхом скорочення загальної тривалості лікування і удосконалення режиму АМБТ за рахунок додавання до індивідуалізованого складу АМБТ ще одного бактерицидного АМБП – лінезоліду. Таким чином, вибір ефективного скороченого режиму лікування є актуальним завданням, яке потребує подальшого 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» (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 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 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 (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії й посіву, ТМЧ до АМБП I та II ряду), статистичний (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона-Уїтні).

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнені наукові дані про те, що обстеження за допомогою GeneXpert

МТВ/РІФ 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 дослідження 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 проведене статистичне опрацювання результатів дослідження, 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 матеріалів дисертації

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на XIX 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.), XX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2016 р.), IX 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 сторінок, 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Епідеміологічна ситуація з МРТБЛ та ефективність його лікування

Туберкульоз (ТБ) є провідною причиною захворюваності населення і входить до 10 найбільш поширених причин смерті в усьому світі [221, 222, 230]. Поява лікарсько-стійких штамів МБТстала перешкодою для ліквідації ТБ в ХХІ столітті, тому вирішальним заходом в боротьбі з ТБ залишається ефективне лікування хворих для зменшення кількості джерел інфекції та припинення її передачі [20, 60, 127, 226].

Епідемія ТБ має більш широкий розмах, ніж передбачалося раніше, що впливає з нових даних поточного епіднагляду. Так, з 2000 р. по 2015 р. у всьому світі завдяки лікуванню ТБ вдалося запобігти 49 млн. випадків смерті, проте ще зберігаються серйозні прогалини в сфері діагностики та лікування цього захворювання [140]. У 2015 р. на ТБ захворіло 10,4 млн. При цьому особи, які живуть з ВІЛ-інфекцією, склали 1,2 млн. (11 %) в загальній кількості нових хворих на ТБ. Близько 60% нових випадків захворювання припадають всього на шість країн світу, а саме: Індію, Індонезію, Китай, Нігерію, Пакистан і Південну Африку. Тому глобальний прогрес в боротьбі з ТБ багато в чому залежить від великих зрушень в профілактиці і лікуванні ТБ в цих країнах [102, 226, 228]. У 2015 р. від ТБ померли, 1,4 млн. людей, а також 0,4 млн. хворих, які жили з ВІЛ-інфекцією [140].

Вкрай важливою складовою сучасної епідемії ТБ є МРТБЛ. Так, за оцінками ВООЗ, у 2015 р. на МРТБЛ захворіли 480 000 пацієнтів та ще 100 000 захворіли на ТБ легень зі стійкістю до рифампицину, які також повинні отримувати лікування АМБП II ряду, а в 2012 р. було зареєстровано 450 000 випадків МРТБЛ, що говорить про зростання кількості таких хворих. З числа цих 580 000 випадків захворювання на Індію, Китай і Російську Федерацію припадає 45 % [140]. Загалом у світі серед нових випадків туберкульозу МРТБЛ у 2015 р. встановили у 3,9 % хворих, серед випадків повторного лікування – у 21,0 %

хворих, відповідно. Серед хворих на МРТБЛ 9,5 % серед мають розширено-резистентний туберкульоз легень (РРТБЛ), аналогічно за оцінками минулих років: 9,7 % – у 2014 р. та 9,0 % – у 2013 р. [140, 222, 228].

Поширенню МРТБЛ сприяє висока репродуктивна здатність мультирезистентних штамів МБТ [126, 138]. На сьогодні за допомогою молекулярно-біологічних методів проводиться типування МБТ та виявлено понад 2000 різних генотипів, деякі з них поширені повсюдно, інші зустрічаються рідше або характерні для конкретного регіону. Так, найпоширенішим генотипом є Beijing, дещо рідше зустрічається LAM і Haarlem. Найбільшу епідемічну та клінічну значимість має генотип Beijing, який часто пов'язаний з мультирезистентністю і може бути її маркером. Поряд з ним так само широко поширені генотипи LAM, Haarlem, але більшість авторів не виявили будь-яких клініко-епідеміологічних особливостей цих штамів [44].

Встановлено, що мікобактерії генотипу Beijing домінують в усьому світі та їм властива висока вірулентність. Клінічна характеристика ТБ, обумовленого штамми сімейства Beijing, відрізняється більш тяжкими проявами та прогресуючим перебігом захворювання, більшою кількістю ускладнень та низькою ефективністю лікування пацієнтів [170, 172, 175].

Також доведено, що 90 % штамів з мультирезистентністю МБТ та половина штамів з полірезистентністю МБТ належали до генетичного сімейства Beijing, що характеризується мутацією 531 TCG→TTG гена *pro B*, котрий обумовлює високий рівень резистентності до рифампіцину (R) та кросс-резистентність до рифабутинів [122, 130, 144, 145].

Отже, епідеміологічну ситуацію неможливо покращити без застосування сучасних швидких методів діагностики. На сьогодні єдиним діагностичним експрес-тестом на ТБ і стійкість до рифампіцину, який рекомендований ВООЗ, є GeneXpert MTB/RIF [59].

Наразі бактеріологічно підтверджених нових і раніше лікованих хворих на ТБ, які були заявлені у всьому світі, протестовані на чутливість до рифампіцину лише 30 %, причому охоплення нових хворих на ТБ склало 24 %, а раніше

лікованих хворих на ТБ – 53 %. У 2015 р. розрив в 4,3 млн. випадків між заявленими випадками захворювання і їх передбачуваною кількістю відображає неповну звітність про виявлення хворих на ТБ в поєднанні з неповним діагностуванням, особливо в країнах, де є серйозні географічні або фінансові перешкоди для доступу до медичної допомоги [140, 228].

На сьогодні в Україні, як і в усьому світі, зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на МРТБЛ легень, який є однією з самих несприятливих форм захворювання через власну епідеміологічну небезпеку [1, 6, 7, 20, 53, 54, 160].

За даними Мельника В. П. та співав. виявлено зростання показників захворюваності (в 1,6 разів) та поширеності (в 2 рази) на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ у період 2012–2015 рр. разом з прогресуючим зростанням захворюваності на ТБ (майже в 2 рази) [161].

Особливе занепокоєння викликає збільшення кількості хворих на нові випадки МРТБЛ на тлі зменшення кількості хворих із збереженою чутливістю МБТ загалом. За даними звіту ВООЗ, у 2013 р. в 27 країнах світу було сконцентровано 85 % випадків МРТБЛ, і при цьому Україна зайняла 4 місце серед них за кількістю випадків МРТБЛ / РРТБЛ та останнє місце щодо ефективності лікування відповідної категорії пацієнтів у світі [140, 222].

Частково це пояснюється впровадженням сучасних МГ і фенотипових методів в практику роботи бактеріологічних лабораторій протитуберкульозних диспансерів (ПТД) України, що дозволило істотно підвищити ранню діагностику ТБ у хворих, у тому числі з малими формами захворювання і позалегеневим ТБ [3].

Використання стандартизованих методик діагностики ТБ та іноваційних методів досліджень дозволили виявити та зареєструвати зростання кількості випадків МРТБЛ з 3482 осіб у 2009 р., до 8440 у 2015 р., що підтверджує високу ефективність такого підходу [6]. Окрім того, їх використання є доцільним при обстеженні дітей, контактних осіб і олігобацилярних хворих [3]. З іншого боку, зростання частки хворих з резистентністю МБТ до АМБП значною мірою

обумовлено неналежною організацією лікування хворих на ТБ з переважним лікуванням в умовах стаціонару, дефіцитом у забезпеченні АМБП для хворих на МРТБЛ / РРТБЛ, недостатнім безпосереднім контролем за лікуванням, відсутністю системи соціально-психологічної підтримки хворих під час лікування та управління побічними реакціями (ПР) на АМБП [5, 73, 77].

За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного ТБ в Україні рівень МРТБЛ серед хворих, яким вперше в житті встановлено діагноз ТБ, складає 24,3 %, серед хворих з повторними випадками ТБ – більш ніж у двічі вище і досягає 58,2 % випадків. Крім того, питома вага випадків ТБ легень з розширеною резистентністю становить 13,9 % від загальної кількості хворих на МРТБЛ [6].

Ефективність лікування хворих на МРТБЛ майже в 2 рази нижча, ніж пацієнтів з новими випадками захворювання, які виділяють МБТ, воно також характеризується значною тривалістю і потребує застосування більш токсичних та достатньо коштовних препаратів із помірною антимікобактеріальною активністю [80, 108, 112, 169, 178, 214, 215, 219].

Згідно з останніми даними про підсумки лікування, показник успішного лікування хворих на ТБ у світі становить 83 % випадків (когорта 2014 р.), але він значно нижчий для пацієнтів з МРТБЛ та РРТБЛ і складає 52% для МРТБЛ (когорта 2013 р.) і 28% для РРТБЛ (когорта 2013 р.) [140, 228]. В Україні частка ефективного лікування всіх випадків МРТБЛ, які розпочали лікування у 2013 р. складає 38,6 %, а за когорти 2014 р. – 46 % випадків [6,7]. В той час як, в опублікованому у 2013 р. об'єднаному звіті ВООЗ та Європейського центру контролю за хворобами (ECDC), цей показник становить лише 31,6 %, що дорівнює показникам щодо самовиліковування до появи АМБП [127].

На жаль, в багатьох країнах світу триває криза лікування МРТБЛ, у 2015 р. з 580 000 хворих на МРТБЛ були охоплені лише 125 000 (20%) [134, 228].

Результат успішного лікування всіх випадків ТБ в Україні має тенденцію до зростання та становить 69,6 % випадків у когорті 2014 р. (індикатор ВООЗ – 85 %). Причинами низької ефективності лікування є: перерване лікування (8,5 %),

невдача лікування (8,9 %) та смерть (11,3 %), що обумовлюється неналежною організацією лікування хворих на ТБ з переважним лікуванням в умовах стаціонару, що сприяє внутрішньолікарняному інфікуванню хворих на ТБ резистентними до АМБП штамми МБТ, прогалинами у безпосередньому контролі за лікуванням та відсутністю системи соціально-психологічної підтримки хворих під час лікування та управління ПР на АМБП [6].

За даними ретроспективний аналізу проведеного серед 360 хворих на МРТБЛ в Київській області у 65 (18,1%) хворих було досягнуто ефективних результатів лікування, тоді як 131 (36,4%) померли, 115 (31,9%) перервали лікування, а у 37 (10,3%) – невдале лікування [199].

Викликає тривогу те, що МРТБЛ/РРТБЛ в даний час визначається у значної кількості нових пацієнтів, які ніколи не лікувались від ТБ, що свідчить про активну передачу резистентних штамів МБТ [46, 63, 84, 167].

Таким чином, високі показники летальності та низькі ефективного лікування ТБ в сучасних умовах ускладнюється тим, що дедалі важче застосувати адекватні режими АМБТ, які б включали не менше 4-х дієвих АМБП, оскільки профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється [166, 140].

Отже, щоб покращити епідеміологічну ситуацію з ТБ необхідно активно впроваджувати методи його ранньої діагностики, своєчасний початок адекватного лікування, ефективне використання препаратів I ряду для кожного вперше виявленого пацієнта, щоб запобігти в подальшому появі МРТБЛ, а також стимулювати пошук нових препаратів і режимів лікування МРТБЛ для попередження неефективних результатів лікування ТБ [11, 87, 186, 191, 212].

1.2 Причини неефективних результатів лікування хворих на МРТБЛ

У доступній літературі опубліковано багато результатів досліджень щодо визначення факторів ризику неефективності лікування у хворих на МРТБЛ до яких відноситься невдача лікування, перерване лікування та смерть. Вивчення цих факторів ризику є дуже важливим для визначення прогнозу щодо вилікування [41, 42, 159, 198].

Встановлено, що виявлення у геномі хворого на ТБ *rpoB* мутацій, навіть у разі відсутності визначення резистентності до рифампіцину фенотиповим методом абсолютних концентрацій є фактором ризику отримання результату «невдача лікування» [17, 83, 105].

Althomsons S. P. зі співав. довели що у хворих, які мають резистентність до рифампіцину, ефективність лікування значно зменшується, а смертність збільшується [99]. Згідно даних цього дослідження, серед пацієнтів з чутливістю до ізоніазиду та рифампіцину ефективного лікування досягли у 90 % пацієнтів, а смертність серед них склала 10 % випадків. У пацієнтів з резистентністю до рифампіцину ефективне лікування відмічалось у 78 % з них, але смертність склала 22% випадків.

Окрім того, у знайдений літературі за різними даними визначаються наступні несприятливі фактори неефективного лікування: рентгенологічні – фіброзно-кавернозний туберкульоз, площа ураження більше однієї долі легені; клінічні – масивне бактеріовиділення, фебрильна температура, кашель з гнійним мокротинням, значний дефіцит маси тіла; ускладнення – дихальна недостатність, кровохаркання; супутні хронічні захворювання – бронхіт, інфекції сечостатевої системи та патологія шлунково-кишкового тракту [26, 27, 28, 31, 32, 50, 75]; соціальні – особи з груп ризику (безробітні, які зловживають алкоголем, мають наркотичну залежність, звільнені з місць позбавлення волі) тощо [11, 24, 33, 67, 68, 121, 184].

У багатьох дослідженнях доведено, що попереднє лікування з приводу ТБ є суттєвим несприятливим фактором, що знижує ефективність лікування пацієнтів в подальшому [29, 30, 40, 75, 86, 151, 185].

Тому велике значення для підвищення ефективності лікування є зменшення кількості випадків перерваного лікування та визначення термінів виникнення цього неефективного результату [133]. Так, Ханін А. Л. та співав. показали, що найбільш значущим чинником неефективності лікування виявилось дострокове припинення лікування (17,8 %) та розширення спектру лікарської стійкості до АМБП (7,33 %), що було чітко пов'язане з кількістю прийнятих їх доз, тобто

прихильністю пацієнта до лікування. Серед хворих, які прийняли під час ОК АМБТ менше 50 % від запланованих доз, розширення спектру резистентності МБТ відбулося у 20,6 % випадків, у більш прихильних до лікування хворих – у 8,6-10 % спостережень. Іншою причиною розширення спектру резистентності МБТ був обсяг ураження легеневої тканини як відображення масивності мікробної популяції. Так, при поширеному туберкульозі з ураженням більше однієї частки ампліфікація виявлена у 24,69 % хворих, тоді як при обмеженому ТБ – у 12,5 % пацієнтів [78].

Інші медико-соціальні характеристики (стать, вік, спосіб виявлення, вихідний профіль хіміорезистентності) мали другорядне значення або взагалі не мали істотного впливу на ефективність лікування МРТБЛ [79, 80, 107].

У іншому дослідженні доведено, що серед пацієнтів, які достроково припиняють лікування, значну частину становлять вразливі і соціально дезадаптовані групи населення: непрацюючі – 68,2 %, зловживаючі алкогольними напоями – 56,2 %, ті, що перебували в минулому в місцях позбавлення волі – 35,1 %, без постійного місця проживання – 5,1 % осіб. Отже, на прихильність до лікування впливають особливості психологічного та соціального статусу а такий контингент серед хворих на МРТБЛ становить 43,3 % від загальної кількості пацієнтів [10].

У літературі існують різні дані стосовно впливу ПР на переривання лікування. За результатами декількох досліджень доведено, що найбільш частою причиною переривів лікування (58 %) були побічні реакції на АМБП [16, 47, 48, 66].

Фещенком Ю. І. та співав. доведено, що ПР не вплинули на ефективність лікування на момент завершення ІФ АМБТ як у хворих на МРТБЛ, так і на РРТБЛ [22]. Ці дані співпадають із результатами закордонних досліджень, які показали, що частота ПР у пацієнтів, які перервали та не переривали лікування, вірогідно не відрізнялись. При цьому пацієнти, котрі перервали лікування, зазначали, що виражені симптоми ПР погіршували якість життя і призвели до порушення працездатності [43, 47, 49, 92, 148].

З інших літературних джерел відомо, що факторами ризику щодо переривання лікування хворими на МРТБЛ є застосування під час лікування більше ніж 5 АМБП та більше 2-х курсів лікування. Середній строк лікування до перериву у середньому становив 289 діб. На зменшення кількості перерив лікування хворими не вплинули заходи соціального супроводу, забезпечення симптоматичними ліками та стаціонарне лікування. Єдиним заходом, що дозволив зменшити кількість перерив лікування, стала його децентралізація, тобто забезпечення лікування в медичних центрах біля місця проживання хворого [25, 35, 148].

Важливе значення також має вивчення причин смертності від ТБ легень. Balabanova Y. та співав. довели, що середнє виживання серед пацієнтів з МРТБЛ та РРТБЛ склало 4,1 та 2,9 років, відповідно [209].

У різних умовах різні провісники смертності можна спостерігати під час лікування ТБ, навіть в межах однієї країни [183, 196]

За різними даними, визначаються такі предикторні фактори: ін'єкційне вживання наркотиків [197] дисемінований туберкульоз, цироз печінки, ниркова недостатність, малігнізація [218], позалегеневий туберкульоз, негативні результати бактеріологічного дослідження, проживання у сільській місцевості, наявність ВІЛ-інфекції, відсутність проведення антиретровірусної терапії та профілактичних курсів ко-тримоксазолу [200], похилий вік, попередня історія лікування, поширений туберкульозний процес [150], чоловіча стать, іноземне громадянство, низький рівень освіти, відсутність щеплень вакциною БЦЖ, контрольованості процесу лікування, наявність МРТБЛ [158, 217].

Таким чином, основними причинами неефективності лікування виявились системні недоліки надання медичної допомоги та низька прихильність хворих до лікування [76, 88, 96, 224]. Проте, як тільки такі предиктори визначені, стратегія, протистояння їм повинна бути розроблена, випробувана і, якщо вона довела свою ефективність, то й реалізована. В іншому випадку, проста ідентифікація предикторів смертності залишиться всього лише «академічною вправою» без

значного впливу на продуктивність програми і, саме головне, на здоров'я хворих на ТБ [101, 183].

Отже, основна концепція реформування протитуберкульозної служби України повинна бути науково обґрунтована та спрямована на оптимізацію ліжкового фонду ПТД, хірургічних відділень, створення хоспісів та оптимізація диспансерної тактики і фінансування, використання амбулаторного лікування, денних стаціонарів, залучення лікарів загальної практики, волонтерів до амбулаторного контрольованого лікування хворих на ТБ [21].

1.3 Сучасні методи та алгоритм діагностики МРТБЛ

Гарантованої якості бактеріологічне дослідження є важливим елементом для діагностики та лікування пацієнтів, інфікованих чутливими або резистентними штамами МБТ.

Фенотипові методи залишаються основою для виявлення лікарської стійкості МБТ і засновані на виявленні росту бактерій в присутності АМБП. Традиційні методи культивування на твердих середовищах є надійними і дешевими, але дозволяють отримати результати через 6-12 тижнів від моменту забору зразка у пацієнта. Автоматизовані системи на рідкому живильному середовищі більш швидкі (середній час оборотності 14-21 днів) [23, 95, 227] і рекомендуються для використання навіть в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [123, 164, 227]. Метод мікроскопічного дослідження кислотостійких бактерій із забарвленням за Цилем-Нільсеном дозволяє протягом доби отримати результати, але він має низьку чутливість, яка дорівнює 33 %. Люмінесцентна мікроскопія збільшує чутливість бактеріоскопії на 10-30 %.

Бактеріологічні методи більш інформативні, мають діагностичну специфічність до 100 %, а аналітичну чутливість методу 100-200 мікробних клітин в 1,0 мл матеріалу. Труднощі у виявленні мікобактерій пов'язані, з одного боку, з великим відсотком олігобацилярних хворих, а з іншого – з мінливістю збудника. Крім того, такі біологічні особливості МБТ, як повільний ріст (3–4 тижні) також вносить ряд складнощів у діагностику ТБ [71, 110].

Результати від мережі наднаціональних референс-лабораторій свідчать про те, що, яким би не був тест, який використовується, ТМЧ для рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів і ін'єкційних АМБП II ряду надійний при використанні твердих і рідких живильних середовищ, в той час як залишається багато суперечок навколо стандартизації ТМЧ для цілого ряду АМБП (етамбутол, піразинамід, інші АМБП II ряду) [94, 153, 154, 165, 205, 208, 227].

В останні роки були розроблені декілька молекулярних методів для діагностики ТБ та швидкого виявлення медикаментозної резистентності МБТ у клінічних зразках, використання яких надає певні переваги, такі як скорочення часу до отримання результатів до декількох годин або днів. Передумовою для їх успішного використання є знання специфічних генетичних мутацій, які, безсумнівно, пов'язані зі стійкістю МБТ до АМБП. Розвиток лікарської стійкості МБТ ізолює результати від випадкових генетичних мутацій в генах, пов'язаних з механізмом лікарської дії. Рифампіцин є найбільш важливим лікарським засобом для лікування ТБ і вважається сурогатним маркером мультирезистентності для його частоті асоціації (80–95% випадків) зі стійкістю до ізоніазиду [93,118].

Стійкість до рифампіцину у 97 % резистентних штамів обумовлена міссенс мутацією (мутантний кодон з новим кодуєчим змістом, в результаті чого в поліпептиді у відповідному місці включається інша амінокислота, що може призвести до порушення функції даного поліпептиду) в бета-субодиниці ДНК залежної РНК-полімерази в ділянці 81 bp. гена *rpoB* [187]. Все це робить рифампіцин ідеальною мішенню для молекулярного тестування [111].

Ізоніазид вимагає активації в природних умовах за допомогою каталази-пероксидази (*katG*), тому не дивно, що мутації в гені *katG* виникають частіше серед усіх ізоніазид-стійких штамів (у 50-90 % випадків) [210]. Мутації в інших областях гена також можуть відповідати за розвиток стійкості до ізоніазиду, в першу чергу, мутація *inhA*, мішенню якої є активований ізоніазид. В середньому у 80-90 % ізоніазид-стійких штамів присутні мутації в будь-якому *katG* або *inhA* [157]. Мутації в *inhA* кодує перехресну резистентність до етіонаміду в той час як штам мутований в *katG* може як і раніше зберігати чутливість до етіонаміду [176].

Різні мутації надають різні рівні стійкості до ізоніазиду. У деяких випадках, низький рівень стійкості можна подолати за рахунок використання більш високих доз ізоніазиду [203] і тому варто визначати рівень стійкості МБТ до ізоніазиду.

Для інших препаратів I ряду неоптимальна кореляція існує в інтерпретації результатів дослідження, оскільки мутації в кодоні 306 embB присутні в 47-62 % від етамбутолу-стійких штамів [139, 181], мутації в RPSL (кодування рибосомних білків S12) присутні в 54 % стрептоміцин-стійких штамів і мутацій в rncA (кодування піразинаміду) характеризують 72-97 % від піразинамід-стійких штамів [231]. У деяких випадках розбіжність між культуральними і генотиповими результатами пов'язана з неоптимальною продуктивністю ТМЧ в пробірці. Основні мутації, відповідальні за стійкість, які ідентифікуються для АМБП II ряду, в гені *gugA* (кодує ДНК-гірази) для фторхінолонів (60-70 %) [136, 171], а в *rfs* (кодують 16S рРНК) і в *eis* генах для ін'єкційних препаратів [128, 182].

Генна послідовність є золотим стандартом для виявлення мутацій. Існуючі комерційні методи, засновані на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), в основному зосереджені на виявленні стійкості до рифампіцину. Сучасні МГ методи, такі як лінійний зонд-аналіз (генотип MTBDRplus (Хайн Lifescience GmbH, Nehren, Німеччина), INNO Ліпа Rif.TB (Innogenetics, Гент, Бельгія)) і ПЛР у реальному часі (GeneXpert MTB/Rif (Cepheid, Саннівейл, Каліфорнія), націлені на область мутації в гені *groB* [194].

Окрім того, методика лінійного зонд-аналізу – GenoType MTBDRplus дає змогу виявити мутації у генах *groB*, *katG*, *inhA* та *oxyR-ahpC*, які характерні для резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, GenoType MTBDRsl тип 1 та 2 виявляють мутації у генах основних АМБП II ряду – фторхінолонів та ін'єкційних АМБП (аміноглікозиди, поліпептиди) [120, 156, 179].

Серед різноманітних генетичних тестів саме лінійний зонд-аналіз найкраще підходить для швидкої діагностики МРТБЛ з мазок-позитивних зразків або штамів, виділених з культури. Молекулярні аналізи володіють високою точністю для визначення стійкості до рифампіцину, так як механізм резистентності до нього добре відомий. Частота виявлення стійкості до ізоніазиду нижче через

неоднорідність фону молекулярної біології для цього препарату. Незважаючи на це, лінійний зонд-аналіз схвалений ВООЗ для швидкого виявлення резистентності в мазок-позитивних зразках. Але тест-системи нового покоління показують високу чутливість і для мазок- негативних зразків [202, 231].

Чутливість, специфічність і точність методів лінійного зонд-аналізу для виявлення МРТБЛ (резистентності до ізоніазиду та рифампіцину) у порівнянні зі звичайним культуральним дослідженням становили 95 %, 86 % і 88 %, відповідно [9, 13, 65, 141, 146, 188, 190, 202]. Експрес-визначення стійкості до фторхінолонів, аміноглікозидів, капреоміцину та етамбутолу стало можливо з появою GenoType MTBDRsl. Чутливість збудника до цих препаратів визначається безпомилково, однак стійкість – лише в 70-90 % випадків [147].

В Інституті молекулярної біології ім. В.А. Енгельгардта (Росія) були розроблені МГ методики «ТБ-Біочіп» (для визначення медикаментозної стійкості МБТ) і «ТБ-Біочіп-2» (для виявлення медикаментозної стійкості МБТ в поєднанні зі стійкістю до фторхінолонів) [72]. При застосуванні розробленої МГ методики «ТБ-Біочіп», підвищується ефективність діагностичних заходів та скорочується час отримання результатів в 3,2 рази у порівнянні з використанням тільки щільних середовищ [19, 74].

Проведений порівняльний аналіз ефективності лікування хворих на ТБ при використанні для визначення збудника методів абсолютних концентрацій і тест-системи «ТБ-Біочіп». При використанні методу абсолютних концентрацій дані про МБТ були отримані через 2-3 місяці, а при використанні тест-системи «ТБ-Біочіп» – через 1-2 дні, що дозволило пацієнтам відразу призначити адекватне лікування. В результаті її своєчасного призначення поліпшення в перебігу патологічного процесу було досягнуто у більшого числа пацієнтів, обстежених тест-системою «ТБ-Біочіп» і в більш короткі терміни, що призвело до скорочення на 47 днів термінів перебування хворих в стаціонарі [34].

GeneXpert MTB/RIF аналіз в даний час є єдиною технологією, яка спрощує молекулярне тестування шляхом повної інтеграції та автоматизації всього процесу, тому ВООЗ рекомендує його в якості першого тесту при підозрі на

МРТБЛ і ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб [225]. Цей метод має високу чутливість і специфічність для виявлення ТБ і МРТБЛ в легеневих і позалегенових зразках [90, 106]. Останні дані показали, що тестування на рифампіцин на рідких живильних середовищах можуть давати хибно-негативні результати через низьку швидкість росту штамів, які несуть специфічні мутації в гені *groB* [194, 195]. Ці рідкісні мутації добре визначаються системою GeneXpert MTB/RIF, а не культуральним методом на рідкому живильному середовищі.

Так, у Порт-о-Пренс (Гаїті) у лабораторії GHESKIO (Groupe Haïtien d'Etude du Sarcome de Kaposi et des Infections Opportunistes) при дослідженні на рідкому живильному середовищі у 133 (86,9 %) випадках із 153 рифампіцинрезистентних ізолятів, діагностованих за допомогою МГ тестів, було визначено мультирезистентність, у 4 (2,6 %) з мутацією S531L чи S531W визначено монорезистентність до рифампіцину, а у 16 (10,5 %) резистентність до рифампіцину була визначена за допомогою GeneXpert MTB/RIF, але на рідкому середовищі чутливість була збережена у зв'язку із різною мінімальною інгібуючою концентрацією рифампіцину та визначенням прихованої «тихої» мутації *groB* [137].

В Республіці Узбекистан система GeneXpert MTB/RIF була запущена у роботу в 2012 р., внаслідок чого проведений аналіз дозволив виявити 190 позитивних результатів даним методом з 1572 (12 %) негативних за мазком зразків. Середній час на виявлення резистентності до рифампіцину методом GeneXpert MTB/RIF склав для одного тесту менше 2 години, для мікроскопії – 1 день. Оцінка операційних аспектів підтвердила надійність GeneXpert MTB/RIF при роботі в умовах з різною температурою і вологістю, а також без наявності складної лабораторної інфраструктури [55].

Отже, GeneXpert MTB/RIF є більш чутливим методом діагности ТБ, ніж мікроскопія мокротиння та має аналогічну точність з культуральним дослідженням. Крім того, визначити МБТ можливо у негативних за мазком зразках мокротиння, що є значною перевагою методу, особливо для ВІЛ-асоційованого ТБ, який часто залишається недіагностованим, оскільки ВІЛ-

інфіковані пацієнти, особливо із значною імуносупресією, в основному мають дуже малу кількість бактерій у біологічному матеріалі від них [137]. Специфічність та чутливість аналізу GeneXpert MTB/RIF для ранньої діагностики та швидкого виявлення стійкості до рифампіцину у хворих з позитивним і негативним мазком є суттєвим у виборі тактики лікування [129].

За даними проведених досліджень, одночасне використання МГ і культуральних методів дозволило скоротити строк виявлення хіміорезистентних штамів МБТ на 63 дні, вчасно ізолювати пацієнта та у найкоротший термін розпочати лікування, що в свою чергу сприяло більш швидкому припиненню бактеріовиділення за культурою з 197 до 62,5 днів [131]. Головна мета МГ методів діагностики полягає у своєчасному початку адекватного лікування та швидкій ізоляції пацієнта.

Belkina T. V. та співатори показали, що серед 538 пацієнтів, включених у дослідження, середня затримка від початку виникнення симптомів до початку лікування ТБ була 50 днів, що залежить від таких факторів, як самолікування (у 43 % пацієнтів), відсутність обізнаності населення щодо симптомів ТБ, відвідування приватних медичних закладів і звернення до спеціалістів первинної ланки медичної допомоги [116]. Так, у мультицентровому дослідженні 139 штамів МБТ, виділених від хворих з МРТБЛ, були протестовані на чутливість до 13 АМБП. Відповідність між фенотиповою і генотиповою резистентністю становила > 80 %, за винятком етамбутолу. Час отримання результатів був коротким (в середньому 10 днів). Високий рівень резистентності, який не допускав терапевтичне застосування АМБП, спостерігався у 49 % ізолятів. Виявлення низького рівня та проміжної резистентності у 16 % і 35 % ізолятів відповідно, можуть допомогти в розробці ефективного персоналізованого режиму для лікування хворих з МРТБЛ [193].

Слід зазначити, що для практичної фтизіатрії не настільки важливо бактеріологічне підтвердження діагнозу, як спектр та строки визначення медикаментозної резистентності виділеного від хворого штаму *M. tuberculosis*, особливо при випадках вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБЛ).

Різні методи бактеріологічної діагностики дають відповідь щодо резистентності МБТ у різні терміни. При проведенні фенотипового дослідження МБТ (посів на рідке середовище) клініцисти отримують результат протягом 19,8-20,7 діб, на щільному – 65 діб, МГ на основі ПЛР у реальному часі та визначення резистентності до рифампіцину – всього 2 години [19, 36, 74, 110]. Результат лінійного зонд-аналізу в порівнянні з культурою може бути отриманий набагато швидше і у середньому коливається з 23,4 до 5,2 днів від моменту аналізу зразка [120].

У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Таміл Наду (Індія) середній час з моменту надходження мокротиння в лабораторії до початку лікування МРТБЛ склав 130 днів для пацієнтів, обстежених культуральними методами, та 22 дні для пацієнтів, обстежених швидкими МГ тестами. Ризик відриву від лікування був вищий у разі затримки ініціювання лікування більше ніж на 30 днів. Завдяки застосуванню швидких МГ тестів зменшився час до початку лікування і, як наслідок, знизився ризик відриву від лікування у хворих на МРТБЛ [149].

В іншому дослідженні встановили, що раннє призначення режиму АМБТ з 5 АМБП II ряду хворим з вперше виявленим МРТБЛ дозволяє досягти високоефективних результатів лікування протягом перших 6 міс., а саме: припинення бактеріовиділення у 97,7 % і загоєння порожнин розпаду у 82,7 % хворих. У той же час запізнїла діагностика МРТБЛ і пізніше призначення адекватного режиму терапії через 2-3 міс. від початку лікування призводять до уповільнення темпів знебацилення (62,2 %) і процесів інволюції запально-деструктивних змін в легенях (57,8 %) в ці ж терміни ($p < 0,05$) [57, 81].

При цьому використання тесту GeneXpert MTB/RIF значно скорочує число випадків корекції АМБТ або переходу на інший режим після отримання результатів ТМЧ. Недовиявлення при використанні тесту GeneXpert MTB/RIF стійкості МБТ до рифампіцину, в порівнянні з методом Bactec MGIT 960, зафіксовано на рівні 1,5% [15]. Одночасне використання фенотипових і генотипових методів сприяє швидкій діагностиці МРТБЛ, правильній

інтерпретації результатів для визначення клінічного значення виявлених мутацій в генах, асоційованих зі стійкістю до відповідних АМБП, що дає можливість більш раннього призначення лікування та підвищення його ефективності [9].

Таким чином, рання діагностика і своєчасний початок адекватного лікування має вирішальне значення для зменшення поширеності ТБ у світі. Мікробіологічна діагностика ТБ, що включає посів мокротиння або іншого матеріалу на живильні середовища та отримання ТМЧ МБТ до АМБП I та II ряду, залишається золотим стандартом діагностики. Дослідження на рідких середовищах чутливіші та швидші і потребують більших фінансових витрат [2, 8, 13, 109, 129, 168]. Але середній термін діагностики МРТБЛ культуральними методами становив 56,5 днів (коливається від 43 до 71 дня) та значно довше, ніж при використанні GeneXpert та LPA (22,2 дня) [135].

Проведення швидкого молекулярного тесту для виявлення медикаментозної стійкості, рекомендованого ВООЗ (наприклад, GeneXpert або LPA), на первинних зразках скорочує затримку в отриманні результатів тестування фенотипової чутливості. У разі підтвердження стійкості до рифампіцину (при наявності або відсутності стійкості до ізоніазиду) рекомендується розпочати лікування АМБП II ряду і провести LPA-аналіз для препаратів другого ряду [117, 213]. Така оптимізація діагностики скорочує затримку початку лікування АМБП II ряду.

Залежно від результатів LPA-аналізу (АМБП I і II ряду) необхідно починати відповідне лікування і при необхідності коригувати його після отримання результатів ТМЧ. Результати LPA-аналізу для препаратів II ряду, які ведуть до виключення стійкості до фторхінолонів і ін'єкційних препаратів II ряду, означають можливість застосування більш короткого режиму лікування МРТБЛ за умови дотримання інших критеріїв [4]. Поки що даний алгоритм носить характер рекомендацій, так як на даний час має багато обмежень. По-перше, дані рекомендації знову ж таки спираються в основному на експертну думку, а кількість наукових досліджень із достатнім рівнем доказовості залишається обмеженою. По-друге, сучасні методи МГ діагностики досить вартісні для

рутинного застосування у практиці, потребують додаткового навчання мікробіологів та мають суворі вимоги до якості зібраного матеріалу.

В нашій країні на сьогодні застосовується уніфікований алгоритм діагностики [3], який полягає у одночасному дослідженні мокротиння з одного зразка за допомогою мікроскопії мазка, посів на рідке середовище та МГ метод GeneXpert MTB/RIF для всіх осіб, з підозрою на ТБ легень, ще до початку їх лікування. У разі отримання позитивного результату GeneXpert MTB/RIF та резистентності до рифампіцину, після отримання культури проводиться ТМЧ МБТ одразу до АМБП I та II ряду, а у разі від'ємного результату або відсутності резистентності до рифампіцину – тільки до АМБП I ряду [54].

Доступ до методів LPA-діагностики (GenoTypeMTBDRplus та GenoTypeMTBDRsl) обмежений та в рутинних умовах не використовується, так як відсутні Національні протоколи щодо застосування даних методик, немає достатньої кількості лабораторій, які мають відповідне обладнання та кваліфікований персонал, а також обмежене фінансування для закупки картриджів для проведення даних досліджень. Таким чином, в Україні рання діагностика МРТБЛ проводиться для всіх хворих МГ методом, котрий визначає резистентність тільки для рифампіцину.

Таким чином, використання у ПТД України сучасних генотипових і фенотипових методів діагностики ТБ необхідно для того, щоб максимально скоротити терміни індикації і ідентифікації мікобактерій та визначення їх резистентності до АМБП. Впровадження їх у практику істотно покращило ранню діагностику хіміорезистентності серед хворих, у тому числі з малими формами ТБ і позалегеневим ТБ. Вони є перспективними при обстеженні дітей, контактних і олігобацилярних хворих [8, 69]. Саме рання діагностика МРТБЛ вкрай необхідна як для раннього початку адекватного лікування хворого, що дозволить підвищити ефективність його терапії, так і для зменшення поширення мультирезистентних штамів МБТ серед хворих, особливо у протитуберкульозних стаціонарах [12, 70, 82, 220].

1.4. Сучасні рекомендації щодо скорочення термінів лікування у хворих на МРТБЛ

За останніми рекомендаціями ВООЗ, в практику фтизіатрії активно впроваджується скорочений режим лікування пацієнтів з МРТБЛ тривалістю всього 9-12 місяців, в результаті застосування якого показник «ефективне лікування» було досягнуто у 87–90 % хворих. Тому на сьогодні в рамках операційних досліджень вже 23 країни Африки і Азії ввели короткі схеми лікування хворих на МРТБЛ або ТБ зі стійкістю до рифампіцину [89, 132, 140, 189, 228].

Рекомендований ВООЗ скорочений режим лікування, раніше відомий як Бангладешський, довів свою ефективність у процесі масштабного дослідження STREAM, окрім якого вивчались ще два режими з новим АМБП бедаквіліном [100, 163, 201]. До складу Бангладешського режиму входять високі дози ізоніазиду та гатіфлоксацину, канаміцин, протіонамід, піразинамід, етамбутол протягом 5 місяців ІФ АМБТ, а потім гатіфлоксацин, клофазимін, піразинамід і етамбутол протягом 4 місяців у підтримуючій фазі (ПФ) АМБТ.

За результатами операційного дослідження, проведеного у Бангладеші протягом 2005-2011 рр. [97, 98, 119, 207], яке включало 515 хворих на нові випадки МРТБЛ, що раніше не були ліковані АМБП II ряду, отримано високі показники ефективного лікування: «ефективне лікування» – у 86,1 % (410 хворих), «переване лікування» – 7,4 % (35 хворих), «помер» – 5,5 % (26 хворих), «невдача лікування» – 1,1 % (5 хворих). Тільки у 3 (0,7 %) пацієнтів виникли рецидиви захворювання.

Такі високі показники ефективного лікування були підтверджені у іншому операційному дослідженні щодо скорочення загальної тривалості АМБТ до 12 місяців, проведеному у Камеруні протягом 2008-2011 рр. серед 150 хворих із новими випадками ТБ, раніше не лікованими АМБП II ряду. Цей режим представляє собою модифікацію Бангладешського режиму, але з тією різницею, що застосовувались всі АМБП у середньотерапевтичних дозах. При цьому тривалість ІФ АМБТ складала 4 місяці з канаміцином, а ПФ АМБТ у складі

етамбутолу, піразинаміду, гатифлоксацину, протіонаміду і клофазиміну – 8 місяців. В результаті застосування Камерунського режиму досягли вилікування у 134 (89,3 %) хворих, померло 6 (6,8 %) хворих та 1 (1,1 %) вибув із спостереження [143]. У жодного з вилікуваних пацієнтів протягом 2-х років рецидивів ТБ не виникло [97, 119, 207].

У операційному дослідженні, проведеному у Нігері з 2008 по 2010 рр. серед 65 хворих, застосовували Бангладешський режим, збільшивши тривалість лікування до 12 місяців, в результаті чого «ефективне лікування» досягнуто у 58 хворих (89,2 %) і жодного рецидиву не відзначено протягом 2-х років [142]. Таким чином, усі три дослідження показали високу ефективність скороченого режиму лікування у пацієнтів із збереженою чутливістю до піразинаміду, етіонаміду, фторхінолонів та ін'єкційних АМБП II ряду.

У Бангладешському дослідженні застосовувались різні за тривалістю стандартизовані за складом режими АМБТ в залежності від визначеної резистентності до фторхінолонів (у 11,4 % осіб встановлена резистентність до офлоксацину) та аміноглікозидів (у 0,4 % осіб встановлена резистентність до канаміцину). Але таких пацієнтів дослідники рекомендують не зараховувати на лікування скороченим режимом, оскільки встановлено, що невдачі лікування (у 5 хворих) та рецидиви (у 3 хворих) виникли у тих хворих, що мали первинну резистентність до вказаних АМБП. Також із дослідження були виключені пацієнти з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, на відміну від дослідження у Камеруні, яке включало 30 (20 %) хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Автори Бангладешського режиму пов'язують успішне скорочення тривалості лікування з введенням клофазиміну і високих доз фторхінолонів четвертого покоління (гатифлоксацин, 400-800 мг / день в залежності від маси тіла). Дослідники вибрали даний режим внаслідок його зпрогнозованої ефективності і кращої переносимості. Окрім того, 9-місячний режим також виявився дуже рентабельним (трохи більше 200 €), в порівнянні з вартістю лікування МРТБЛ в Європі, яка останнім часом за оцінками досягає 82 000 € [163, 192].

В іншому дослідженні, проведеному в області Каракалпакстан (Узбекистан) серед 400 хворих на МРТБЛ, розпочато застосування модифікованого скороченого режиму АМБТ, в результаті чого зменшився рівень захворюваності на МРТБЛ з 15,2 до 9,7 випадків на 100 000 населення на рік, а смертність знизилась з 3,0 до 1,7 на 100 000 населення на рік. Автори зазначають, що коротші режими лікування МРТБЛ мають потенціал для зниження передачі стійких штамів МБТ [162].

Окрім цього, з метою поліпшення результатів лікування МРТБЛ/РРТБЛ до кінця 2015 р. принаймні 70 країн почали використовувати новий АМБП бедаквілін, а 39 країн запровадили деламанід [228]. Бедаквілін і деламанід є першими новими АМБП за більш ніж 40 років [100, 115]. Поряд з лінезолідом, вони в даний час перераховані в групу 5 за рекомендаціями ВООЗ [173, 204].

Без сумніву, поява нових АМБП дає нові можливості для порятунку пацієнтів, які раніше були невиліковні, але разом із тим, необхідно чітко розуміти, що поява нових засобів створює нові проблеми, пов'язані з їх раціональним використанням з метою запобігання селекції стійких штамів МБТ [216]. Зважаючи на це ВООЗ нещодавно схвалила перегляд класифікації АМБП на основі наявних даних по кожному препарату.

У переглянутому керівництві ВООЗ класифікація спрямована виключно на лікування випадків з лікарською стійкістю, а АМБП були перераховані в ієрархічному порядку від групи А до D [104]. Caminero і Scardigli розподілили АМБП згідно класифікації наступним чином: фторхінолони в групі А, ін'єкційні АМБП в групі В, інші основні АМБП II ряду в групі С (етіонамід/протіонамід, циклосерин, лінезолід, клофазимін), в групі D АМБП розділені на підгрупи D1 (піразинамід, етамбутол, високі дози ізоніазиду), D2 (бедаквілін, деламанід) і D3 (амоксицилін, карбопенемі) [204, 211].

В Україні також були проведені перші дослідження щодо скорочення тривалості лікування. Так, Литвиненко Н. А. та співав. запропонували скорочення ІФ АМБТ до 5-ти місяців та загальної тривалості лікування – до 17 місяців, відповідно, за рахунок включення до режиму АМБТ ще одного АМБП із

бактерицидною дією – лінезоліду. Але як в основній, так і в групі порівняння, ефективність лікування була втрачена за рахунок переважної кількості хворих із результатом «перерване лікування» та «вибув», що говорить про необхідність розробки режимів АМБТ меншої тривалості [38].

Черенько С. О. та співав. запропонували скорочення ІФ АМБТ на 2 міс. із загальною тривалістю ОК АМБТ до 18-ти місяців без зміни складу АМБП, а підвищення ефективності відбувалося саме за рахунок зменшення кількості хворих, котрі перервали лікування, особливо у період між 6-8 місяцями лікування [85]. Але таких заходів виявилось недостатньо для зменшення показників неефективного лікування. Тому вибір ефективного, дієвого режиму лікування в умовах нашої країни є складним та, в умовах обмеженого фінансування, актуальним завданням.

В Україні застосування рекомендованого ВООЗ стандартного скороченого режиму лікування для хворих на МРТБЛ неприйнятне у зв'язку із невідповідністю основним критеріям призначення такого режиму: тривалий досвід хаотичного застосування АМБП І-ІІ ряду у минулому у складі неефективних режимів АМБТ, що зумовлює високий рівень первинної резистентності до етамбутолу (58,8 %), піразинаміду (37,3 %) та тіоамідів (39,2 %), які є складовими скороченого режиму.

Окрім того, в Україні на даний час немає у повному обсязі доступу до застосування лінійного зонд-аналізу для діагностики резистентності АМБП ІІ ряду. Тому рекомендований ВООЗ стандартний скорочений стандартний режим АМБТ для хворих на МРТБЛ для України поки що неприйнятний, а доступу до нових АМБП (бедаквілін, деламанід) на даний момент все ще немає.

1.5. Ефективність та переносимість лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на МРТБЛ

На сьогоднішні день, враховуючи той факт, що не у всіх країнах світу, у тому числі і в Україні, є доступ до нових АМБП, то для поліпшення ефективності лікування необхідно включати у режими лікування інші потужні бактерицидні

препарати широкого спектру дії, що мають антимікобактеріальну дію. Одним із таких АМБП є лінезолід. Раніше даний АМБП був віднесений до 5-ї групи (так звані резервні АМБП), але після отримання більшої кількості опублікованих даних про його високу ефективність, навіть враховуючи високу вартість та токсичність препарату, за останніми рекомендаціями ВООЗ він був віднесений до АМБП II ряду (клас С АМБП) [152, 228], що збільшує його значимість при лікуванні хворих на МРТБЛ та РРТБЛ [212, 228].

В результатах ряду досліджень раніше були наведені дані щодо високої ефективності застосування лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на МРТБЛ та РРТБЛ. В дослідженні Tangg S. J. та співав., при включенні у склад комплексних режимів АМБТ протягом 2-х місяців лінезоліду у дозі 600 мг 2 рази на день бактеріовиділення припинилось (за даними культурального методу) протягом 60 днів [124]. Виражені та середнього ступеня вираженості ПР при його застосуванні виникли у 54,3 % хворих.

В іншому дослідженні на 24 хворих негати́вація мокротиння була досягнута у 18 осіб (75 %). Лінезолід підвищив ефективність лікування хворих на МРТБЛ, проте викликає велику кількість серйозних ПР, що необхідно враховувати при його призначенні та зважувати користь-ризик [174].

За результатами мета-аналізу 11 клінічних досліджень виявлено, що у 121 хворого на МРТБЛ або РРТБЛ на момент завершення прийому лінезоліду у складі комплексних режимів АМБТ припинення бактеріовиділення досягнуто протягом 43,5 діб у 92,5 % осіб за даними мікроскопії, а за даними методу посіву – протягом 61 доби у 93,5 % хворих [125]. Окрім цього, автори встановили високу частоту (58,9 % випадків) ПР при застосуванні лінезоліду, причому виражені побічні ефекти виникли у 68,4 % хворих у вигляді анемії (38,1 %), периферичної нейропатії (47,1 %), диспепсичних розладів (16,7 %), невриту зорового нерва (13,2 %) та тромбоцитопенії (11,8 % випадків).

У іншому дослідженні 18 хворих на МРТБЛ отримували лінезолід у середньому протягом 6 міс. з початку у дозі 1200 мг, а потім – по 900–600 мг щоденно [206]. При цьому бактеріовиділення (за даними методу посіву)

припинилось в усіх хворих протягом 7 тижнів лікування. ПР були виявлені у 17 із 18 хворих у вигляді мієлосупресії, нейротоксичних та диспепсичних проявів, що потребувало симптоматичної терапії та корекції дози препарату.

Подібні дані отримані при мета-аналізі результатів лікування 148 хіміорезистентних пацієнтів, серед яких на момент завершення ОК АМБТ «ефективного лікування» досягли 68,0 % осіб [113]. Цікаво, що ефективність лікування не залежала від дози лінезоліду (1200, 900 або 600 мг) та тривалості його прийому (менше 7 міс. або 7 міс., або більше 7 міс.). Побічні ефекти виникли при цьому у 61,8 % хворих [155].

G.B. Migliori et al. вивчали ефективність та безпечність лінезоліду в ретроспективному спостережному дослідженні, яке включило 85 хворих на МРТБЛ і РРТБЛ, які отримували лінезолід в дозі 0,6 г та 1,2 г (по 0,6 г двічі на добу) з середньою тривалістю прийому в 221 день. У 35 (41,2 %) осіб розвинулись серйозні ПР внаслідок прийому лінезоліду у вигляді анемії, тромбоцитопенії, полінейропатії, які виникали в середньому через 60 днів, що потребувало відміни терапії у 27 (77%) випадках [91].

Bressler A.M. et al. навели клінічний випадок розвитку тяжкої незворотної полінейропатії, що супроводжувалася сильними болями в кінцівках, у жінки після прийому лінезоліду протягом 6 місяців. У 21 інших випадках також спостерігали периферичну полінейропатію та неврит зорового нерву. Автори вважають, що тяжкість полінейропатії була пов'язана з тривалістю застосування лінезоліду. Механізм розвитку цієї ПР не встановлено, проте вона виникає внаслідок токсичної дії лінезоліду. Наголошено на небезпеці щодо виникнення тяжких ПР від прийому лінезоліду[180].

Нещодавно проведений мета-аналіз показав, що 81,8 % хворих на МРТБЛ/РРТБЛ з 121 обстеженого були успішно вилікувані, а нейротоксичність лінезоліду може бути пом'якшена за рахунок зниження його добової дози або, можливо, за рахунок інтермітуючого прийому препарату[125].

Отже, застосування лінезоліду, бедаквіліну і деламаніду може змінити безрадісні прогнози стосовно ефективності лікування хворих на МРТБЛ зі стійкістю до фторхінолонів [39, 64, 103, 229].

Як свідчать вищенаведені літературні дані, ефективність лікування хворих на МРТБЛ вкрай низька як в світі (52 % за когорти 2013 р.), так і в Україні (34% за когорти 2013 р. та 46 % за когорти 2014 р.). Через що вся світова фтизіатрична спільнота активно вивчає шляхи щодо її підвищення. Тому визначення результатів лікування, несприятливих факторів неефективного лікування та обґрунтування удосконалення режимів для хворих на МРТБЛ є актуальним для України, де має місце високий рівень первинної резистентності до АМБП.

Зважаючи на обмежений досвід застосування лінезоліду в нашій країні, відсутність визначеної схеми його застосування, режиму дозування та тривалості застосування, метою нашого подальшого дослідження стало вивчення ефективності і переносимості удосконаленого режиму АМБТ тривалістю 12 місяців для лікування хворих на МРТБЛ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика дослідження

Дослідження проводилося на базі клінічних відділень НІФП НАМНУ. Загальна кількість пацієнтів, які увійшли у дослідження, склала 847 осіб, з яких 761 мали нові випадки МРТБЛ, а решта 86 хворих були виключені з дослідження (у 79 хворих визначались чутливі форми туберкульозу, у 7 хворих – полірезистентний туберкульоз). Усі вони проходили лікування за період 2010-2016 рр. на базі НІФП НАМНУ. Режим лікування розпочинався у стаціонарних умовах до припинення бактеріовиділення за мазком мокротиння, після чого пацієнти продовжували лікування в ПТД за місцем проживання до завершення основного курсу АМБТ. Дані про пацієнтів отримували з медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані ТМЧ МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБЛ, Національного електронного реєстру хворих на ТБ.

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 серед 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 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 лікування на кінець 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 І 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 контрольну (43 особи), яким призначали індивідуалізовані режими АМБТ стандартної тривалості.

Характеристика цих осіб буде наведена нижче у підрозділі 2.2.

Групи порівняння 2-го та 4-го фрагменту дослідження формувались методом підбору пар залежно від поставлених задач та об'єму лікувальних заходів. Співставність хворих, що включені у основну та порівняльну групи, оцінювалась за наявністю наступних ознак на початок лікування: вік, стать, кількість (одна або множинні) та розміри каверн у легенях (до 4 см або 4 та

більше см), поширеність інфільтративно-вогнищевих змін у легенях (обмежені – у одній частці, поширені – однобічні – більш ніж у одній частці, двобічні), вираженість клінічних проявів хвороби (наявність тільки бронхо-легеневого, бронхо-легеневого та/або інтоксикаційного синдромів), масивність бактеріовиділення (визначення МБТ за мазком та посівом або тільки методом посіву), анамнез попереднього застосування АМБП хворими (не застосовувалися або застосовувалися АМБП I ряду).

Критерії включення пацієнтів у 2-й фрагмент дослідження:

- підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- особи чоловічої та жіночої статі;
- вік від 18 років;
- наявність бактеріовиділення, підтвердженого за мазком та/або методом посіву до початку лікування;
- наявність позитивного результату GeneXpert MTB/RIF з підтвердженою резистентністю до рифампіцину;
- нові випадки МРТБЛ легень, підтверджені результатами ТМЧ МБТ перед початком лікування;
- отримання результату лікування на момент завершення ІФ АМБТ.

Критерії виключення пацієнтів з 2-го фрагменту дослідження:

- відмова від підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- вік до 18 років;
- відсутність бактеріовиділення методом посіву та ТМЧ МБТ у хворих на початку лікування;
- відсутність позитивного результату GeneXpert MTB/RIF з підтвердженою резистентністю до рифампіцину;
- ТБ легень із збереженою чутливістю до усіх АМБП, моно- або полірезистентний ТБ легень, підтверджений результатами ТМЧ МБТ;
- неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ІФ АМБТ.

Критерії включення пацієнтів у 4-й фрагмент дослідження:

- підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- нові випадки МРТБЛ легень, підтверджені результатами ТМЧ МБТ перед початком лікування;
- наявність позитивного результату GeneXpert MTB/RIF з підтвердженою резистентністю до рифампіцину;
- наявність бактеріовиділення, підтвердженого за мазком та/або методом посіву до початку лікування;
- збережена чутливість до фторхінолонів та ін'єкційних АМБП II ряду (аміноглікозиди/поліпептиди);
- відсутність досвіду попереднього застосування АМБП II ряду більше 2-х місяців;
- отримання результату лікування на момент завершення ОК АМБТ.

Критерії виключення пацієнтів з 4-го фрагменту дослідження:

- відмова від підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- відсутність бактеріовиділення методом посіву та ТМЧ МБТ у хворих на початку лікування;
- ТБ легень, із збереженою чутливістю до усіх АМБП, моно- або полірезистентний ТБ легень, підтверджений результатами ТМЧ МБТ;
- виникнення ПР 3-4 ст. характерні для лінезоліду, які не вдалось компенсувати симптоматично, що вимагає його відміни;
- резистентність до фторхінолонів та/або ін'єкційних АМБП II ряду, ТБ легень із розширеною резистентністю, підтверджений результатами ТМЧ МБТ;
- досвід попереднього лікування АМБП II ряду більше 2х місяців;
- ВІЛ-інфіковані пацієнти, у яких рівень CD 4+ $\leq$ 200 клітин/мкл;
- неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ОК АМБТ.

Критерії включення і виключення пацієнтів для цього фрагменту ґрунтуються на останніх рекомендаціях ВООЗ щодо застосування стандартного скороченого режиму АМБТ.

Розрахунок щодо об'єму вибірки, достатньої для отримання достовірних результатів проспективного контрольованого дослідження випадок-контроль, буде представлений нижче в підрозділі 2.3.

2.2 Клінічна характеристика хворих

Частоту та динаміку припинення бактеріовиділення протягом ІФ АМБТ 8-ми місячної тривалості вивчали в проспективному дослідженні, яке включало 136 хворих з новими випадками МРТБЛ, які отримували лікування від початку ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення за мазком на базі НІФП НАМНУ протягом 2013 – 2014 рр.

Контингент цих пацієнтів включав 2 групи: перша (68 осіб), в якій МРТБЛ діагностували за допомогою молекулярно-генетичного (GeneXpert MTB/RIF) та культурального методів та другу групу (68 осіб), в якій МРТБЛ діагностували тільки культуральним методом. Другу групу формували методом підбору пари до першої групи за випадком захворювання, даними ТМЧ, поширеністю процесу в легенях. В кожній групі МРТБЛ був встановлений з наступних випадків ТБ: вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) – 35 (51,5 %) осіб, повторне лікування – 32 пацієнти, з яких 15 (22,0 %) осіб були з невдачею першого курсу АМБТ, 18 (26,5 %) осіб – з рецидивами ТБ легень (РТБЛ).

Розподіл хворих за статтю в групах наведений в табл. 2.1. Як свідчать дані табл. 2.1, хворі в групах порівняння не відрізнялись між собою за статтю ($p>0,05$), а серед них переважали особи чоловічої статі.

Характеристика хворих за віком в групах наведена в табл. 2.2. Хворі в групах порівняння не відрізнялись між собою також і за віком ($p>0,05$), а серед них переважали особи молодого віку від 18 до 40 років.

Таблиця 2.1

Порівняння груп обстежених хворих за статтю

Групи порівняння хворих	Кількість хворих	Стать			
		чоловіча		жіноча	
		абс. число	%	абс. число	%
перша	68	53	77,9	15	22,1
друга	68	56	82,4	12	17,6

Таблиця 2.2

Порівняння груп обстежених хворих за віком

Групи порівняння хворих	Вік (роки)					
	18-30		31-40		старше 41	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
перша (n= 68)	42	61,8	10	14,7	16	23,5
друга (n= 68)	42	61,8	12	17,6	14	20,6

Розподіл хворих за формою ТБ наведений в табл. 2.3. За характером туберкульозного процесу міжгрупової відмінності між пацієнтами не було. Так, у 58 хворих обох груп був деструктивний ТБ легень. При цьому наявність однієї каверни мало місце у 28 (41,2 %) осіб першої групи і у 34 (50 %) – другої ($p>0,05$), у решти хворих було виявлено по 2 та більше каверн. Поширений двобічний туберкульозний процес був у 56 (82,3 %) хворих першої групи і 58 (85,2 %) – другої ($p>0,05$).

В обох групах обстежених визначили резистентність МБТ до 4 і більше АМБП I та II ряду. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ серед хворих на МРТБЛ в групах порівняння наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за формою туберкульозу

Форма туберкульозу	Групи порівняння хворих			
	перша (n= 68)		друга (n= 68)	
	абс. число	%	абс. число	%
Обмежений (одна частка легені)	4	5,9	4	5,9
Однобічний поширений	8	11,8	6	8,9
Двобічний поширений	56	82,3	58	85,2
Без деструкції	10	14,7	10	14,7
Одна порожнина в легенях	28	41,2	34	50,0
Множинні порожнини в легенях	30	44,1	24	35,3

Таблиця 2.4

**Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на
МРТБЛ**

Препарат до якого визначена резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Групи порівняння хворих			
	перша (n= 68)		друга (n= 68)	
	абс. число	%	абс. число	%
H	68	100,0	68	100,0
R	68	100,0	68	100,0
S	68	100,0	66	97,1
E	45	66,2	46	67,6
Et/Pt	25	36,8	32	47,1
Km/Am	16	23,5	14	20,6
Cm	11	16,2	6	8,8
Ofx	18	26,5	16	23,5
PAS	1	1,5	1	1,5

Як свідчать дані табл. 2.4, хворі в групах порівняння не відрізнялись між собою за частотою та профілем резистентності МБТ ($p > 0,05$ для всіх випадків).

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна заключити, що хворі в групах порівняння не відрізнялись між собою за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій в легенях, встановленим випадком туберкульозу, що дозволяє отримати вірогідні дані стосовно частоти та динаміки припинення бактеріовиділення між групами порівняння.

Як вже вказувалося вище, ефективність та переносимість 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ вивчали у проспективному дослідженні «випадок - контроль» серед 86 хворих на нові випадки МРТБЛ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів), які отримували лікування від початку ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення за мазком на базі стаціонару НІФП НАМНУ протягом 2015 – 2016 рр. Розподіл хворих груп порівняння за випадком захворювання наведений у таблиці 2.5

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за випадком захворювання

Випадок захворювання	Групи порівняння хворих			
	основна (n= 43)		контрольна (n= 43)	
	абс. число	%	абс. число	%
Новий	30	69,8	21	48,8
Рецидив	10	23,2	10	23,2
Невдача лікування	3	7,0	10	23,3
Лікування після перерви	0	0	2	4,7

За даними таблиці 2.5, у всіх хворих був новий випадок МРТБЛ, який був встановлений з ВДТБЛ у 30 (69,8 %) пацієнтів основної групи і у 21 (48,8 %) хворих – контрольної ($p > 0,05$), у решти пацієнтів – з випадків повторного лікування (невдача першого курсу, перерване лікування та рецидив ТБ легень).

Розподіл даної категорії хворих за статтю наведений в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Порівняння груп хворих за статтю

Групи хворих	Кількість хворих	Стать			
		чоловіча		жіноча	
		абс. число	%	абс. число	%
основна	43	20	46,5	23	53,5
контрольна	43	23	53,5	20	46,5

Як свідчать дані табл. 2.6, хворі в групах порівняння не відрізнялись між собою за статтю ($p>0,05$).

Характеристика обстежених хворих за віком наведена в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Порівняння груп хворих за віком

Групи хворих	Вік (роки)					
	18-30		31-40		старше 41	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
основна (n= 43)	24	55,2	7	16,3	12	28,0
контрольна (n= 43)	22	51,2	10	23,3	11	25,5

Дані табл. 2.7 свідчать про те, що хворі в групах порівняння не відрізнялись між собою за віком ($p>0,05$), а серед них переважали особи молодого віку від 18 до 40 років ($p>0,05$).

Розподіл хворих за формою ТБ наведений в табл. 2.8. За характером туберкульозного процесу міжгрупової відмінності між пацієнтами в обох групах не виявлено. У 27 (62,8 %) хворих основної та у 34 (79,1 %) хворих контрольної групи був деструктивний туберкульоз ($p>0,05$).

Таблиця 2.8

Розподіл хворих за формою туберкульозу

Форма туберкульозу	Групи хворих			
	основна (n= 43)		контрольна (n= 43)	
	абс. число	%	абс. число	%
Обмежений (одна частка легені)	19	44,2	17	39,5
Однобічний поширений процес	13	30,2	18	41,9
Двобічний процес	11	25,6	8	18,6
Без деструкції	16	37,2	9	20,9
Одна порожнина в легенях	22	51,2	27	62,8
Множинні порожнини в легенях	5	11,6	7	16,3

У кожній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до 3 і більше АМБП I та II ряду. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБЛ представлений в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБЛ

Профіль резистентності	Групи хворих			
	основна (n= 43)		контрольна (n= 43)	
	абс. число	%	абс. число	%
HR / HRS	11	25,6	11	25,6
HRE / HRES	13	30,2	20	46,5
HR (±S) Et	10	23,3	5	11,6
HRE (±S) Et	9	20,9	7	16,3

Як свідчать дані таблиці 2.9, за профілем резистентності МБТ хворі груп порівняння між собою не відрізнялись ($p > 0,05$ для всіх випадків).

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна заключити, що пацієнти, які отримували різні режими антимікобактеріальної терапії не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю туберкульозного запалення у легенях, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком ТБ, що дозволяє отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів АМБТ, що досліджувались, між групами порівняння.

2.3 Обґрунтування кількості пацієнтів в групах дослідження

Відомо, що розмір вибірки залежить від мети дослідження та його методичного оформлення. У даному дисертаційному дослідженні оптимальний розмір вибірки вираховувався для проспективних досліджень випадок-контроль (2-й та 4-й фрагменти). Наші 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. Головною змінною в даному дослідженні є припинення бактеріовиділення за мазком мокротиння після ІФ АМБТ, що є дихотомічною змінною [45, 114].

Обґрунтування розміру вибірки для кількості пацієнтів в групах, які визначені до вивчення ефективності застосування скороченого режиму АМБТ із включенням лінезоліду, виконано за узагальненим критерієм відмінності з урахуванням того, що метою даного дослідження було встановлення відмінності за зазначеними показниками ефективності лікування між хворими основної групи (12-ти місячний удосконалений режим АМБТ) та групи порівняння (індивідуалізований режим АМБТ стандартної тривалості).

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ або індивідуалізований режим АМБТ стандартної тривалості. 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 [114]:

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

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. 2.10 [114].

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

Таблиця 2.10

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

2.4 Методи обстеження хворих

Для вирішення поставлених завдань були використані наступні методи обстеження хворих:

а) вивчення анамнестичних даних, анамнезу хвороби і попереднього лікування (за даними медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих та ТБ-01-МРТБЛ, Національного електронного реєстру хворих на ТБ);

б) огляд і фізикальне обстеження хворих, вимірювання маси тіла, вимірювання артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Для дослідження маси тіла пацієнта застосовували ваги SECA 711 № 135-02/1338610. При аналізі АТ оцінювали середній систолічний та діастолічний АТ за добу (САТ, ДАТ), а також ЧСС. Референтні показники САТ, ДАТ і ЧСС наведені в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

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

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 (ОГК) [52], томографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) легень. МСКТ легень проводилась усім хворим на початку лікування та протягом ІФ АМБТ, а також частині хворих протягом підтримуючої фази антимікобактеріальної терапії – у відділенні рентгенологічної діагностики НІФП НАМНУ на апараті Aquilion 16с.TSX-101A, № GCD07*3087, 2007р. (ліцензія № ОВ 010224, видана ДП «Північна державна інспекція з ядерної та радіаційної безпеки Державної інспекції з ядерного регулювання України» 16.12.2009 р., чинна до 16. 12. 2017 р.).

г) загальні аналізи крові і сечі в клініко-біохімічній лабораторії НІФП НАМНУ;

д) біохімічне дослідження крові з визначенням вмісту білірубіну, аланін- та аспартатамінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), глюкози, залишкового азоту, сечовини, креатинину, електролітів (калію і натрію) для контролю за станом хворих і переносимістю антимікобактеріальної терапії (референтні значення надані у табл. 2.12). Дослідження проводились в клініко-біохімічній лабораторії НІФП НАМНУ (свідоцтво про атестацію № ПТ – 473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р.). Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною. Вимірювання проводились на біохімічному автоматизованому аналізаторі

“Vitalab Selectra E”, № 8-7008, 2007 р. Отримані результати порівнювали з референтними значеннями вмісту біохімічних речовин крові;

Таблиця 2.12

**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 мокротиння на МБТ методом мікроскопії мазка, виділення МБТ молекулярно-генетичним методом GeneXpert MTB/RIF і посіву із визначенням чутливості МБТ до АМБП I-II ряду за стандартною панеллю. Посів мокротиння хворих на ТБ із метою виділення резистентних штамів МБТ проводився на рідке живильне середовище (бульйон Middlebrook 7H9) за автоматизованою системою ВАСТЕК MGIT 960, із пересівом на щільне яєчне середовище Левенштейна-Йенсена за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р [51]. Дослідження проводились в лабораторії мікробіології НІФП НАМНУ (свідоцтво про атестацію № ПТ – 474/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29. 12. 2018 р.). Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною. Лабораторія мікробіології атестована Супранаціональною референс-лабораторією (Латвія, Рига) за результатами проходження раунду зовнішньої оцінки якості для ТМЧ МБТ із загальною ефективністю 99,0 % (сертифікат № 1 від 23 вересня 2013 р.);

ж) електрокардіографія, оцінка функції зовнішнього дихання, у значної частини хворих за показаннями – фібробронхоскопія.

Усі клініко-лабораторні дослідження виконували у процесі лікування і в кінці лікування відповідно до графіку моніторингу лікування для 4 категорії хворих за УКПМД «Туберкульоз» [54], які наведені у табл. 2.13.

Таблиця 2.13

Моніторинг лікування хворих 4 категорії

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 антимікобактеріальної терапії	При кожному прийомі АМБП
Мікроскопічне дослідження мокротиння	щомісячно
Культуральне дослідження мокротиння	щомісячно (на щільне середовище протягом ІФ АМБТ), а потім – 1 раз на 2 місяці на щільне середовище. При позитивних мазках мокротиння протягом ІФ АМБТ 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 АМБТ – проводилась КТ легень. Кожні 6 місяців в ПФ АМБТ – оглядова рентгенографія ОГК або МСКТ легень.

З метою адекватного моніторингу переносимості антимікобактеріальної терапії та своєчасного прийняття рішень щодо тактики лікування на фоні виникнення ПР різного ступеня вираженості, кожному хворому протягом лікування застосовувались дослідження, наведені у табл. 2.14.

Таблиця 2.14

Моніторинг ПР у хворих 4 категорії

Показники моніторингу	Частота виконання
Креатинін крові	на початку і щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів
Калій крові	щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів і за показаннями
Тіреотропний гормон	кожні 6 міс. прийому етіонаміду/протіонаміду та/або ПАСК, щомісячно при наявності симптомів гіпотиреоїдизму
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.
Ліпаза	виконують при абдомінальних болях для виключення панкреатиту у пацієнтів, які отримують лінезолід, ставудин, диданозин
Молочна кислота	виконують при лактоацитозі у пацієнтів, які отримують лінезолід або антиретровірусну терапію
Глюкоза крові	щотижневий моніторинг для пацієнтів, які отримують гатифлоксацин
Огляд окуліста	на початку лікування та кожні 4 міс. при прийомі етамбутолу. для дітей – 1 раз на місяць
Аудіограма	на початку лікування та кожні 4 міс. при прийомі ін'єкційних препаратів
Клубочкова фільтрація	на початку лікування та щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю, ВІЛ або захворюваннями печінки.

2.4 Методи лікування хворих

Загальні принципи антимікобактеріальної терапії для хворих на МРТБЛ, відповідали сучасним міжнародним та вітчизняним принципам та полягали у наступному:

- у кожного хворого вивчали анамнез попереднього лікування (тривалість прийому кожного антимікобактеріального препарату I та II ряду);
- лікування хворих на МРТБЛ складалось із 2 фаз: інтенсивної, протягом якої використовують ін'єкційні препарати II ряду (5 міс. для основної групи та 8 міс. – для контрольної), та підтримуючої (7 міс. для основної групи та 12 міс. – для контрольної), коли прийом аміноглікозиду/поліпептиду припиняли; мінімальна тривалість курсу лікування складала 12 місяців (основна група);
- препарати призначали щоденно у середніх або високих терапевтичних дозах (таблиця 2.15);
- застосовували в ІФ АМБТ не менше 4 АМБП II ряду, включаючи ін'єкційні, які з найвищою вірогідністю можуть бути ефективними. Ефективність лікарських засобів підтверджується декількома факторами: результати ТМЧ показують чутливість; немає інформації щодо невдалого лікування із залученням даного препарату при відсутності ТМЧ; не підтверджено близького контакту з хворим з резистентністю до цього препарату при відсутності ТМЧ.

Таким чином, режими АМБТ для лікування хворих з новими випадками МРТБЛ включали як мінімум піразинамід, фторхінолон, ін'єкційний препарат, протіонамід, циклосерин або ПАСК. Етамбутол застосовували лише у разі визначення чутливості до нього.

В режимах АМБТ для лікування хворих на МРТБЛ призначали фторхінолони 3-го покоління у максимальних терапевтичних дозах (левофлоксацин 1000 мг/добу). Піразинамід використовували протягом усього курсу лікування, але завжди в ІФ АМБТ (не залежно від результатів ТМЧ до нього).

Таблиця 2.15

**Дозування АМБП відповідно до маси тіла для лікування хворих на
МРТБЛ**

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла, кг			
	<33	33–50	51–70	>70 (відпо- відає макси- мальній дозі препарату)
Етамбутол	25 мг/кг щоденно	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Піразинамід	30-40 мг/кг щоденно	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
Канаміцин (1 г)	15-20 мг/кг щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (1 г)	15-20 мг/кг щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин (250 мг, 500 мг)	750 щоденно	750 мг	750 мг	750–1000 мг
Моксифлоксацин (400 мг)	7,5-10 мг/кг щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Протіонамід (250 мг)	15-20 мг/кг щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин (250 мг)	15-20 мг/кг щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Пара- аміносаліцилова кислота (4 г на одиницю виміру)	150 мг/кг щоденно	8 г	8 г	8г
Лінезолід	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			

У разі, якщо хворий переривав лікування, тактику щодо подальшого лікування вибирали залежно від тривалості перерви. Якщо перерва лікування була менше, ніж 2 місяці (та не більше ніж 20% пропущених доз), і хворий повернувся до лікування, як правило, продовжували попередній курс антимікобактеріальної терапії. Пропущені дози не компенсували. Якщо повернення до лікування було пізніше, ніж через 2 місяці перерви, як правило, хворому розпочинали новий курс лікування або взагалі лікування АМБП не призначали.

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), протіонамідом (Pt) і $\pm$ 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), їм розпочинали 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, $\pm$ 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 канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 20 місяців. Усі хворі основної і контрольної групи з позитивним результатом GeneXpert MBT+/RIF+ до отримання результатів ТМЧ МБТ отримували капреоміцин (Cm) з наступною його заміною на канаміцин.

У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи визначалася резистентність і / або непереносимість протіонаміду або циклосерину, ці АМБП замінювались або на ПАСК, або на етамбутол, якщо до них була збережена чутливість МБТ і пацієнт продовжував лікування за скороченим режимом АМБТ в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи визначалася вестибулоототоксична ПР на прийом канаміцину, цей аміноглікозид змінювали на капреоміцин, а пацієнт продовжував лікування за скороченим

режимом АМБТ в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого основної групи визначали ПР 3-4 ступеня вираженості, характерні для лінезоліду (периферичні нейропатії, ретробульбарний неврит, анемії), які не вдалося компенсувати симптоматичними і дезінтоксикаційним засобами, препарат відміняли, що було критерієм виключення з дослідження і продовжували лікування за індивідуалізованим режимом 20-ти місячної тривалості.

2.6 Оцінка результатів лікування та його переносимості

Ефективність лікування хворих на МРТБЛ на момент завершення ІФ АМБТ визначались за наступними показниками: 1) частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву (або методом посіву, якщо на момент початку лікування бактеріовиділення було визначене лише культуральним методом) та загоєння каверн у легенях (МБТ-Кав-); 2) частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву (або методом посіву, якщо на момент початку лікування бактеріовиділення було визначене лише культуральним методом) та збереження каверн у легенях (МБТ-Кав+); 3) перерва лікування на момент завершення ІФ АМБТ на фоні припинення бактеріовиділення методом мікроскопії і посіву (або методом посіву, якщо на момент початку лікування бактеріовиділення було визначене лише культуральним методом) – (Перерва МБТ-); 4) припинення бактеріовиділення загалом (МБТ- загалом); продовження (поява) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та(або) методом посіву на момент завершення ІФ АМБТ (невдача лікування МБТ+); 5) перерва лікування на фоні продовження (появи) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та(або) методом посіву (перерва МБТ+); 6) продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); 7) помер від ТБ або інших причин. У хворих, котрим було встановлено результат лікування на момент завершення ІФ АМБТ «невдача лікування», цей результат було перенесено як результат ОК АМБТ загалом. Якщо надалі лікування із застосуванням АМБП II ряду продовжувалось, воно розцінювалось як новий курс ОК АМБТ з наступною новою оцінкою результатів лікування, відповідно до

вимог УКПМД «Туберкульоз» [54]. У хворих основної групи, у разі продовження/появи бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та/або методом посіву на момент завершення ІФ АМБТ (5 місяців) виключались з дослідження і продовжували ОК АМБТ відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз».

Результати лікування за конверсією мокротиння за посівом оцінювали кожний місяць протягом ІФ АМБТ, на момент завершення ІФ АМБТ (через 5 або 8 міс.) та через 24 місяці після завершення ОК АМБТ. Також бралися до уваги частота і терміни зникнення симптомів, розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях. Отже, результати на момент завершення ОК АМБТ оцінювались за стандартними показниками відповідно до УКПМД «Туберкульоз», що наведені у табл. 2.16.

Переносимість лікування оцінювалась за наступними показниками: наявність та відсоток ПР на АМБП різного ступеня вираженості; вид ПР (гепатотоксичні, дисперсичні, вестибуло-ототоксичні, алергічні, кардіо-васкулярні, артралгії, анемії, інші), кількість та відсоток ПР, що потребували відміни підозрюваного АМБП або усього режиму АМБТ (вираженість 3-4 ступеня). У разі виникнення ПР, проводилось визначення серйозності проявів. ПР можуть бути серйозними та несерйозними. Серйозною ПР (СПР) вважалась така, що, незалежно від дозування, способу введення ЛЗ та впливу факторів ризику, стала причиною: смерті, загрози життю, госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації, інвалідності пацієнта, розвитку новоутворень, вродженої аномалії чи вади розвитку плода.

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

ПР з тяжкими проявами вважали такі, що призводили до тимчасової відміни всіх АМБП або окремого препарату без відновлення його подальшого застосування [14]. Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АлАТ збільшувався як мінімум удвічі.

Таблиця 2.16

Оцінка результатів лікування хворих 4 категорії

Результат лікування	Визначення	Подальші дії
1	2	3
Вилікуваний	Пацієнт категорії 4, який завершив лікування відповідно до протоколу програми і має принаймні 5 послідовних негативних результатів посіву, зразки для яких відбиралися принаймні через 30 днів одне від одного протягом останніх 12 місяців лікування. Якщо протягом цього часу зареєстровано лише один позитивний результат, а супутніх клінічних доказів погіршення стану немає, пацієнт може продовжувати вважатися вилікуваним, за умови, що після даного позитивного результату посіву йдуть як мінімум 3 послідовно негативні результати з періодом часу між ними принаймні 30 днів.	Переводиться до клінічної кат. 5.1.
Лікування завершено	Хворий, який повністю завершив курс лікування за 4 кат., проте не відповідає критерію «Вилікуваний» через відсутність результатів бактеріологічного дослідження.	Переводиться до клінічної кат. 5.1.
Невдача лікування	Лікування було припинено, або режим лікування потребує зміни хоча б двох АМБП через: • відсутність конверсії при завершенні інтенсивної фази або • ознаки бактеріологічної реверсії* до позитивних результатів в фазі продовження лікування після конверсії** до негативних результатів, або • ознаки додатково набутої резистентності до фторхінолонам чи вторинних ін'єкційних препаратів, або • наявність небажаних лікарських реакцій	Хворого необхідно представити на ЦЛКК для вирішення питання щодо початку нового курсу лікування чи переведення пацієнта на паліативне лікування.
Помер	Хворий 4 кат., який помер від будь-якої причини протягом курсу лікування випадку МР ТБ. Окремо відзначають: від ТБ, хворі у яких основна причина смерті туберкульоз; від інших причин.	
Лікування перерване	Хворий, який перервав лікування на 2 місяці підряд або більше за будь-яких причин.	
Вибув	Хворий, який переведений у другий регіон та результати його лікування невідомі.	

Тяжкими ПР вважали також такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АлАТ понад 5 разів від верхньої межі норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубіну, що вимагало відміни режиму антимікобактеріальної терапії [14]. Лікування призупиняли (до зникнення симптомів) у разі виникнення гепатотоксичних тяжких побічних реакцій, що супроводжувались симптомами та значним підвищенням АлАТ/АсАТ і білірубіну. Антимікобактеріальну терапію у всіх хворих вдалося відновили після нормалізації функціональних показників печінки у повному обсязі.

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

Профілактика ПР полягала у періодичному проведенні дезінтоксикаційної терапії при мінімальних проявах ПР, що наростають; призначенні піридоксину щодня у дозі 200 мг.

Проводили комплексні заходи щодо лікування ПР (дезінтоксикаційна та симптоматична терапія), відповідно до ступенів вираженості ПР та клінічних симптомів. Дезінтоксикаційну терапію проводили: препаратами, що містять лактат (внутрішньовенно по 200 мл 1 раз на день – через день 3 введення), а також розчин глюкози 200 мл + піридоксин 4,0 мл + аскорбінова кислота 4,0 мл.

2.7 Статистична обробка результатів дослідження

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

Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами. Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу, а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця. Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. У разі, якщо розрахункове значення було більше критичного, гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про наявність суттєвого зв'язку між частотами наявності ознак ($p < 0,05$). Два порівнювані режими антимікобактеріальної терапії вважали клінічно еквівалентними тоді, коли 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 [37].

Оцінку наявності зв'язку між перерваним лікуванням та подовженими термінами припинення бактеріовиділення і різними факторами (випадками захворювання згідно анамнезу попереднього лікування, рентгенологічними характеристиками, наявністю ВІЛ-інфекції, виникненням побічних реакцій), проводили за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається (ті чи інші ПР). Якщо значення ВШ дорівнювало 1, то це свідчило про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення ВШ для небажаних наслідків менше 1, це свідчить про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. При низькій частоті події значення ВШ приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення ВШ було більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору на ознаку, що вивчається [37].

РОЗДІЛ 3

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ МРТБЛ, ЯКІ ДІАГНОСТОВАНО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИМ ТА КУЛЬТУРАЛЬНИМ АБО ТІЛЬКИ КУЛЬТУРАЛЬНИМ МЕТОДАМИ

Для визначення впливу терміну затримки діагностики мультирезистентності МБТ на ефективність лікування (1-й фрагмент дослідження), вивчали структуру хворих з різними випадками МРТБЛ, частоту та профіль медикаментозної резистентності МБТ серед даної категорії пацієнтів, який діагностовано МГ (GeneXpert MTB/RIF) та культуральним методами або тільки культуральним методом. З цією метою нам, перш за все, потрібно було визначити контингенти хворих з групи високого ризику МРТБЛ RIF+ за результатами GeneXpert MTB/RIF. Метою 2-го фрагменту дослідження було вивчити ефективність лікування за динамікою припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБЛ, який діагностовано молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами.

3.1 Контингенти хворих з групи високого ризику МРТБЛ RIF+ за результатами GeneXpert MTB/RIF

У ретроспективному когортному дослідженні за період 2013-2014 рр. на базі НІФП НАМНУ, за допомогою GeneXpert MTB/RIF було обстежено 121 хворий на ТБ легень. При цьому дослідження мокротиння проводили з одного зразка: бактеріоскопічно, методом GeneXpert MTB/RIF і культуральним методом на рідкому живильному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960. ТМЧ до АМБП I і II ряду проводили також в автоматизованій системі ВАСТЕК-960. Результати, отримані при застосуванні GeneXpert MTB/RIF порівнювалися з результатами культурального дослідження та визначення чутливості до АМБП.

Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 74 (61,2 %), жінок 47 (38,8 %). Середній вік хворих становив $(34,5 \pm 2,2)$ роки. ВДТБЛ був діагностований у 86

хворих (71,1 %), рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) – у 19 (15,7 %), раніше лікованих пацієнтів (лікування після перерви, невдача лікування) було 16 (13,2 %). У 71 хворого (58,7 %) визначався позитивний мазок мокротиння, у решти – негативний.

За результатами проведеного дослідження мокротиння, у хворих з позитивною культурою кількість позитивних результатів визначення МБТ методом GeneXpert MTB/RIF була більшою і склала 86,6 % випадків. У хворих з негативним мазком мокротиння чутливість методу була більш низькою і склала 38 % порівняно з хворими з позитивним мазком, у котрих позитивний результат GeneXpert MTB/RIF визначався у 81,7 % випадків ($p < 0,05$).

Результати обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF у хворих з позитивним і негативним мазком мокротиння представлені на рис. 3.1.

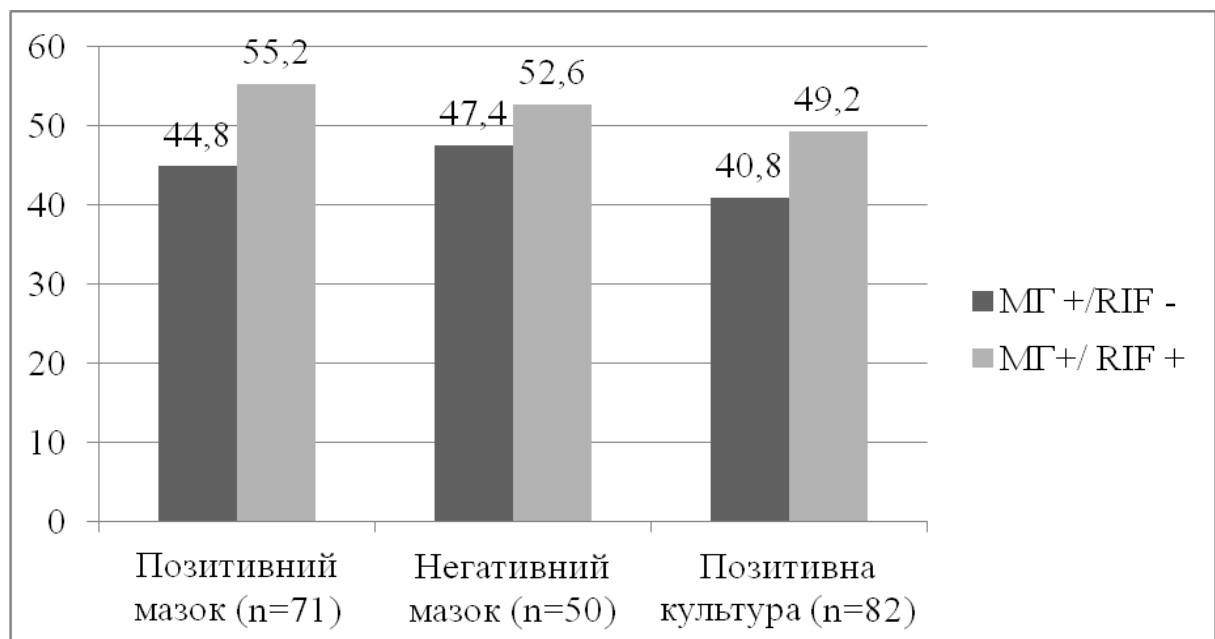


Рис. 3.1 Результати обстеження хворих з позитивним і негативним мазком мокротиння за допомогою GeneXpert MTB/RIF, %

За даними, представленими на рис 3.1, визначається, що як у осіб з позитивним мазком, так і з негативним, резистентність до рифампіцину виявлялася майже з однаковою частотою у 55,2 % та у 52,6 % відповідно ($p > 0,05$), що свідчить про високий рівень резистентності до цього препарату і необхідність

обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF всіх хворих на ТБ, не залежно від результатів мікроскопії мазка мокротиння.

Також нами було проаналізовано результати ТМЧ МБТ у 42 пацієнтів з позитивним результатом MBT+/RIF+ (табл. 3.1). Встановлено, що в переважній більшості випадків резистентність до R в тесті GeneXpert була асоційована з мультирезистентністю у 83,3 % випадків, у 4,8 % спостережень – з полірезистентністю, у тому числі з резистентністю до рифампіцину в ТМЧ.

Таблиця 3.1

Результати ТМЧ у хворих з позитивним результатом MBT+/RIF

Результати ТМЧ	Кількість хворих	
	абс.	%
Мультирезистентність	35	83,3
Монорезистентність (ізоніазид)	1	2,4
Полірезистентність, за виключенням резистентності до RIF	3	7,1
Полірезистентність з резистентністю до RIF	2	4,8
Збережена чутливість	0	0,0
Немає росту культури	1	2,4

Таким чином, резистентність до рифампіцину в тесті GeneXpert MTB/RIF була підтверджена в ТМЧ МБТ у 37 хворих (88,1 %). Серед пацієнтів з MBT+/RIF+ було 27 хворих з ВДТБЛ, що складало 31,4 % від загальної кількості хворих з ВДТБЛ, 9 з РТБ, що складало 47,4 % від загальної кількості хворих з РТБ, 6 із числа хворих з невдачею лікування, що складало 54,5 %.

Якщо GeneXpert MTB/RIF не виконують, то цей контингент хворих зазвичай лікують АМБП I ряду за 1 і 2 категоріями. Тобто майже половина пацієнтів буде лікуватись неадекватно протягом як мінімум 1,5 місяці до отримання результату ТМЧ МБТ, що може призвести до подальшого поширення медикаментозної резистентності. Зважаючи на високий рівень резистентності до R не залежно від випадку захворювання, доцільно проводити обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF усім хворим на ТБ.

Частота встановлення резистентності до рифампіцину методом GeneXpert MTB/RIF залежно від випадку захворювання представлені на рис. 3.2.

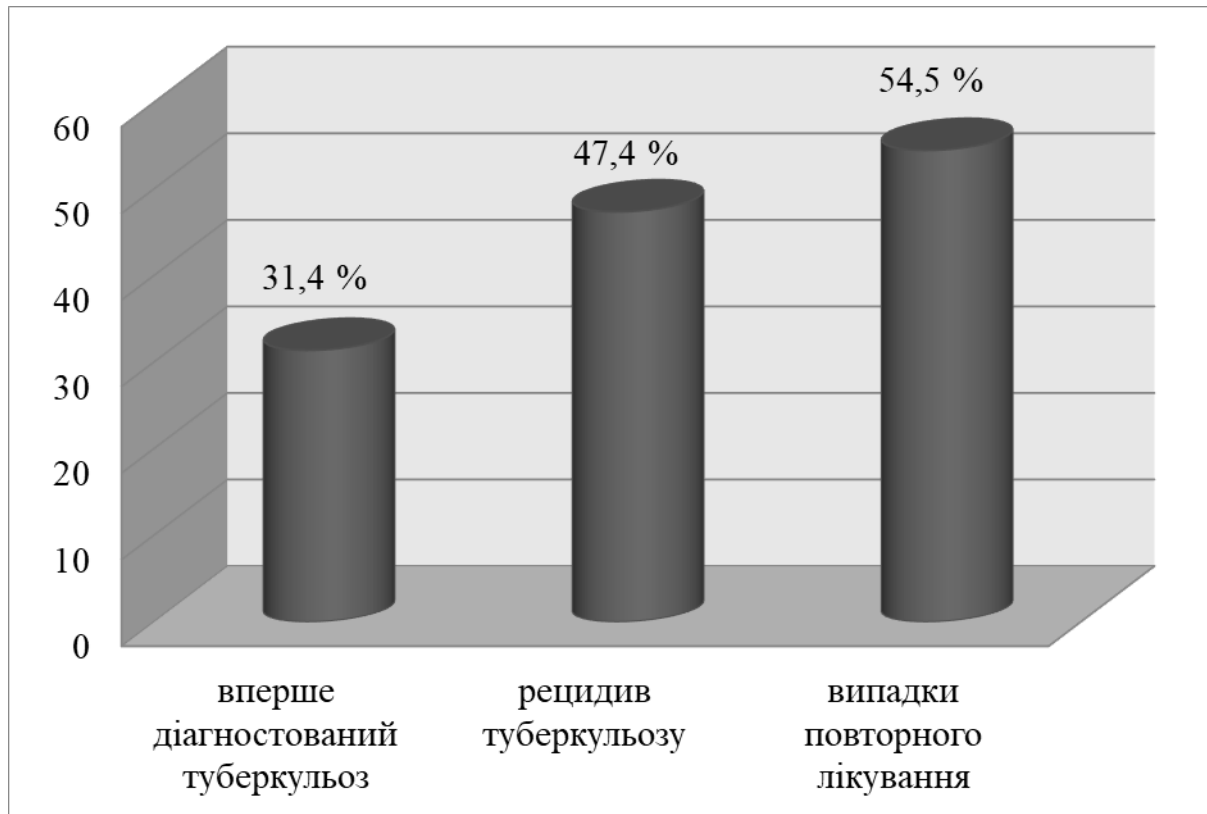


Рис. 3.2 Визначена резистентність до рифампіцину методом GeneXpert, залежно від випадку захворювання

Дані, які наведені на рис. 3.2, свідчать про те, що серед випадків повторного лікування більше ніж у половини пацієнтів (54,5 %) визначається позитивний результат MBT+/RIF+, а серед хворих на ВДТБЛ резистентність до рифампіцину визначається у 31,4 %. Це є несприятливим епідеміологічним показником та свідчить про низьку ефективність лікування хворих з чутливими формами ТБ. Крім того, у 88,1 % хворих з MBT+/RIF+ підтверджена резистентність до рифампіцину в ТМЧ на рідкому середовищі, з яких у 83,3 % встановлена мультирезистентність, у решти – полірезистентність.

Таким чином, зважаючи на високий рівень резистентності до рифампіцину, не залежно від випадку захворювання, доцільно проводити обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF усім хворим на ТБ, не залежно від результатів мазка мокротиння, з метою призначення адекватного їх лікування з самого

початку режиму АМБТ. При цьому питання якісної ранньої діагностики МРТБЛ є актуальним не тільки через ймовірність неадекватної терапії АМБП I ряду, що може призвести до поширення медикаментозної резистентності, а й через значну тривалість лікування пацієнтів з МРТБЛ. Крім того, відтермінування призначення АМБТ за 4-ю категорією тягне за собою низку питань, таких як епідеміологічні (розподіл потоку хворих), економічні (термін перебування у стаціонарі) та клінічні (прогресування туберкульозу).

Тому актуальним є вивчення та порівняння частоти і профілю медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБЛ, діагностований GeneXpert MTB/RIF та культуральним або тільки культуральним методами, а також визначення термінів затримки призначення індивідуалізованих режимів АМБТ.

3.2. Терміни затримки призначення індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії хворим на МРТБЛ, діагностований молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами

У ретроспективному когортному дослідженні вивчено профіль медикаментозної резистентності МБТ до АМБП I та II ряду у 185 хворих з новими випадками МРТБЛ залежно від методу діагностики цього захворювання. Пацієнти лікувались на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» в 2012-2015 рр. У всіх пацієнтів визначали бактеріовиділення методом посіву та проводили ТМЧ МБТ. Дані про хворих отримували зі стаціонарних та амбулаторних медичних карт та карт ТБ-01-МРТБЛ, Національного електронного Реєстру хворих на ТБ, які включали дані бактеріологічних досліджень, ТМЧ МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, а також дані щодо режимів АМБТ. У 66 хворих резистентність до рифампіцину була діагностована за допомогою методу GeneXpert MTB/RIF. Клінічна характеристика хворих наведена у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Клінічна характеристика хворих на МРТБЛ, діагностований методом
GeneXpert MTB/RIF та фенотиповим методом**

Клінічна характеристика обстежених		Хворі на МРТБЛ з результатом GeneXpert MBT+/RIF+ (n = 66)	
		абс.	%
Демографічна	чоловіки	41	62,2
	жінки	25	37,8
	≥40 років	47	71,2
	41 рік і □	19	28,8
Рентгенологічна	обмежений (1 частка легені)	5	7,6
	однобічний поширений	35	53,0
	двобічний поширений	26	39,4
	без деструкції	14	21,2
	одна порожнина розпаду	27	40,9
	множинні порожнини	25	37,8
Випадок захворювання	новий	30	45,4
	рецидив	22	33,3
	невдача лікування	14	21,3
Масивність бактеріовиділення	МБТ (+) методом посіву	15	22,7
	МБТ (+) методом посіву/мазка	51	77,3

Після визначення резистентності до рифампіцину цим пацієнтам одразу розпочинали лікування стандартним режимом АМБТ для 4 категорії, який включав піразинамід, капреоміцин, левофлоксацин (15 мг/кг), циклосерин, протіонамідом ± ПАСК (150 мг/кг).

У пацієнтів з МРТБЛ, який діагностовано методом GeneXpert MTB/RIF та культуральним методом переважали особи чоловічої статі (62,2 %), віком до 40

років (71,2 %). У 78,8 % хворих був деструктивний поширений процес з наявністю однієї або множинних порожнин деструкції та ураженням однієї або обох легень. У структурі цих хворих переважали випадки повторного лікування (54,5 %).

У 119 осіб МРТБЛ був діагностований тільки культуральним методом. Клінічна характеристика хворих наведена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Клінічна характеристика хворих на МРТБЛ, що діагностований
культуральним методом**

Клінічна характеристика обстежених		Хворі на МРТБЛ, що діагностований культуральним методом (n = 119)	
		абс.	%
Демографічна	чоловіки	115	62,2
	жінки	70	37,8
	≥40 років	83	69,7
	41 рік і □	36	30,3
Рентгенологічна	обмежений (1 частка легені)	35	29,4
	однобічний поширений	21	17,6
	двобічний поширений	63	53,0
	без деструкції	28	23,5
	одна порожнина розпаду	47	39,5
	множинні порожнини	44	37,0
Випадок захворювання	новий	47	38,0
	рецидив	45	37,8
	невдача лікування	27	24,2
Масивність бактеріовиділення	МБТ (+) методом засіву	42	35,3
	МБТ (+) методом засіву/мазка	77	64,7

Дані, які наведені в табл. 3.3 показують, що серед хворих на МРТБЛ, який діагностований культуральним методом, переважали чоловіки (62,2 %), віком до

40 років (69,7 %). У 76,5 % хворих був деструктивний поширений процес з наявністю однієї або множинними порожнинами деструкції та ураженням однієї або обох легень. У структурі хворих переважали випадки повторного лікування (62 %).

Таким чином, у пацієнтів з МРТБЛ, який діагностовано методами GeneXpert MTB/RIF та культуральним, ВДТБЛ мав місце у 30 (45,4 %) осіб, РТБЛ – у 22 (33,3 %), невдача лікування – у 14 (21,3 %). В групі порівняння розподіл за випадками суттєво не відрізнявся від попереднього і склав 47 (38 %) осіб, 45 (37,8 %) та 27 (24,2 %) відповідно ($p>0,05$). В обох групах переважали особи чоловічої статі, віком до 40 років, з деструктивним поширеним процесом та масивним бактеріовиділенням у 77,3 % та у 64,7 % відповідно ($p>0,05$).

У всіх хворих на МРТБЛ, який діагностований за допомогою методу GeneXpert MTB/RIF, мультирезистентність була підтверджена в ТМЧ МБТ культуральним методом у середньому через $(35,1 \pm 2,5)$ днів. При цьому одночасно визначалась резистентність МБТ до АМБП I і II ряду.

Хворим на МРТБЛ, який діагностований тільки культуральним методом, індивідуалізоване лікування за результатами ТМЧ до АМБП I ряду призначалося у середньому через $(54,1 \pm 3,7)$ днів від моменту діагностування випадку ТБ.

Отже, саме цей термін й становить затримку адекватного лікування у цих пацієнтів. Наступна корекція лікування їм проводилася після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду, що склало у середньому $(29,8 \pm 5,09)$ днів.

Таким чином, затримка адекватного лікування у хворих на МРТБЛ/РРТБЛ, який діагностовано тільки культуральним методом, становила в сумі у середньому $(83,9 \pm 8,7)$ днів. За цей період, звичайно, можна було очікувати подальше розширення медикаментозної резистентності МБТ.

У хворих на МРТБЛ, діагностований МГ та культуральним методами, розширену резистентність визначили у 10 (15,1 %) випадках, у хворих групи порівняння – у 16 (13,4 %) випадках, що достовірно не відрізнялось між собою ($p>0,05$). Отже, ми не виявили збільшення частоти випадків РРТБЛ залежно від методів діагностики резистентності та терміну її визначення.

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБЛ, який діагностовано МГ та культуральним методами або тільки культуральним методом, наведений у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

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 та 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

Розглядаючи профіль медикаментозної резистентності МБТ до АМБП I та II ряду окремо до кожного препарату у хворих груп порівняння, ми не виявили достовірної міжгрупової різниці між ними ($p>0,05$). Так, в обох групах найвищий рівень резистентності був до стрептоміцину, менший до етамбутолу, а далі – до Et, Km і офлоксацину (Ofx). До Cm і PAS медикаментозну резистентність МБТ у хворих на МРТБЛ виявляли із невисокою частотою. Отже, не зважаючи на затримку встановлення діагнозу МРТБЛ і початку адекватного лікування, ми не виявили різниці як за частотою розширеної резистентності, так і за частотою резистентності до окремих АМБП I і II ряду.

3.3 Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на нові випадки МРТБЛ, який діагностовано молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами

Наступний (2-й фрагмент) дослідження включав проспективне обсерваційне дослідження випадок-контроль на матеріалі 136 хворих з новими випадками МРТБЛ з метою вивчення частоти та динаміки припинення бактеріовиділення протягом ІФ АМБТ 8-ми місячної тривалості. Всі хворі отримували лікування від початку ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення за мазком на базі НІФП НАМНУ протягом 2012-2015 рр. Контингент цих пацієнтів включав 2 групи: перша група (68 осіб), в якій МРТБЛ діагностували за допомогою GeneXpert МТВ/RIF та культурального методів, а також друга група, в якій МРТБЛ діагностували тільки культуральним методом (на рідкому або твердому живильних середовищах). Другу групу формували методом підбору пари до першої групи за випадком захворювання, даними ТМЧ, поширеністю процесу.

При цьому клінічні характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи не відрізнялись між собою за віком, статтю, поширеністю ТБ, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком ТБ, що дозволяє отримати вірогідні дані стосовно частоти та динаміки припинення бактеріовиділення у обстежених.

Хворим першої групи з самого початку лікування призначали стандартний режим АМБТ за 4 категорією. Після отримання результатів ТМЧ до АМБП I і II ряду проводили відповідну корекцію схеми АМБТ і до завершення ІФ АМБТ пацієнти лікувались за індивідуалізованими режимами, які включали 6 ефективних препаратів протягом всього періоду лікування.

Режим АМБТ після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду було змінено у 18 (26,4 %) хворих. Корекція полягала у заміні левофлоксацину на моксифлоксацин у разі резистентності до офлоксацину, капреоміцину на канаміцин у разі визначення резистентності до капреоміцину і чутливості до канаміцину, приєднанні лінезоліду у разі виявлення розширеної резистентності. Заміна капреоміцину на канаміцин у разі визначення чутливості до канаміцину і

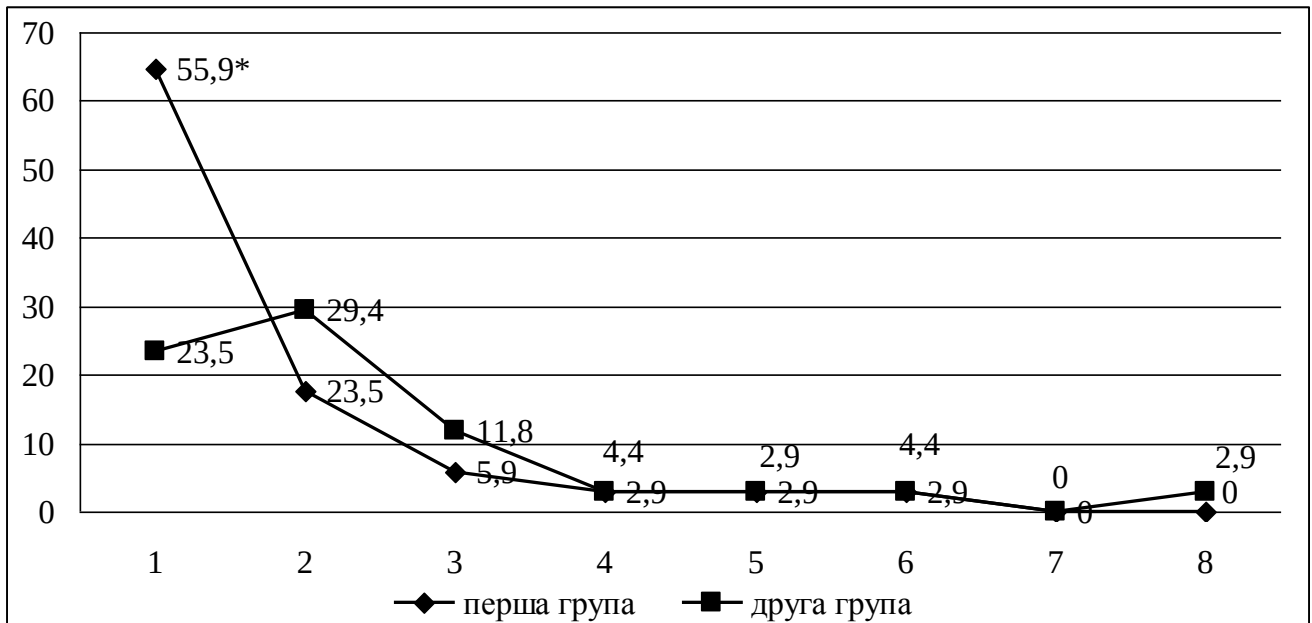
капреоміцину не вважалась корекцією лікування, оскільки лікування було правильним відповідно до чутливості МБТ за даними ТМЧ.

У хворих першої групи корекція лікування після отримання результатів ТМЧ до АМБП I ряду не проводилась, оскільки в стандартному режимі АМБТ для 4 категорії їх не використовували, за виключенням піразинаміду, який призначають в ІФ АМБТ не залежно від результатів ТМЧ до нього. Отже, затримка правильного лікування (відповідно до результатів ТМЧ до АМБП I та II ряду) мала місце у 26,4 % хворих.

При цьому хворим другої групи індивідуалізоване лікування з приводу МРТБЛ за результатами ТМЧ до АМБП I та II ряду розпочинали у середньому через $(41,93 \pm 17,15)$ днів від початку лікування. Відповідно затримка адекватного лікування (згідно результатів ТМЧ до АМБП I ряду) була у 100 % хворих. Отже, цей термін становить затримку адекватного лікування у цих пацієнтів. Наступну корекцію лікування проводили після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду. Корекція лікування була такою ж як і хворих основної групи.

Так, на кінець ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 66 (97 %) хворих першої групи і у 52 (76,5 %) хворих другої групи, що було на 20,5 % частіше ($p < 0,05$) саме в першій групі обстежених.

В нашому дослідженні в першій групі бактеріовиділення припинилося в терміни від 1 до 6 міс. включно (рис. 3.3). В більш пізні терміни випадків припинення бактеріовиділення не було, тому для пацієнтів, які залишались бактеріовиділювачами, ми реєстрували невдачу лікування. В обох групах обстежених бактеріовиділення припинилося переважно впродовж перших 2-х місяців, що спостерігалось у 79,4 % хворих і 52,9 %, відповідно ($p < 0,05$) з достовірно максимальною кількістю пацієнтів в термін 1 міс. (55,9 %) та 2 міс. (23,5 %) випадків в першій групі проти у 23,5 % і у 29,4% випадків в другій групі. В терміни після 3 міс. бактеріовиділення у пацієнтів припинилося лише в поодиноких випадках.



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

Рис. 3.3 Динаміка припинення бактеріовиділення хворими на МРТБЛ, (місяці)

Отже, у хворих першої групи бактеріовиділення припинилося в 2,4 рази частіше у термін до 1 місяця, та в 1,5 рази частіше у термін до 2-х місяців. Після 2-х місяців лікування бактеріовиділення в першій групі припинилося у 17,6 % хворих, в другій – у 23,4 % хворих, тобто в 1,3 рази частіше в першій ніж в другій групі. Така суттєва різниця за темпами припинення бактеріовиділення, на наш погляд, була 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, у 16 (23,6 %) хворих була затримка правильного лікування за результатами ТМЧ до АМБП II ряду. В переважній більшості хворих увесь цей період не було суттєвих клініко-рентгенологічних позитивних зрушень, а в деяких випадках продовжувалось прогресування туберкульозного процесу, що зумовило суттєво гірші результати лікування протягом ІФ АМБТ. Саме тому швидка позитивна динаміка за темпами припинення бактеріовиділення може бути

підставою для скорочення ІФ АМБТ та ОК АМБТ для хворих на нові випадки МРТБЛ.

Таким чином, у хворих з новими випадками МРТБЛ, який діагностований GeneXpert MTB/RIF та культуральним методами припинення бактеріовиділення відбувалося швидше у порівнянні із хворими, у яких МРТБЛ діагностований лише культуральним методом: через 1 місяць у 55,9 % хворих, через 2 місяці у 23,5 % хворих, що разом становить 79,4 %. Після 2-х місяців припинення бактеріовиділення реєструвалася у 17,6 % хворих, що разом становило – 97 % випадків. У хворих на МРТБЛ, який діагностований тільки культуральним методом, результати лікування за строком припинення бактеріовиділення після ІФ АМБТ суттєво гірші і складають 76,5 % випадків, а темпи припинення бактеріовиділення достовірно довші, оскільки за 2 місяці лікування припинення бактеріовиділення відбулась лише у 52,9 % хворих.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif⁺ за результатами обстеження хворих за допомогою GeneXpert MTB/RIF / С. О. Черенько, Г. О. Варицька, А. І. Барбова, П. С. Трофімова. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 4. С. 29-33.

2. Варицька Г.О. Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз, який діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24(2). С. 436-441.

3. Varytska H., Lytvynenko N., Zaikov S. The effect of time to start of treatment on treatment outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis depending on diagnostic methods (Xpert MTB/RIF or phenotypic methods). Modern Science - Moderní věda. - Praha. - Česká republika, Nemoros. 2016. № 4. P. 121-128.

4. Варицька Г. О. Динаміка припинення бактеріовиділення хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу, які діагностовано молекулярно –

генетичним або фенотиповим методом. Матеріали XIX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвячений пам'яті академіка Л. Я. Ковальчука (м. Тернопіль, 27-29 квітня 2015 р.). 2015. С.121.

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

6. Зайков С. В. Варицкая А. А. Сроки конверсии мокроты среди пациентов с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза в зависимости от метода диагностики (молекулярно-генетическим или фенотипическим). Сб. тез. IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества. VII конгресса пульмонологов Центральной Азии (г. Ташкент, 25–26 мая 2016 г.). 2016. С. 74-75.

РОЗДІЛ 4

ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СКОРОЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА МРТБЛ

Загальновідомо, що ефективність лікування хворих на МРТБЛ майже в 2 рази нижча ніж пацієнтів з чутливими формами захворювання, а застосування дієвих режимів лікування є складною проблемою через обмежений спектр АМБП, високу вартість препаратів II ряду та їх незадовільну переносимість [108, 112, 224]. Тому, актуальним залишається підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ шляхом удосконалення режиму АМБТ. З цією метою необхідно визначити контингент хворих на МРТБЛ у котрих застосування заходів по удосконаленню АМБТ дозволить підвищити ефективність лікування. Отже, 3-й фрагмент дисертаційного дослідження був присвячений вивченню показників ефективності і переносимості лікування хворих на МРТБЛ, встановленню структури хворих з різними випадками МРТБЛ з оцінкою ефективності їх лікування та визначенню груп ризику «перерваного лікування» для хворих на МРТБЛ.

4.1 Ефективність та переносимість лікування у хворих з різними випадками МРТБЛ

Структуру хворих на МРТБЛ за формою захворювання, характером бактеріовиділення, профілем медикаментозної резистентності МБТ вивчали в ретроспективному когортному дослідженні, котре було проведено серед 639 хворих на МРТБЛ (особи з РРТБЛ з дослідження були виключені), які проходили лікування у період з 2011 по 2016 рр. на базі НІФП НАМНУ. На кінець ОК АМБТ результати лікування отримано у 584 (91,4 %) хворих.

В табл. 4.1 наведені найбільш важливі характеристики туберкульозного процесу серед 639 пацієнтів на МРТБЛ.

Таблиця 4.1

**Особливості туберкульозного процесу у хворих на МРТБЛ залежно від
випадку захворювання**

Показник		Раніше не ліковані (n= 258)		Раніше ліковані (n=381)	
		абс.	%	абс.	%
Вік	до 40 років	160	62,0	246	64,5
	40 і більше років	98	38,0	135	35,4
Стать	чоловіки	163	63,2	248	65,1
	жінки	95	36,8	133	34,9
Деструкції в легенях	деструкції наявні	205	79,5	327	85,8*
	1 каверна	133	51,6	150	39,4*
	множинні	72	27,9	177	46,5*
	до 4 см	173	67,1	252	66,1
	4 та більше см	32	12,4	75	19,7*
Поширеність змін у легенях	обмежений одnobічний	87	33,7	83	21,8*
	поширений одnobічний	73	28,3	73	19,2*
	поширений двобічний	98	38,0	225	59,1*
Масивність бактеріовиділення	МБТ (+) методом посіву	184	71,3	255	66,9
	МБТ (+) методом посіву/мазка	94	36,4	126	33,1
ВІЛ-інфекція	так	46	17,8	74	19,4
Резистентність до АМБП	тільки комбінація H+R	51	19,8	42	11,0*
	S	238	92,2	353	92,7
	E	152	58,9	244	64,0
	Z	89	34,5	128	33,6
	фторхінолони	28	10,9	96	25,2*
	Km/Am	31	12,0	67	17,6
	Sm	15	5,8	28	7,3
	Pas	9	3,5	19	5,0
	Et	64	24,8	129	33,9*

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

Як свідчать дані табл. 4.1, хворі на МРТБЛ обох груп розрізнялися за

профілем резистентності МБТ, поширеністю туберкульозних змін у легеня. Слід відмітити, що серед хворих на МРТБЛ, у 258 (40,4 %) – визначалася вперше виявлена мультирезистентність.

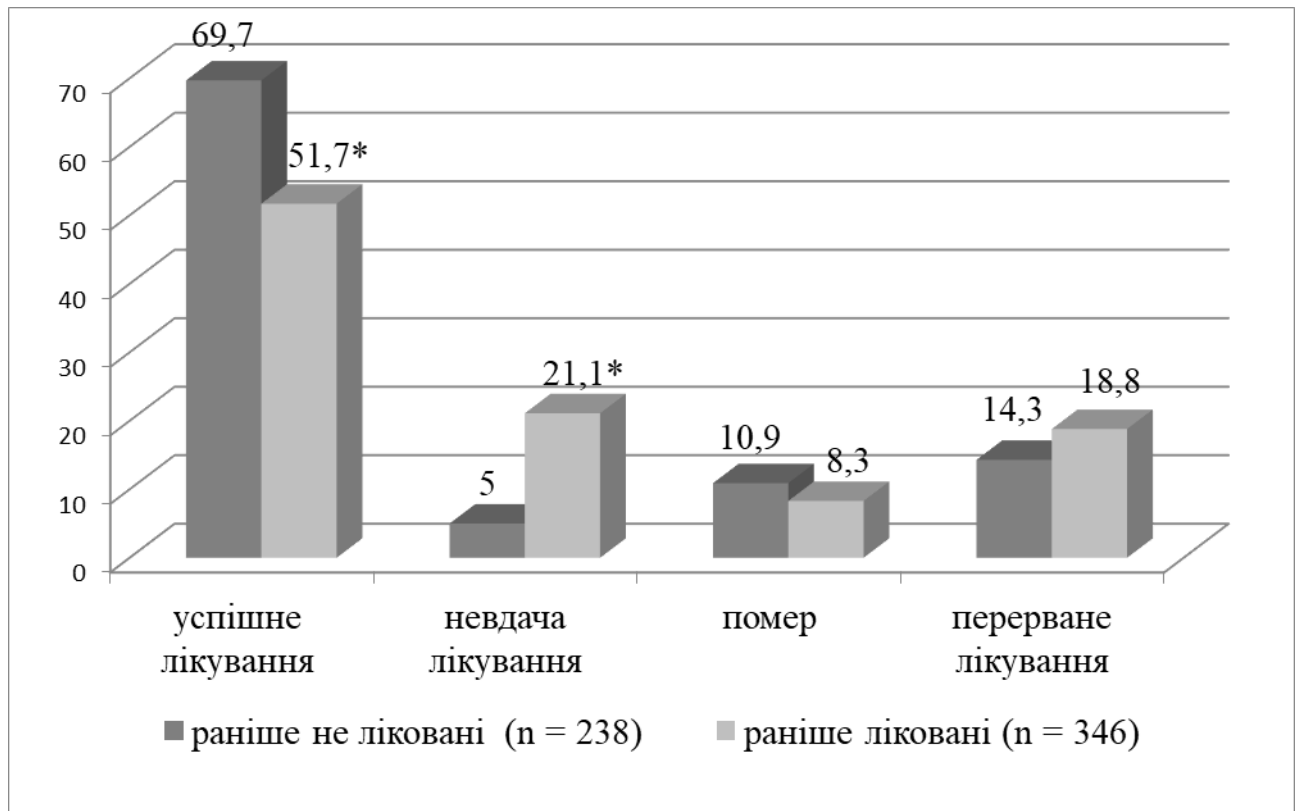
У структурі хворих на МРТБЛ переважали чоловіки молодого віку. Більш ніж у 80 % обстежених були наявні деструктивні зміни та більше ніж у 70 % мали місце поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. У 70 % хворих при поступленні на лікування було масивне бактеріовиділення. Характер туберкульозного процесу і профіль резистентності МБТ до АМБП у пацієнтів з новими випадками захворювання та раніше лікованих осіб був різним. Так, у хворих з новими випадками МРТБЛ було значно менше поширених процесів з великими та множинними деструкціями в легенях, а профіль резистентності ізоніазид + рифампіцин спостерігався у 19,8 % проти 11 %, до фторхінолонів – у 10,9 % проти 25,2 %, етіонаміду – у 24,8 % проти 33,9 % хворих відповідно ($p < 0,05$ для всіх випадків), до канаміцину/амікацину – у 12 % проти 17,6 % та капреоміцину – у 5,8 % та 7,3 % ($p > 0,05$).

Таким чином, в цілому раніше ліковані від ТБ хворі мали більш поширені процеси в легенях з більш ускладненим профілем резистентності МБТ, що потребувало окремого підходу до них, а також більш ретельного вибору індивідуалізованих режимів АМБТ, ніж для осіб раніше не лікованих.

Дослідження ефективності лікування хворих на МРТБЛ проведено як ретроспективне когортне серед 584 пацієнтів, у котрих був відомим результат терапії на кінець ОК АМБТ.

Дані про хворих отримували зі стаціонарних та амбулаторних медичних карт та карт ТБ-01-МРТБЛ, Національного електронного Реєстру хворих на ТБ, які включали дані ТМЧ МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів АМБТ, результатів лікування на момент завершення ІФ АМБТ та ОК АМБТ.

Ефективність та безпечність лікування на момент завершення ОК АМБТ у 584 хворих на МРТБЛ представлена на рис.4.1.



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

Рис. 4.1 Ефективність та безпечність лікування хворих на МРТБЛ на момент завершення ОК АМБТ, %

Успішне лікування хворих на МРТБЛ становило 51,7 % серед хворих із повторними випадками ТБ проти 69,7 % серед раніше не лікованих хворих ($p < 0,05$). У той же час в обох групах порівняння констатовано велику кількість перерв лікування – від 14,3 % серед раніше не лікованих до 18,8 % серед випадків повторного лікування. Така велика кількість перерв лікування, вірогідно, обумовлена значною токсичністю режиму АМБТ хворих, оскільки ПР виникали у 34,5 % (не ліковані) та у 43,4 % (раніше ліковані) обстежених ($p < 0,05$). При цьому простежувалася й відповідна залежність, яка полягала у тому, що у хворих, які були ліковані раніше, значно частіше констатувався розвиток ПР, внаслідок чого більше хворих переривали лікування. Окрім того у порівнянні з раніше не лікованими особами значимо зростала кількість невдач лікування у хворих з повторними випадками – з 5 % до 21,1 % випадків.

Пацієнти, що були втрачені для подальшого спостереження (34 хворих на

нові випадки туберкульозу і 65 хворих з повторними випадками) перервали лікування саме за період другої половини ІФ АМБТ (після 4-х місяців) – 10 (29,4 %) хворих та 20 (30,8 %) хворих, відповідно, тобто коли конверсія мокротиння вже відбулась. Строк перерв лікування загалом склав ($263,9 \pm 22,3$) днів серед хворих на нові випадки ТБ легень та ($232,2 \pm 18,8$) днів серед хворих з повторними випадками захворювання. При цьому в середньому строк припинення бактеріовиділення серед хворих на нові випадки захворювання становив ($82,9 \pm 11,3$) днів, а серед раніше лікованих хворих – ($75,2 \pm 7,1$) днів, що значимо не відрізнялося між собою ($p > 0,05$).

Таким чином, більшість хворих, а саме 91,2 % серед раніше не лікованих та 78,5 % серед випадків повторного лікування, переривали лікування після припинення бактеріовиділення у середньому після 8 місяців від початку АМБТ, що свідчило про необхідність скорочення тривалості застосування АМБТ.

В обох групах результати ефективного лікування загалом були низькі у порівнянні з цільовим показником ВООЗ (85 %) – 69,7 % серед раніше не лікованих хворих та 51,7 % із повторними випадками захворювання, відповідно. Це говорить про недостатню ефективність існуючих режимів лікування та необхідність пошуку нових, більш дієвих. В першу чергу це стосується хворих з новими випадками МРТБЛ з метою уникнення перерв лікування, невдач та рецидивів захворювання та, як наслідок наростання профілю резистентності.

Тим не менш, в умовах нашої країни існують суттєві обмеження у застосуванні рекомендованого ВООЗ стандартного скороченого режиму, тому виникає нагальна потреба у пошуку дієвих режимів, адаптованих для лікування пацієнтів з МРТБЛ, визначення контингентів хворих для застосування таких режимів та оптимальної тривалості лікування.

Спираючись на досвід авторів «Бангладешського режиму», які зазначають, що бактеріологічно неефективні результати обумовлені високим рівнем первинної резистентності до фторхінолонів [98], подальший аналіз було проведено серед хворих на МРТБЛ із збереженою чутливістю до бактерицидних АМБП II ряду.

Окрім цього, ми провели систематичний огляд, щоб визначити і

обґрунтувати оптимальну тривалість і дозування АМБП у скороченому режимі АМБТ для пацієнтів з МРТБЛ. У знайдений літературі опубліковані дані трьох досліджень застосування скорочених режимів лікування, які мали однаковий склад і кількість АМБП у режимі, але застосовувались різні дози фторхінолонів, ізоніазиду та клофазиміну та режими відрізнялись між собою за тривалістю лікування [207]. Статистично значущої різниці між високими дозами зазначених АМБП, які застосовувались протягом 9 місяців і звичайними дозами АМБП, котрі застосовувались протягом 12 місяців для лікування МРТБЛ не виявлено. Відношення ризиків склало 0,77 (95 % ДІ, 0,48-0,25) Помилка вибірки, розрахована за коефіцієнтом $I^2 = 0$ % (від 0 % до 40 % не значима). Отже, АМБТ можуть використовуватись у середніх терапевтичних дозах протягом основного курсу лікування пацієнтів з МРТБЛ, оскільки застосування більш високих доз фторхінолонів, ізоніазиду і клофазиміну не вплинуло на ефективність лікування.

4.2 Обґрунтування застосування скороченого режиму лікування хворих на МРТБЛ із збереженою чутливістю до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів

Проведено ретроспективне когортне дослідження, в якому вивчався профіль медикаментозної резистентності МБТ до АМБП I і II ряду серед 452 хворих на МРТБЛ (виключаючи пре-РРТБЛ/РРТБЛ), залежно від випадку захворювання. Всі пацієнти лікувалися від початку ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення на базі стаціонару НІФП НАМНУ в період з 2010 по 2015 рр. Після припинення бактеріовиділення хворі продовжували лікування амбулаторно в ПТД за місцем проживання. Оцінку ефективності лікування проводили шляхом ретроспективного когортного дослідження результатів лікування у 339 хворих на МРТБЛ із нових випадків і раніше лікованих АМБП I ряду, у котрих був відомий результат на момент закінчення ОК АМБТ.

Серед обстежених було 299 (66,2 %) чоловіків та 153 (33,8 %) жінок. Середній вік хворих склав $(38,1 \pm 0,6)$ років. У 357 (78,9%) пацієнтів був деструктивний поширений процес з однієї або множинними кавернами і

ураженням однієї або обох легенів. Серед хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу легень ВДТБЛ мав місце у 233 (51,5 %) осіб, РТБЛ – у 100 (22,2 %) осіб, лікування після перерви – у 34 (7,5 %) осіб, «лікування після невдачі першого курсу АМБТ» – у 85 (18,8 %) осіб.

Ми проаналізували профіль медикаментозної резистентності МБТ серед хворих на МРТБЛ в залежності від досвіду застосування ними АМБП I ряду в минулому. Відповідні результати, які й склали перший фрагмент дослідження, представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих з новими випадками МРТБЛ в залежності від досвіду застосування АМБП I ряду

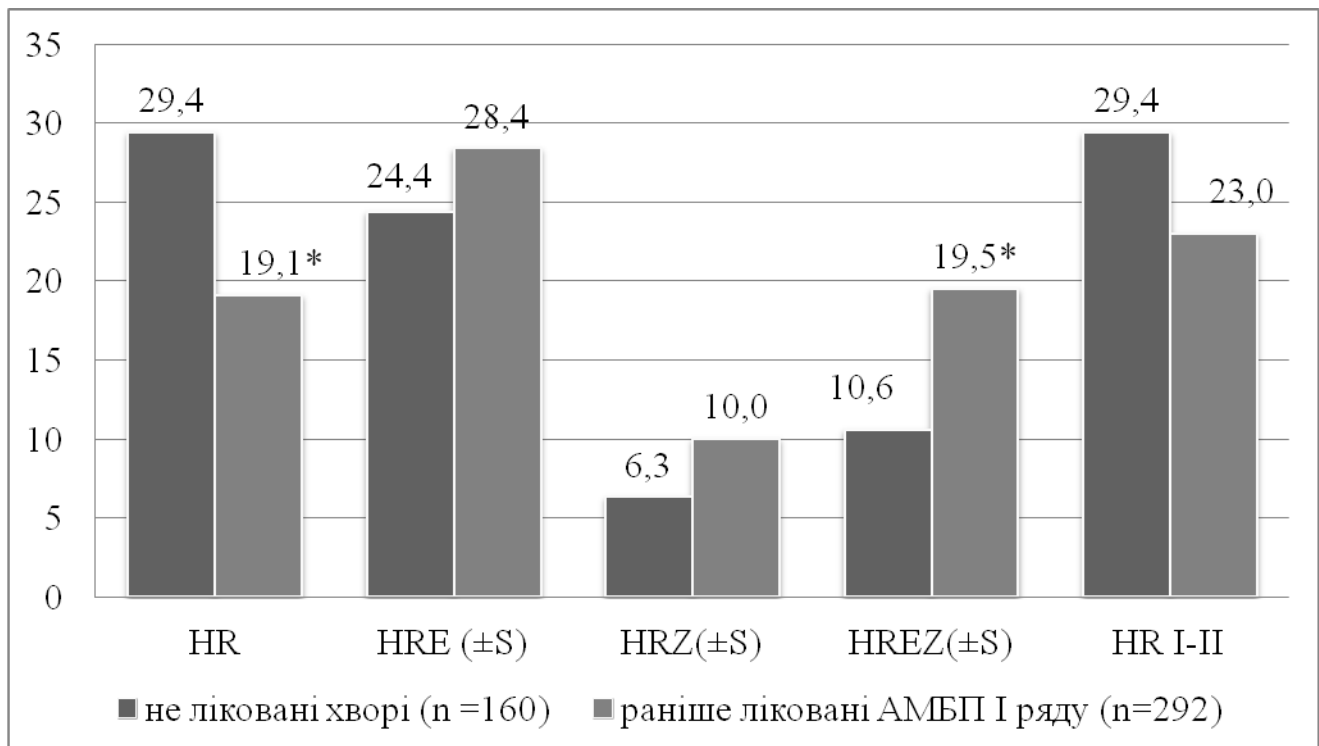
АМБП до якого визначена резистентність МБТ	Кількість хворих					
	Раніше не ліковані (n = 160)		Раніше ліковані АМБП I ряду (n = 292)		Загальна кількість осіб (n = 452)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
S	150	93,8	260	89,0	410	90,7
E	82	51,3	175	59,9	257	56,9
Z	43	26,9	108	37,0*	151	33,4
Et	46	28,8	65	22,3	111	24,6
PAS	4	2,5	6	2,1	10	2,2

Примітка. - * значення показників між хворими з новими випадками та раніше лікованих АМБП I ряду достовірно відрізняється ($p < 0,05$).

Розглядаючи профіль медикаментозної резистентності МБТ до АМБП I і II ряду у хворих з новими і раніше лікованими випадками МРТБЛ, ми виявили високий рівень резистентності до стрептоміцину в обох групах не залежно від досвіду застосування АМБП I ряду (93,8 і 89,1 % відповідно), до етамбутолу (51,3 % і 60 %), етіонаміду (28,8 % і 22,3 %) ($p > 0,05$ для всіх випадків), рідше до піразинаміду (26,9 % і 37 %, $p < 0,05$). До ПАСКу медикаментозну резистентність

МБТ серед хворих в обох групах визначали з невисокою частотою (2,5 % і 2,1 %), $p > 0,05$. Такі результати говорять про те, що анамнез застосування в минулому АМБП I ряду суттєво не впливає на розширення профілю резистентності до більшості препаратів, але при цьому все ж таки зростає (з 26,9 % до 37 % випадків) резистентність до піразинаміду.

Крім того, ми проаналізували частоту виникнення різних комбінацій резистентності МБТ до АМБП I і II ряду серед хворих з новими випадками МРТБЛ (рис. 4.2).



Примітка: - * значення показників між хворими з новими випадками та раніше лікованих АМБП I ряду достовірно відрізняється ($p < 0,05$).

Рис. 4.2 Різні комбінації резистентності МБТ серед хворих з новими випадками МРТБЛ та раніше лікованих з приводу ТБ

Так, у групі осіб з новими випадками МРТБЛ без досвіду застосування АМБП I ряду (n=160) з найбільшою частотою визначалася стійкість до HR, яка мала місце у 47 (29,4 %) хворих і у такої ж кількості обстежених до HR і АМБП II ряду. Стійкість до HRE (± S) визначалася у 39 (24,4 %) хворих, до HRZ (± S) – у 10 (6,3 %), до HREZ (± S) – у 17 (10,6 %).

У групі пацієнтів з новими випадками МРТБЛ, але з досвідом застосування АМБП I ряду ($n=292$) стійкість тільки до HR і до HREZ ($\pm S$) визначили практично у однакової кількості хворих, а саме: у 56 (19,1 %) і у 57 (19,5 %) хворих відповідно. Комбінація стійкості HRE ($\pm S$) визначалась у 83 (8,4 %) пацієнтів, до HR і будь-яким комбінацій АМБП I-II ряду – у 67 (23 %), але тільки у 29 (10 %) хворих мала місце резистентність до комбінації HRZ ($\pm S$).

Таким чином, аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що досвід застосування АМБП I ряду не впливає на збільшення частоти і профілю резистентності МБТ. Відносно таких АМБП II ряду як етіонамід і ПАСК, які не застосовувалися раніше для лікування обстежених, то первинна резистентність до цих препаратів визначалась практично у однакової кількості хворих груп порівняння.

З метою обґрунтування необхідності удосконалення режиму АМБТ було проведено ретроспективний когортний аналіз результатів лікування із 452 обстежених у 339 хворих на МРТБЛ серед раніше не лікованих випадків і лікованих АМБП I ряду, у яких був відомим результат лікування на момент закінчення ОК АМБТ.

Результати лікування за даними когортного аналізу серед хворих груп порівняння, залежно від досвіду попереднього застосування АМБП I ряду, представлені в табл. 4.3. Встановлено, що результат «успішне лікування» (вилікування + лікування завершене) визначався у 63,5 % осіб з новими випадками МРТБЛ без досвіду застосування АМБП I ряду і у 58 % хворих, які мали досвід застосування цих препаратів в минулому ($p>0,05$). Результати неефективного лікування, такі як «невдача лікування» і «перерване лікування» в групах порівняння визначалися у 11,5 % проти 9,9 % хворих і у 17,7 % в проти 21,4 % відповідно ($p>0,05$). Померлих в групах порівняння було 7,3 % і 10,7 % відповідно ($p>0,05$). Отже, результати лікування пацієнтів з груп порівняння суттєво не відрізнялися між собою.

Таблиця 4.3

**Результати лікування хворих з МРТБЛ в залежності від досвіду застосування
АМБП I ряду**

Результати лікування	Кількість хворих					
	раніше не ліковані (n = 96)		раніше ліковані АМБП I ряду (n = 243)		загальна кількість осіб (n = 339)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Успішне лікування (вилікування + лікування завершене)	61	63,5	141	58,0	202	59,6
Невдача лікування	11	11,5	24	9,9	35	10,3
Перерване лікування	17	17,7	52	21,4	69	20,4
Помер	7	7,3	26	10,7	33	9,7

Аналіз результатів лікування (табл. 4.4) за даними когортного аналізу серед пацієнтів з новими випадками МРТБЛ, залежно від профілю резистентності МБТ був проведений у 339 хворих з відомим результатом на момент закінчення ОК АМБТ.

Аналіз вищенаведених даних продемонстрував, що у хворих на МРТБЛ з раніше не лікованих або лікованих тільки АМБП I ряду ефективність лікування на кінець ОК АМБТ не залежала від профілю резистентності, оскільки «успішне лікування» (вилікування + лікування завершено) мало місце у 55-67,6 % випадків ($p > 0,05$). Таким чином, результати лікування пацієнтів з груп порівняння суттєво не відрізнялися між собою, а ефективність лікування була втрачена в основному через результат «перерване лікування» (15,6-22,5 %). В середньому строк перерваного лікування склав $(191,5 \pm 66,1)$ днів.

Таблиця 4.4

Результати лікування хворих з новими випадками МРТБЛ, залежно від профілю резистентності МБТ

Результати лікування	Кількість хворих							
	HR($\pm$ S) (n = 77)		HR($\pm$ S) + АМБП I ряду (n = 191)		HR ($\pm$ S)+ АМБП I-II ряду (n = 71)		загальна кількість осіб (n = 339)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Успішне лікування (вилікування + лікування завершене)	50	64,9	105	55,0	48	67,6	202	59,6
Невдача лікування	9	11,7	19	10,0	6	8,5	35	10,3
Перерване лікування	12	15,6	43	22,5	14	19,7	69	20,4
Помер	6	7,8	24	12,5	3	4,2	33	9,7

4.3. Фактори перерваного лікування хворих на МРТБЛ

Для встановлення прогностичних критеріїв виникнення перерв у лікуванні ми оцінили вплив різних факторів на виникнення даного неефективного результату серед 339 хворих з відомим результатом на кінець ОК АМБТ (табл. 4.5). В цілому 8 факторів, у яких ВІІ було більше 1, виявили достовірний зв'язок з перерваним лікуванням, але найбільший зв'язок із перервою у лікуванні мали фактори: МРТБЛ із випадку ЛПП, великі каверни, множинні каверни. Менший зв'язок із перерваним лікуванням мали фактори: МРТБЛ із випадку невдача лікування, двобічний поширений процес, анамнез прийому АМБП I ряду, масивне бактеріовиділення, наявність ВІІ-інфекції. З перерваним лікуванням не виявили вірогідного зв'язку наступні фактори: випадок МРТБЛ, встановлений із ВДТБЛ, рецидиву захворювання, односторонній поширений процес. Також, не зважаючи на

припущення, що виникнення ПР під час проведення АМБТ пов'язане з перерваним лікуванням, ми не виявили вірогідного зв'язку з цим факторами

Таблиця 4.5

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

Отже, скорочений режим лікування слід призначати із обережністю хворим, що мають високі шанси перерваного лікування: хворі із множинними та великими кавернами та із випадків «лікування після перерви».

Згідно отриманих нами даних, раніше ліковані хворі мали більш поширені процеси в легенях (наявні порожнини деструкції, поширені двобічні зміни) з більш ускладненим профілем резистентності МБТ, що тісно пов'язане між собою. Тим не менш, ми не виявили збільшення частоти резистентності до АМБП I і II ряду

серед хворих з новими випадками МРТБЛ в залежності від випадку захворювання і досвіду попереднього застосування АМБП I ряду. Також ми встановили, що ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ без резистентності до бактерицидних АМБП II ряду (фторхіолони, аміноглікозиди / поліпептиди) не залежала від випадку захворювання, профілю медикаментозної резистентності та досвіду застосування АМБП I ряду і становила 59,6 % випадків.

Таким чином, нами визначено контингент хворих на нові випадки МРТБЛ (без резистентності до фторхіолонів, аміноглікозидів/поліпептидів), на ефективність лікування якого не впливав випадок захворювання та анамнез прийому АМБП I ряду, для лікування котрих є обґрунтованим пошук оптимальних режимів лікування за складом АМБП та тривалістю їх застосування, не зважаючи на обмеження у застосуванні стандартного скороченого режиму АМБТ, який рекомендований ВООЗ. Вивчені фактори неефективного лікування, зокрема перерв у лікуванні є важливим для виділення ризикових контингентів пацієнтів з МРТБЛ, яким не варто застосовувати скорочений режим АМБТ.

З урахуванням всього вищенаведеного можна стверджувати, що краще розуміння оптимальних режимів АМБТ для лікування хворих на нові випадки МРТБЛ має важливе значення для розширення загального доступу до ефективного лікування і для розробки нових його методів. В країнах з високим рівнем резистентності МБТ до АМБП I-II ряду і великою кількістю випадків перерваного лікування необхідно проводити пошук інших ефективних комбінацій препаратів для скорочення загальної тривалості лікування. Для цього в подальших розділах роботи ми проаналізуємо можливість застосування комбінації трьох бактерицидних препаратів, включаючи лінезолід, у скороченому режимі АМБТ для хворих на МРТБЛ.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Факторы неэффективного лечения у больных с мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью / Н. А.

Литвиненко А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, О. П. Чоботарь, Ю. А. Сенько. The scientific heritage. 2017. № 10 (1). С. 24-32.

2. Анализ профиля резистентности и эффективности лечения больных с мультirezистентным туберкулезом / 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). Р 45-49.

3. Analysis of the optimal duration and atds dosages between different short chemotherapy regimens for MDR-TB patients: comprehensive systematic review / N. A. Lytvynenko, H. O. Varytska, O.P. Chobotar, N.V. Grankina. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. №1 (28). С. 73-77.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ 12-ТИ МІСЯЧНОГО УДОСКОНАЛЕНОГО РЕЖИМУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МРТБЛ

На сьогоднішній день лікування хворих на МРТБЛ проводиться за стандартом УКПМД «Туберкульоз» № 620 [54], згідно якого режим лікування складається з 2 фаз: інтенсивної, протягом якої використовують ін'єкційні препарати (мінімум 8 міс.), та підтримуючої, коли прийом ін'єкційних препаратів припиняють (мінімум 12 міс.). При цьому мінімальна тривалість курсу лікування складає 20 міс. або не менше 18 міс. після конверсії мокротиння. Така тривалість лікування більш токсичними АМБП II ряду перш за все призводить до збільшення кількості ПР та значного зростання випадків переривання лікування.

Так, за результатами наших досліджень, основним неефективним результатом лікування у хворих на МРТБЛ є «перерване лікування» і становить 17,7 % серед раніше не лікованих випадків та 21,4 % серед раніше лікованих АМБП I ряду із терміном перерв ($191,5 \pm 66,1$) днів. Тому для хворих на нові випадки МРТБЛ актуальним напрямком щодо удосконалення лікування повинно бути вивчення менш тривалих, але більш інтенсивних режимів АМБТ за рахунок включення до них додаткового препарату із бактерицидною дією, яким є лінезолід.

Тому метою 4-го фрагменту дослідження було вивчення ефективності 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ для хворих на нові випадки МРТБЛ. Як вказувалося у розділі 2.1, дане проспективне дослідження «випадок-контроль» включило 86 хворих на нові випадки МРТБЛ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів), які проходили лікування на базі НІФП НАМНУ у період з 2015 по 2016 рр. Згідно задач дослідження пацієнти були розподілені на 2 групи: основну (43 особи), яким застосовувався 12-ти місячний режим АМБТ із включенням лінезоліду, та контрольну групу (43 особи), яким призначали індивідуалізовані режими АМБТ стандартної тривалості.

Хворі основної групи отримували мінімум 6 ефективних АМБП:

піразинамід, канаміцин, левофлоксацин (15 мг / кг), циклосерин, протіонамідом і $\pm$ ПАСК (150 мг/кг) та лінезолід (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 починали ПФ АМБТ без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 12 місяців.

Хворі контрольної групи отримували мінімум 5 ефективних АМБП: піразинамід, канаміцин, циклосерин, левофлоксацин (15 мг/кг) протіонамідом $\pm$ ПАСК (150 мг/кг) щодня в середньотерапевтичних дозах протягом 8-ми місяців (240 доз АМБП). Після завершення ІФ АМБТ (в разі припинення бактеріовиділення) їм починали ПФ АМБТ без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 20 місяців.

Усі хворі основної і контрольної групи з позитивним результатом GeneXpert MBT+/RIF+ до отримання результатів ТМЧ МБТ отримували капреоміцин з наступною його заміною на канаміцин. У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи визначалася резистентність і/або непереносимість протіонаміду або циклосерину, ці АМБП замінювались на ПАСК або етамбутол, якщо до них була збережена чутливість МБТ і пацієнт продовжував лікування в рамках дослідження.

У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи визначалась вестибулоототоксична ПР на канаміцин, цей аміноглікозид змінювали на капреоміцин, і пацієнт продовжував лікування в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого основної групи визначали ПР 3-4 ступеня вираженості, характерні для лінезоліду (периферичні нейропатії, ретробульбарний неврит, анемії), які не вдалося компенсувати симптоматичними і дезінтоксикаційним засобами, препарат відміняли, що було критерієм виключення з дослідження і продовження лікування індивідуалізованим 20-ти місячним режимом АМБТ.

5.1 Ефективність лікування хворих на МРТБЛ на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

Ефективність ІФ АМБТ 12-ти місячного удосконаленого режиму лікування оцінювали через 5 міс. для основної групи та через 8 міс. для контрольної групи за наступними показниками: частотою та термінами припинення бактеріовиділення, загоєння каверн і розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін в легенях. Відповідні дані наведені нами в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Показники результатів лікування хворих на МРТБЛ на кінець ІФ АМБТ

Показники ефективності лікування	Групи порівняння			
	основна (n=43)		контрольна (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
МБТ(-) Кав(-)	26	60,5	22	51,2
МБТ(-) Кав(+)	16	37,2	15	34,9
МБТ(-) взагалі	42	97,7*	37	86,0
Лікування перерване, МБТ-	0	0	3	6,9
Лікування перерване МБТ(+)	0	0	0	0
Невдача лікування МБТ (+)	1	2,3	1	2,3
МБТ(+) взагалі	1	2,3	1	2,3
Помер	0	0	2	4,7
Вибув / результат невідомий	0	0	0	0

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

Результати, які наведені в табл. 5.1, демонструють, що на момент закінчення ІФ АМБТ припинення бактеріовиділення культуральним методом в основній групі досягнуто у 42 (97,7 %) осіб проти 37 (86,0 %) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення встановили майже у однакової кількості хворих – у 60,5 % та у 51,2 % осіб,

відповідно ($p>0,05$). «Невдача лікування» в обох групах визначалась лише у 1 (2,3 %) хворого, в той час, як «перерване лікування» та «помер» визначалось у 3 (6,9 %) та у 2 (4,7 %) пацієнтів тільки контрольної групи.

Терміни припинення бактеріовиділення серед хворих груп порівняння представлено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Строк припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБЛ в групах порівняння

Показник конверсії мокротиння	Кількість хворих			
	основна (n=43)		контрольна (n=43)	
	абс.	%	абс.	%
Середній строк припинення бактеріовиділення	57,8±1,2		67,5±3,5	
На 1-му місяці	25	58,1	22	51,2
На 2-му місяці	12	27,9	6	14,0
На 3-му місяці	3	7,0	4	9,3
На 4-му місяці	2	4,7	3	7,0
На 5-му місяці	0	0	2	4,6
На 6-му місяці	0	0	3	7,0
На 7-му місяці	0	0	1	2,3
На 8-му місяці	0	0	1	2,3
Продовження бактеріовиділення	1	2,3	1	2,3

Так, серед хворих на МРТБЛ, котрим застосовували 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ термін припинення бактеріовиділення порівняно з хворими, котрі отримували індивідуалізовані режими лікування, становив ($57,8 \pm 1,2$) доби проти ($67,5 \pm 3,5$) доби, відповідно ($p>0,05$). При цьому у хворих, що отримували удосконалений режим АМБТ, бактеріовиділення припинилось протягом перших 3-х місяців лікування у 93 % випадків проти 74,5 % спостережень в контрольній групі ($p<0,05$).

Отримані дані свідчить про більш виражений бактерицидний ефект удосконаленого режиму АМБТ, який доводить ефективність скороченої 5-ти місячної ІФ АМБТ, що дозволяє скоротити прийом ін'єкційних АМБП на 3 місяці.

Рентгенологічну динаміку вогнищево-інфільтративних змін у хворих, котрі отримували 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ, у порівнянні з пацієнтами, котрим призначали індивідуалізовані режими АМБТ стандартної тривалості, на кінець ІФ АМБТ тривалістю 5 міс. та 8 міс., відповідно, представлено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

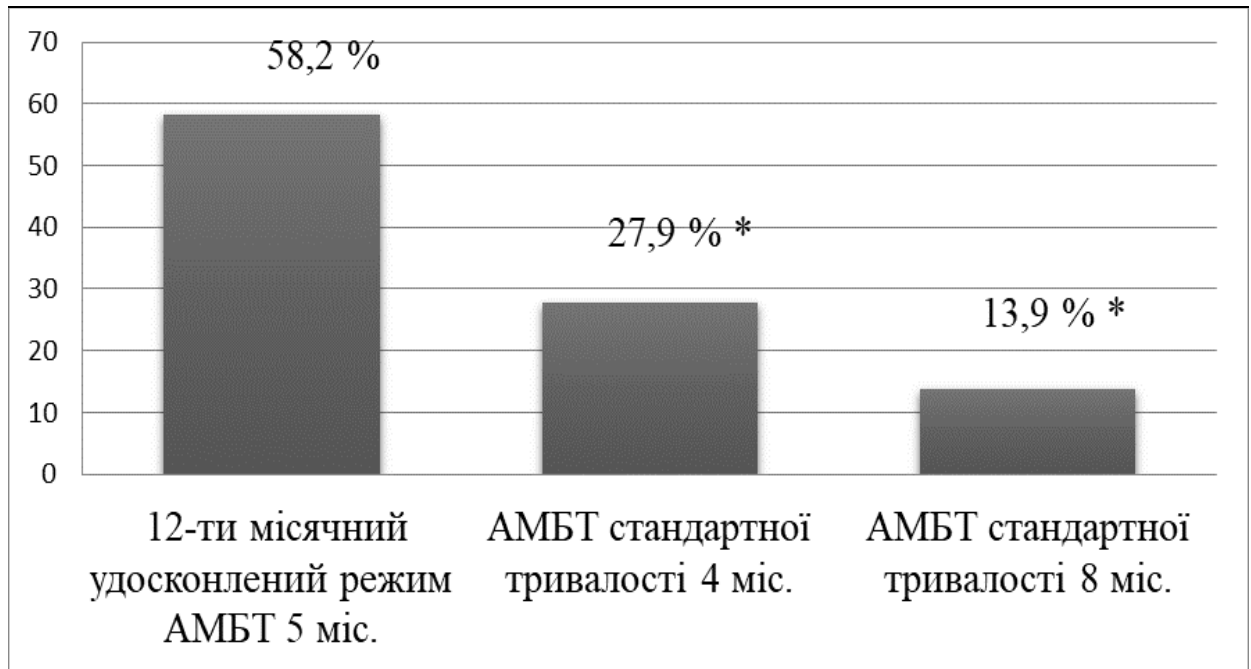
**Рентгенологічна динаміка вогнищево-інфільтративних змін у легенях
серед хворих на МРТБЛ на кінець ІФ АМБТ**

Динаміка рентгенологічних змін	Групи хворих			
	основна тривалість ІФ АМБТ 5 міс. (n=43)		контрольна тривалість ІФ АМБТ 8 міс. (n=43)	
	абс.	%	абс.	%
Розсмоктування	25	58,1	18	41,9
Зменшення	16	37,2	16	37,2
Без змін	2	4,7	9*	20,9
Прогресування	0	0	0	0

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

За даними таблиці 5.3, видно, що у більшості хворих в групах порівняння відмічається розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на кінець ІФ АМБТ (58,1 % випадків в основній та у 41,9 % випадків в контрольній групі). Рентгенологічні ознаки зменшення вогнищево-інфільтративних змін в обох групах на кінець ІФ АМБТ відбулось у однакової (37,2 %) кількості хворих ($p > 0,05$), але без зміни залишалась рентгенологічна картина у 4,7 % хворих основної групи та у 20,9 % хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Враховуючи різну тривалість ІФ АМБТ удосконаленого 12-ти місячного режиму АМБТ та індивідуалізованого режиму стандартної тривалості, доцільно оцінити рентгенологічну динаміку для останнього окремо через 4 місяці та в кінці ІФ АМБТ (на 8-му місяці лікування). Відповідні дані наведені на рис. 5.1.



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

Рис. 5.1 Динаміка розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на проміжному етапі рентгенологічної оцінки та в кінці ІФ АМБТ

Отже, рентгенологічні ознаки розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у пацієнтів з основної групи, котрим застосовувався 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ із загальною тривалістю ІФ АМБТ 5 міс., спостерігалися у 58,2 % хворих, а у хворих контрольної групи, котрим призначався індивідуалізований режим АМБТ на етапі проміжної оцінки (через 4 міс.) – у 27,9 % та в кінці ІФ АМБТ 8-ми міс. тривалості – у 13,9 % ($p < 0,05$).

Ці дані свідчать про майже вдвічі кращі результати рентгенологічної динаміки патологічного процесу саме серед хворих, котрим застосовувався 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ за короткий термін, тобто за 5 міс. ІФ АМБТ, ніж серед хворих контрольної групи через 4 міс. лікування за

індивідуалізованим режимом стандартної тривалості.

Оцінку частоти загоєння порожнин деструкції в кінці ІФ АМБТ проводили серед хворих, котрі від початку лікування МРТБЛ мали деструктивні зміни в легенях (табл. 5.4). Так, в основній групі деструкцію мали 27 (62,8 %) осіб, в контрольній – 34 (79,0 %).

Таблиця 5.4

Частота загоєння порожнин деструкцій серед хворих на МРТБЛ на кінець ІФ АМБТ

Рентгенологічна динаміка	Групи хворих			
	основна (n=27) тривалість ІФ АМБТ 5 міс.		контрольна(n=34) тривалість ІФ АМБТ 8 міс	
	абс.	%	абс.	%
Рубцювання	10	37,0	13	38,2
Регресія	17	39,5	17	50,0
Без змін	0	0	4*	11,8
Прогресування	0	0	0	0

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

За даними таблиці 5.4 видно, що у значної частини пацієнтів в групах порівняння відмічається рубцювання або регресія деструктивних змін на кінець ІФ АМБТ. Ці дані мали місце у 37 % та 39,5 % осіб в основній групі у порівнянні з контрольною – у 38,2 % та 50 % обстежених, відповідно ($p > 0,05$). Без змін залишились деструкції у 11,8 % хворих в контрольній групі ($p \leq 0,05$).

Враховуючи різну тривалість ІФ АМБТ між режимами лікування, доцільно оцінити динаміку рубцювання порожнин деструкції у хворих, котрим призначали 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ протягом 5-ти місяців, та серед хворих, котрим призначали індивідуалізований режим АМБТ окремо через 4 місяці та в кінці ІФ АМБТ на 8-му місяці лікування. Відповідні дані наведені на рис 5.2.

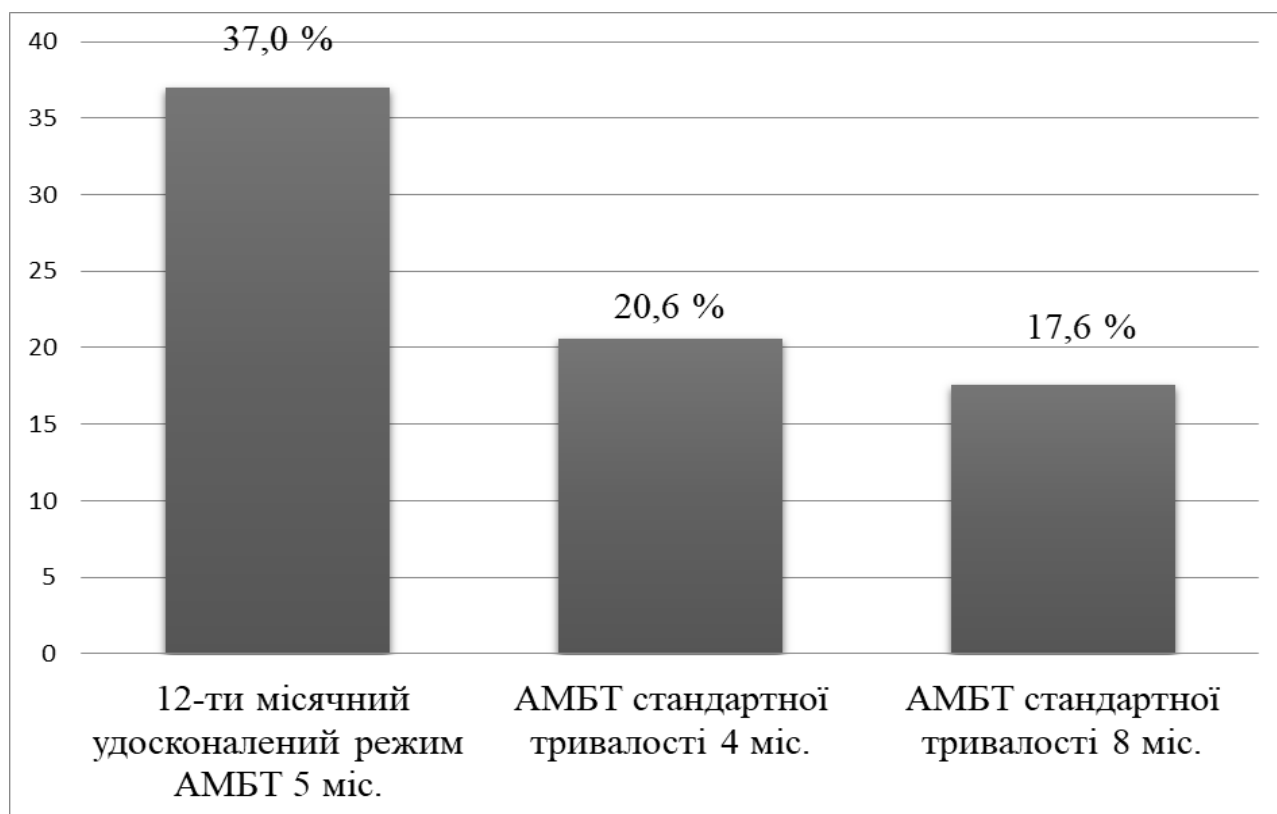


Рис. 5.2 Динаміка рубцювання порожнин деструкції на проміжному етапі рентгенологічної оцінки та в кінці ІФ АМБТ

Рентгенологічні ознаки рубцювання порожнин деструкції серед хворих основної групи на кінець ІФ АМБТ із загальною тривалістю 5 міс. спостерігалися у 37 % хворих у порівнянні з 20,6 % пацієнтів контрольної групи на етапі проміжної оцінки вказаних результатів через 4 міс., а також у 17,6 % обстежених в кінці ІФ АМБТ 8-ми місячної тривалості ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про швидші темпи рубцювання порожнин деструкції на тлі застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ протягом 5-ти місяців ІФ АМБТ у порівнянні з індивідуалізованим режимом стандартної тривалості в результаті застосування АМБТ протягом 8 місяців.

Таким чином, застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ порівняно з індивідуалізованим режимом стандартної тривалості на кінець ІФ АМБТ дозволяє отримати суттєво кращі результати лікування, оскільки припинення бактеріовиділення досягнуто на 11,7 % частіше (97,7 % проти 86,0 % відповідно, $p < 0,05$). При цьому загоєння каверн на кінець ІФ АМБТ на фоні

припинення бактеріовиділення мала місце майже у однаковій кількості хворих: у 37 % хворих основної групи на кінець ІФ АМБТ тривалістю 5 міс. та у 38,2% хворих контрольної групи на кінець ІФ АМБТ тривалістю 8 міс. ($p>0,05$). «Невдача лікування» в обох групах обстежених визначалась лише у 2,3 % випадків, в той час, як «перерване лікування» та «помер» визначалося у 6,9 % та 4,7 % випадків лише в контрольній групі.

5.2 Ефективність лікування хворих на МРТБЛ на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії

Оцінка ефективності лікування хворих на ТБ на кінець ОК АМБТ має важливе значення для фтизіатрії. Саме тому в даному розділі роботи ми приділили їй особливу увагу. Показники результатів лікування хворих на МРТБЛ на кінець ОК АМБТ наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

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 ($p<0,05$).

Так, при порівнянні ефективності лікування вищезазначених груп пацієнтів на кінець ОК АМБТ виявилось, що вона була значимо вищою серед хворих, котрі отримували 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ із включенням

лінезоліду, порівняно з індивідуалізованим 20-ти місячним режимом, оскільки результат «успішне лікування» було досягнуто на 25,6 % частіше (95,4 % проти 69,8 %; $p < 0,05$), частота «невдач лікування» була знижена на 11,6 % (2,3 % проти 13,9 %; $p < 0,05$), а частота результату «лікування перерване» була знижена на 9,3 % (2,3 % проти 11,6 %; $p > 0,05$).

Оцінку частоти загоєння порожнин деструкції в кінці ОК АМБТ проводили серед хворих, котрі від початку лікування МРТБЛ мали деструктивні зміни в легенях (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Частота загоєння порожнин деструкцій у хворих на МРТБЛ на кінець
ОК АМБТ**

Рентгенологічна динаміка	Групи хворих			
	основна (n=27)		контрольна (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
Рубцювання	25	92,6	27	79,4
Регресія	2	7,4	3	8,8
Без змін	0	0	4	11,8*
Прогресування	0	0	0	0

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

Аналіз наведених в таблиці 5.6 даних показав, що застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ порівняно з індивідуалізованим режимом стандартної тривалості сприяє частішому на 13,2 % рубцюванню деструкції (92,6 % проти 79,4 %), регресія порожнин розпаду відбулась майже в однакової кількості випадків (7,4 % та 8,8 %). Без змін залишились порожнини деструкції у 11,8 % хворих контрольної групи ($p \leq 0,05$).

Таким чином, за результатами даного розділу отримані наступні висновки. Застосування 12-ти місячного режиму АМБТ із включенням лінезоліду дозволяє

підвищити ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБЛ як на момент закінчення ІФ АМБТ (на 11,7 %, $p < 0,05$), так і на кінець ОК АМБТ (на 25,6 %, $p < 0,05$). Припинення бактеріовиділення на кінець ІФ АМБТ досягнуто у 97,7 % проти 86,0 хворих % обстежених ($p < 0,05$), а загалом на кінець ОК АМБТ ефективність лікування хворих підвищилась з 69,8 % до 95,4 % випадків.

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. після закінчення лікування. У цих пацієнтів при рентгенологічному дослідженні відмічалася стабільна динаміка залишкових змін у легенях. Це свідчить про те, що у 62,8 % обстежених після закінчення лікування не було ознак рецидиву захворювання.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Эффективность сокращенного 12-месячного режима химиотерапии на конец интенсивной фазы лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких / Н. А. Литвиненко, А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, Ю. А. Сенько, М. В. Погребна. The scientific heritage. 2016. № 5 (5). P. 11-16.

2. Ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. В. Погребна, О. С. Дюжева. Український пульмонологічний журнал. 2017. № 3. С. 5-8.

3. Досвід застосування скороченого 12-ти місячного режиму хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні / Г. О. Варицька, Н. А. Литвиненко, О. Р. Пененко, Т. М. Марцинюк. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 30 березня 2017 р.). Український пульмонологічний журнал. 2017. №2. С. 45-46.

РОЗДІЛ 6

ВАРТІСТЬ-ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ 12-ТИ МІСЯЧНОГО УДОСКОНАЛЕНОГО РЕЖИМУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МРТБЛ

Згідно нового керівництва ВООЗ, безпечність лікування має таку ж значимість, як і безпосередньо ефективність лікування, а при оцінці його результатів рекомендується оцінювати такий показник, як «кількість пролікованих ПР» [228]. При цьому розуміння природи, характеру, патогенезу і тяжкості ПР дозволяє адекватно реагувати при їх виникненні з максимальним збереженням АМБП і при необхідності інтенсифікувати лікування пацієнта шляхом збільшення їх кількості в режимі АМБТ.

Отже, вибір ефективного, дієвого режиму лікування в умовах обмеженого фінансування в нашій країні є складним актуальним завданням. Саме тому метою даного розділу є визначення показника «вартість-ефективність» та вивчення частоти та характеру ПР у хворих на МРТБЛ на тлі застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ на основі лінезоліду.

6.1. «Вартість – ефективність» 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ

За нашими розрахунками, загальна вартість АМБТ одного ефективно лікованого хворого 12-ти місячним удосконаленим режимом становила 69208,8 грн. порівняно з 76954,8 грн. в результаті застосування індивідуалізованого 20-ти місячного режиму. «Вартість-ефективність» удосконаленого 12-ти місячного режиму для лікування хворих на МРТБЛ у 1,5 рази краща і становила 725,459 грн. проти 1102,504 грн. Відповідні розрахунки даного показника наведені нами в табл. 6.1. Для розрахунку вартості-ефективності були закладені ціни на АМБП, що були закуплені за кошти Державного бюджету України на 2016 рік (Наказ МОЗ України від 12.06.2017 № 647 «Про розподіл протитуберкульозних препаратів, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2016 рік»).

Таблиця 6.1

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

Кіль- кість діб	Препарат	Ціна, грн.	Кількість одиниць на добу	Вартість режиму, грн.	Ефектив- ність	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			

Не дивлячись на включення до складу режиму достатньо вартісного препарату лінезоліду, показник «вартість-ефективність» виявився у 1,5 рази кращим у разі застосування коротшого та більш ефективного режиму АМБТ, ніж 20-ти місячного (без цього вартісного АМБП) режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ. Це додатково підкреслює доцільність використання лінезоліду в скороченій схемі лікування пацієнтів з МРТБЛ.

6.2 Переносимість 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ

Оскільки до режиму АМБТ на тривалий час додається ще один препарат із вираженою бактерицидною дією на МБТ, то доцільно вивчити переносимість та оцінити «користь - ризик» застосування 12-місячного удосконаленого режиму АМБТ. Так, на рис 6.1 наведено частоту виникнення ПР між групами порівняння.

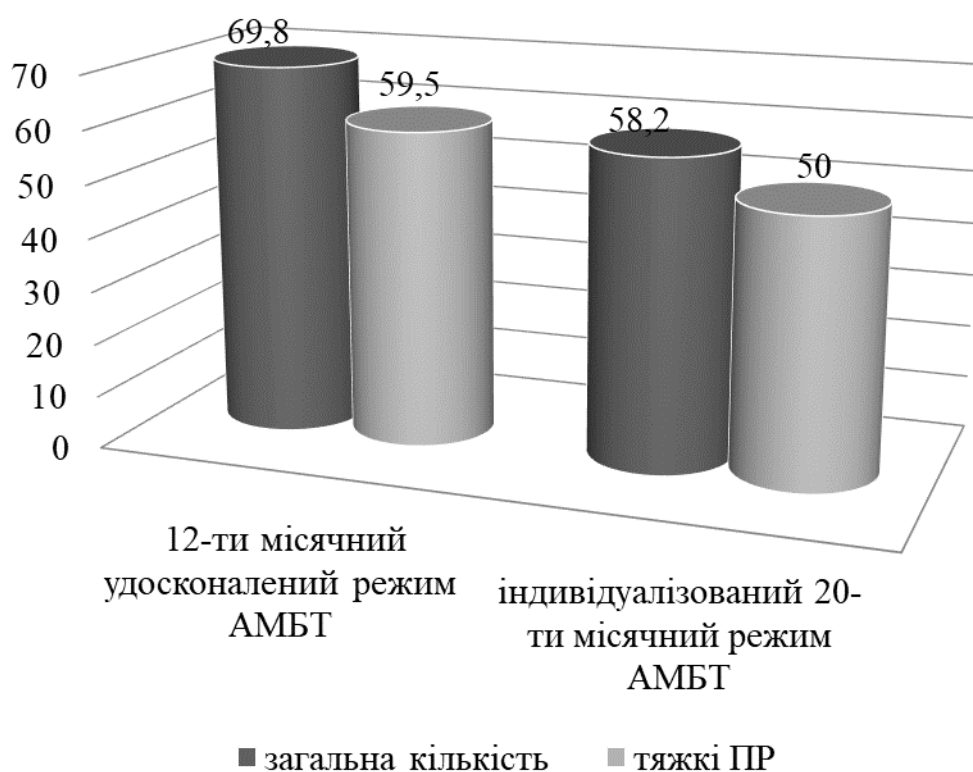


Рис. 6.1 Частота і структура побічних реакцій

Загалом, в результаті застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ у порівнянні з індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості виявилося, що частота ПР була вище в основній групі обстежених і визначалася у 30 (69,8 %) проти 25 (58,2 %) хворих, $p > 0,05$. У той же час, серед усієї кількості ПР тяжкі їх прояви визначались практично у однакової кількості хворих груп порівняння: у 28 (59,5 %) і у 19 (50,0 %), при $p > 0,05$. Частота і характер ПР, які виникали в процесі лікування у обстежених, наведені на рис. 6.2

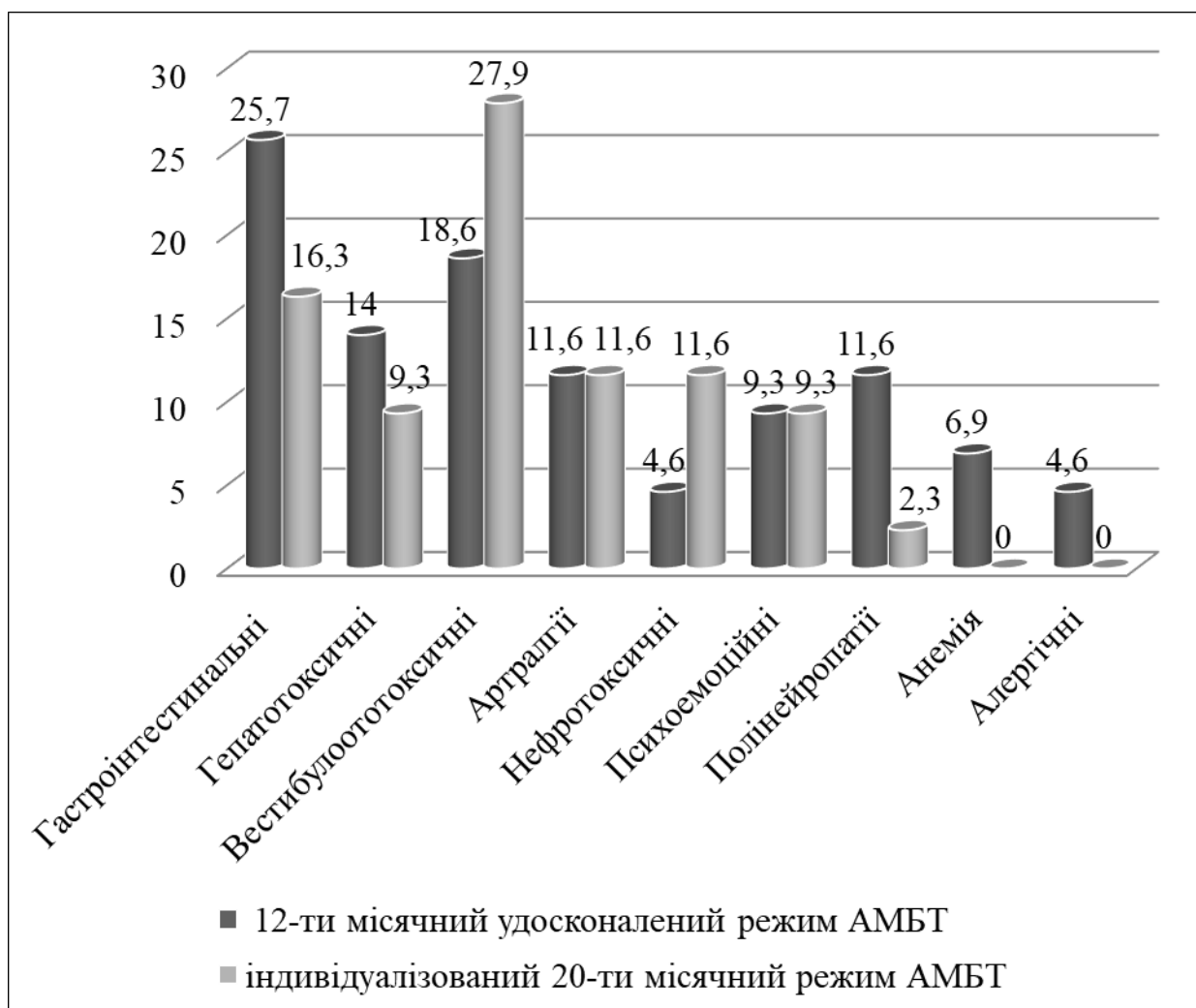


Рис. 6.2. Частота і характер ПР у обстежених хворих

Дані, які представлені на рис. 6.2, свідчать про те, що в основній групі обстежених частота розвитку ПР була вищою ($p > 0,05$), в основному за рахунок полінейропатії (у 5 (11,6 %) проти 1 (2,3 %) хворих) та анемії (у 3 (6,9 %) хворих основної групи), які характерні для лінезоліду. У той же час частота вестибулоототоксичних та нефротоксичних побічних реакцій в основній групі була нижчою і відмічалася у 8 (18,6 %) і 2 (4,6 %) осіб в порівнянні з 12 (27,9 %) та 5 (11,6 %) пацієнтами з контрольної групи відповідно ($p > 0,05$).

Частота, характер та строки виникнення ПР в результаті застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ в порівнянні зі стандартним режимом наведені в табл. 6.2. Так, в середньому термін виникнення ПР в основній і контрольній групах складав $(107,1 \pm 10,5)$ та $(110,3 \pm 16,2)$ днів відповідно ($p > 0,05$). Крім того, терміни виникнення вестибулоототоксичних ПР в основній і

контрольній групі не відрізнялись і складали ($122 \pm 17,1$) та ($117 \pm 10,5$) днів ($p > 0,05$) відповідно, що свідчило на користь скорочення терміну застосування аміноглікозидів/поліпептидів.

Таблиця 6.2

Частота, характер та терміни виникнення ПР при застосуванні 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ у порівнянні зі стандартним режимом

Вид ПР та термін її виникнення	Групи порівняння					
	основна (n=43)			контрольна (n=43)		
	абс.	%	дні	абс.	%	дні
Гастроінтестинальні	11	25,7	$120 \pm 27,2$	7	16,3	$72,8 \pm 30,7$
Гепатотоксичні	6	14,0	$125 \pm 41,1$	4	9,3	$180 \pm 58,3$
Вестибулоототоксичні	8	18,6	$122 \pm 17,1$	12	27,9	$117 \pm 10,5$
Артралгії	5	11,6	$108 \pm 31,1$	5	11,6	$126 \pm 46,7$
Нефротоксичні	2	4,6	$105 \pm 63,6$	5	11,6	$96 \pm 19,5$
Психоемоційні	4	9,3	$120 \pm 54,7$	4	9,3	$120 \pm 44,7$
Полінейропатії	5	11,6	$114 \pm 28,8$	1	2,3	60
Анемія	3	6,9	$120 \pm 32,4$	0	0	0
Алергічні	2	4,6	30	0	0	0
Термін виникнення ПР в середньому	$107,1 \pm 10,5$			$110,3 \pm 16,2$		

Інші ПР виникали майже в однакові терміни: гастроінтестинальні через ($120 \pm 27,2$) та ($72,8 \pm 30,7$) днів ($p > 0,05$), гепатотоксичні через ($125 \pm 41,1$) та ($180 \pm 58,3$) днів ($p > 0,05$), артралгії – ($108 \pm 31,1$) та ($126 \pm 46,7$) днів ($p > 0,05$). Полінейропатії виникали через ($114 \pm 28,8$) днів, але при цьому виникнення цієї загрозливої ПР, характерної для лінезоліду, не призвело в кінцевому підсумку до відміни цього препарату у жодного пацієнта. Вчасні профілактичні заходи, а саме дезінтоксикаційна терапія та застосування високих доз піридоксину (200 мг) направлені на попередження цієї ПР, та лікування пацієнтів симптоматичними

препаратами (препаратами ліпоєвої кислоти, антихолінестеразні препарати, прегабалін) дозволили застосовувати лінезолід протягом всього терміну застосування удосконаленого режиму АМБТ. Характерна для лінезоліду сидеробластна анемія, яка є складовою мієлодиспластичного синдрому, виникала у хворих в середньому через $(120 \pm 32,4)$ днів, але вчасно проведені лікувальні та подальші профілактичні заходи із застосуванням дезінтоксикаційних засобів та піридоксину до 400 мг/добу також дозволили зберегти лінезолід в режимі АМБТ.

Тимчасово відміняли АМБТ у разі виникнення тяжких гепатотоксичних ПР, що супроводжувались відповідними клінічними симптомами та значним підвищенням рівня АлАТ/АсАТ і білірубіну крові. Після нормалізації функціональних показників печінки АМБТ відновили у всіх хворих у повному обсязі. У разі виникненні ототоксичних ПР проводили заміну канаміцину на капреоміцин. У разі виникнення тяжких диспепсичних реакцій на тлі застосування протіонаміду, що супроводжувались нудотою та блюванням, які не усувались під дією симптоматичних засобів, цей АМБП заміняли на ПАСК. Якщо диспепсичні симптоми відновлювались, то ПАСК відміняли.

Таким чином отримані нами дані можуть стати основою для розробки рекомендацій призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ хворим на нові випадки МРТБЛ, які можуть допомогти практикуючим лікарям-фтизіатрам використовувати даний підхід для лікування відповідного контингенту хворих.

6.3 Алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворих на МРТБЛ

Алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ (рис 6.3) полягає у ранньому визначенні резистентності до рифампіцину методом GeneXpert MTB/RIF, оцінці відповідності пацієнтів чітким критеріям при виборі для них 12-ти місячного удосконаленого режиму лікування. Після проведення оцінки попередніх кроків, хворим призначається мінімум 6 ефективних АМБП: піразинамід, канаміцин (до отримання ТМЧ МБТ капреоміцин), левофлоксацин

(15 мг / кг), циклосерин, протіонамідом і $\pm$ ПАСК (150 мг / кг) щоденно в середньотерапевтичних дозах та лінезолід (1,2 г. до знебацилення за мазком з наступним переходом на 0,6 г.). Усім хворим з позитивним результатом GeneXpert MBT+/RIF+ до отримання результатів ТМЧ МБТ застосовується капреоміцин з наступною його заміною на канаміцин у разі збереження чутливості за даними ТМЧ до фторхінолонів та аміноглікозидів / поліпептидів. У разі визначення резистентності до фторхінолонів та/або аміноглікозидів/поліпептидів, хворим призначається індивідуалізований режим АМБТ стандартної тривалості. Тривалість ІФ АМБТ для пацієнтів, яким призначався удосконалений 12-ти місячний режим АМБТ, складає 5 місяців (150 доз) у разі конверсії мокротиння до 5-го місяця лікування. Після завершення ІФ АМБТ (в разі припинення бактеріовиділення) розпочинається ПФ АМБТ (210 доз) без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 12 місяців. У разі продовження/появи бактеріовиділення після 5-го місяця хворим продовжується лікування за індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості.

У разі, якщо визначаються ПР 3-4 ступеня вираженості, характерні для лінезоліду (периферична нейропатія, ретробульбарний неврит, анемія), які не вдається компенсувати симптоматичними і дезінтоксикаційним засобами, препарат відміняється, а пацієнти продовжують лікування за індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості.

Після закінчення ОК АМБТ за 12-ти місячним удосконаленим режимом АМБТ та отримання МБТ «—», встановити результат «вилікування».



Рис. 6.3 Алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ хворим на МРТБЛ

Вищенаведені дані та клінічне застосування наведеного алгоритму призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ можна додатково проілюструвати наступними клінічними прикладами.

Приклад 1. Пацієнтка О., 28 р., маса тіла 62 кг, поступила на лікування в клініку НІФП НАМНУ з діагнозом: МРТБЛ (13.12.2015) лівої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, МГ+/Риф+, К+, Резист I (HRSE) Резист II (Pas), гіст 0, кат 4 (ВДТБ), ког 4 (2015).

Анамнез захворювання: виявлена при зверненні до лікаря, встановлений ВДТБЛ, при дообстеженні в мокротинні методом GeneXpert виявлено МГ+/Риф+. Випадок зареєстровано за 4-ю категорією.

Тактика ведення: оцінено критерії щодо застосування скороченого удосконаленого режиму АМБТ: новий випадок МРТБЛ, відсутній анамнез застосування АМБП II ряду у минулому, антитіла до ВІЛ не виявлені. Прихильність до лікування: висока.

Призначено лікування в ІФ АМБТ до отримання ТМЧ МБТ: піразинамід 2,0 + капреоміцин 1,0 + левофлоксацин 1,0 + протіонамід 0,75 + циклосерин 0,75 + лінезолід 1,2 (з наступним зменшенням дози лінезоліду до 0,6 г. після конверсії мокротиння за мазком) – щоденно.

Після отримання ТМЧ МБТ, визначено резистентність до АМБП I (HRSE) та II (Pas) ряду, проведено корекцію режиму АМБТ: заміна капреоміцину на канаміцин 1,0. Заплановано ІФ АМБТ тривалістю до 5 місяців.

Результати лікування, що були оцінені через 5 міс.: припинення бактеріовиділення за мазком та посівом – через 1 міс. лікування, зникнення клінічних проявів ТБ через 1 міс. та рубцювання каверни. Динаміка рентгенологічного обстеження представлена на рис 6.4а та 6.4б.

Переносимість АМБТ. За період лікування у хворої виникали диспепсичні ПР 2-го ступеня вираженості, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь-якого препарату. Також на 4-му місяці лікування виникла артралгія, прояви якої також було усунено за допомогою

дезінтоксикаційної та симптоматичної терапії. Пацієнтка продовжила повноцінну АМБТ у повному обсязі.

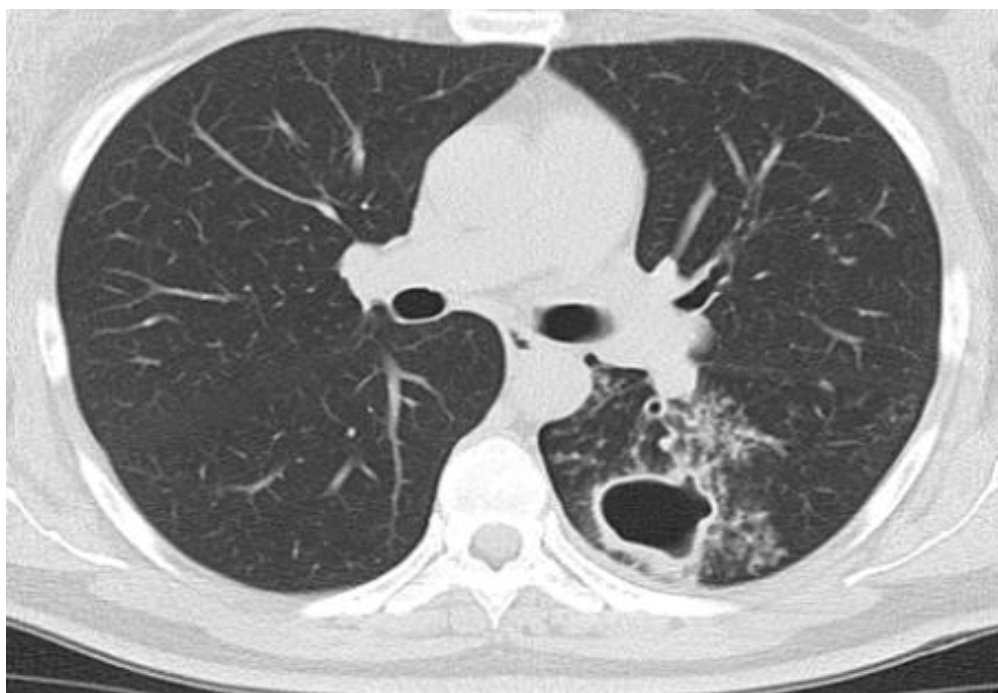


Рис. 6.4а МСКТ ОГК на момент початку ІФ АМБТ: каверна середніх розмірів зліва з інфільтрованими стінками та вогнищами відсіву навколо

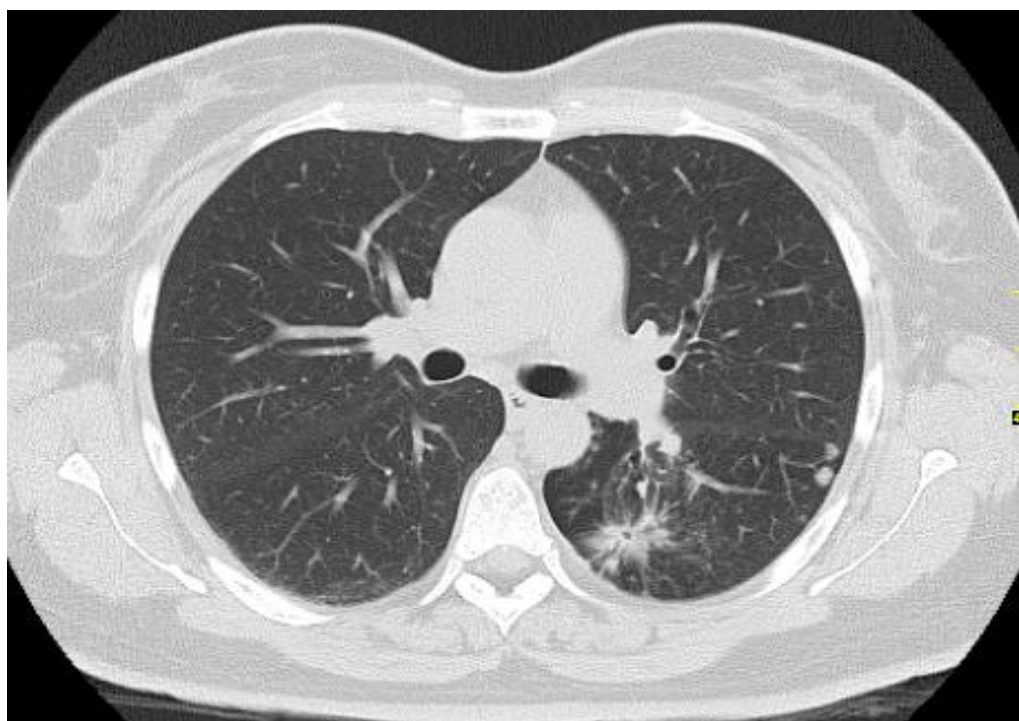


Рис. 6.4б МСКТ ОГК через 5 міс. лікування скороченим 12-ти місячним режимом АМБТ: повне розсмоктування свіжих інфільтративно-вогнищевих змін, загоєння каверни

Подальша тактика лікування: розпочато ПФ АМБТ тривалістю до 7 місяців амбулаторно в ПТД за місцем проживання у наступному режимі: піразинамід 2,0 + левофлоксацин 1,0 + протіонамід 0,75 + циклосерин 0,75 + лінезолід 0,6 щоденно.

Через 12 місяців хвора закінчила ОК АМБТ за скороченою 12-ти місячною схемою АМБТ. До серпня 2017 р. знаходилась під наглядом в ПТД за місцем проживання. За весь час спостереження бактеріовиділення не було, конверсія мокротиння відбулась на 1-му місяці лікування. Пацієнтці встановлено результат «вилікування».

Приклад 2. Пацієнтка К., 32 р., маса тіла 55 кг., поступила на лікування в клініку НІФП НАМНУ з діагнозом: МРТБЛ (23.11.15) правої легені (інфільтративний) Дестр-, МБТ+, М-, МГ+/Риф+, К+, резист I (HRSE) Резист II (-), гіст 0, кат 4 (РТБ), ког 4 (2015).

Анамнез захворювання: на обліку в ПТД з січня 2012 р., коли вперше виявили зміни в легенях, лікувалась на денному стаціонарі з приводу вогнищевого ТБ верхньої частки правої легені. По завершенню лікування було досягнуто позитивної клініко-рентгенологічної динаміки. В подальшому рентгенологічно обстежувалась щорічно. Під час контрольного обстеження виявлено новий інфільтрат невеликих розмірів, вогнища відсіву навколо. При дообстеженні в мокротинні в методом GeneXpert виявлено МГ+/Риф+. Випадок зареєстровано за 4-ю категорією.

Тактика ведення: оцінено критерії щодо застосування скороченого удосконаленого режиму АМБТ: новий випадок МРТБЛ, відсутній анамнез застосування АМБП II ряду у минулому, антитіла до ВІЛ не виявлені. Прихильність до лікування: висока.

Призначено лікування в ІФ АМБТ до отримання ТМЧ МБТ: піразинамід 2,0 + капреоміцин 1,0 + левофлоксацин 1.0 + протіонамід 0,75 + циклосерин 0,75 + лінезолід 0,6 щоденно.

Після отримання ТМЧ МБТ визначено резистентність до АМБП I (HRSE) та збережена чутливість до всіх АМБП II ряду. Проведено корекцію режиму АМБТ: заміна капреоміцину на канаміцин 1,0. Заплановано ІФ АМБТ до 5 місяців.

Результати лікування пацієнтки були оцінені через 5 міс.: припинення бактеріовиділення за результатами культурального дослідження через 1 міс. лікування, зникнення клінічних проявів ТБ через 2 міс., зникнення інфільтративних змін. Динаміка рентгенологічного обстеження пацієнтки представлена на Рис 6.5а та 6.5б.

Переносимість АМБТ. За період лікування у пацієнтки виникли диспепсичні ПР 1-2 ступеня вираженості, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь-якого препарату або режиму АМБТ в цілому. Також у пацієнтки виникла периферична полінейропатія 2-го ступеня вираженості, яка була купована симптоматичними засобами та не призвела до відміни лінезоліду; артралгії з клінічними проявами 2-го ступеня вираженості, які були куповані за допомогою дезінтоксикаційної та симптоматичної терапії.

Подальша тактика лікування: розпочато ПФ АМБТ АМБТ амбулаторно в ПТД за місцем проживання у режимі: піразинамід 2,0 + левофлоксацин 1,0 + протіонамід 0,75 + циклосерин 0,75+ лінезолід 0,6 щоденно протягом 7-ми місяців.

Через 12 місяців хвора закінчила ОК АМБТ за скороченою схемою АМБТ. До липня 2017 р. знаходилась під наглядом в ПТД за місцем проживання. За весь час спостереження бактеріовиділення не було, конверсія мокротиння відбулась на 1-му місяці лікування. Пацієнтці встановлено результат «вилікування».

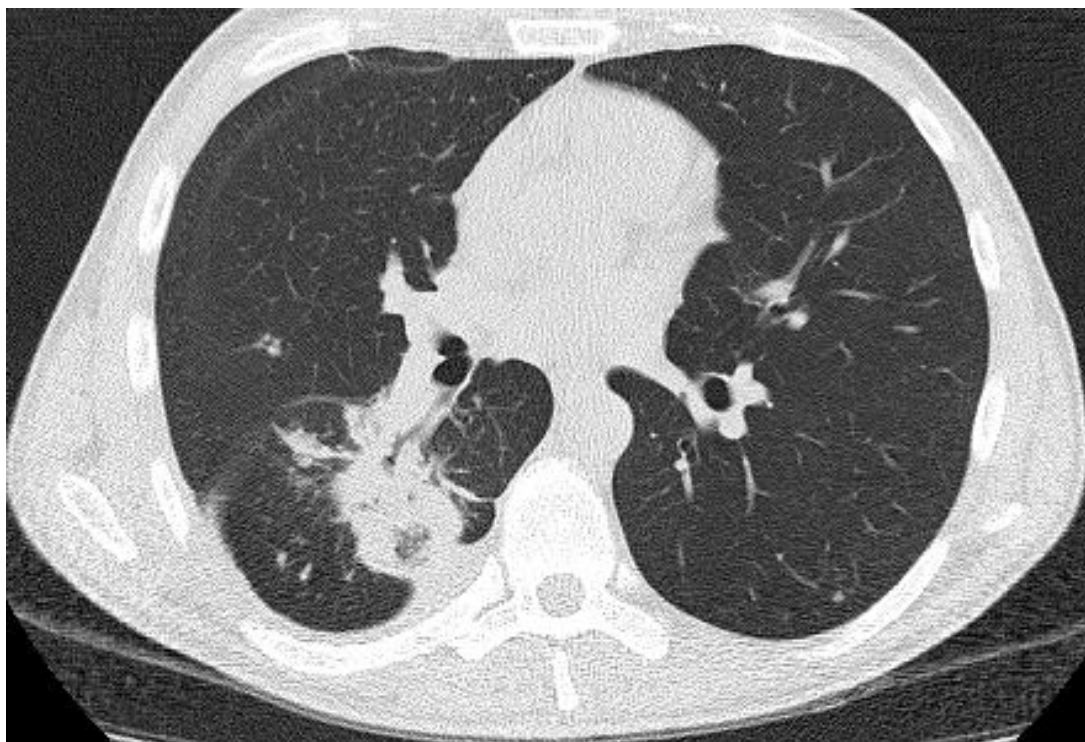


Рис. 6.5а МСКТ ОГК на момент початку ІФ АМБТ: справа інфільтрат невеликих розмірів та вогнища відсіву навколо

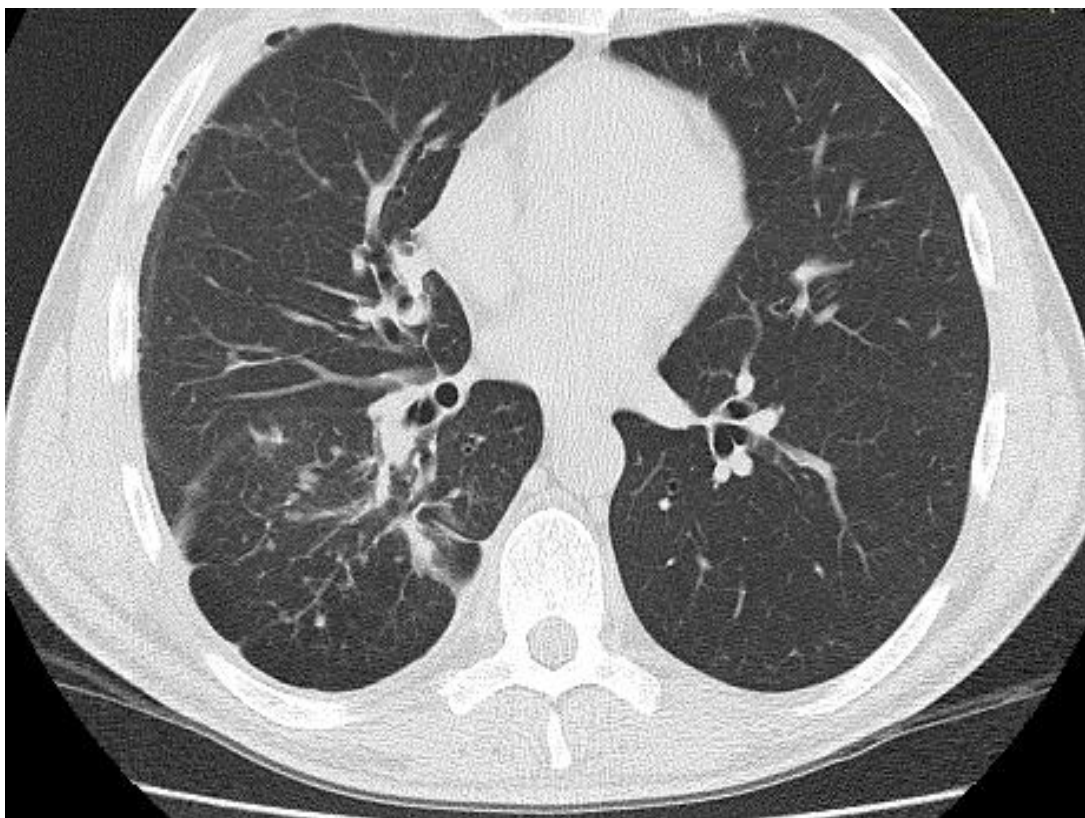


Рис 6.5б МСКТ ОГК через 5 міс. лікування: повне розсмоктування свіжих інфільтративно-вогнищевих змін

Приклад 3. Пацієнтка Н., 30 р., маса тіла 63 кг, поступила на лікування в клініку НІФП НАМНУ з діагнозом: МРТБЛ (04.01.2016) правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, МГ+/R+, К+, резист I (HRS) Резист II (Et), гіст 0, кат 4 (ВДТБ), ког 4 (2016).

Анамнез захворювання: виявлена при зверненні до лікаря, встановлений ВДТБ легень, при дообстеженні в мокротинні методом GeneXpert виявлено МГ+/Риф+. Випадок зареєстровано за 4-ю категорією.

Тактика ведення: оцінено критерії щодо застосування скороченого удосконаленого режиму АМБТ: новий випадок МРТБЛ, відсутній анамнез застосування АМБП II ряду у минулому, антитіла до ВІЛ не виявлені. Прихильність до лікування: висока.

Призначено лікування в ІФ АМБТ до отримання даних ТМЧ МБТ: піразинамід 2,0 + капреоміцин 1,0 + левофлоксацин 1,0 + протіонамід 0,75 + циклосерин 0,75+ лінезолід 1,2 (з наступним зменшенням дози лінезоліду до 0,6 г після конверсії мокротиння за мазком) щоденно. Через алергічну реакцію, яка виникла на левофлоксацин, цей АМБП було замінено на моксифлоксацин і продовжено удосконалений 12-ти місячний режим.

Після отримання результатів ТМЧ МБТ визначено резистентність до АМБП I (HRS) та II (Et) ряду, проведено корекцію режиму АМБТ: піразинамід 2,0 + канаміцин 1,0 + етамбутол 1,6 + моксифлоксацин 0,4+ циклосерин 0,75 + лінезолід 0,6 щоденно. Заплановано ІФ АМБТ тривалістю до 5 місяців.

Результати лікування були оцінені через 5 міс.: припинення бактеріовиділення за мазком, посівом – через 1 міс. лікування, зникнення клінічних проявів ТБ через 1 міс., рубцювання порожнини деструкції. Динаміка рентгенологічного обстеження представлена на Рис 6.6а та 6.6б.

Переносимість АМБТ: на початку лікування у хворої виникла алергічна реакція на левофлоксацин, тому цей АМБП було замінено на моксифлоксацин; спостерігалися також гепатотоксичні ПР 2-го ступеня вираженості, які були куповані симптоматичними засобами та не призвели до відміни будь-якого

препарату або режиму в цілому; розвинулася анемія легкого ступеня, яка була купована симптоматичними засобами та не призвела до відміни лінезоліду.



Рис. 6.6а МСКТ ОГК на момент початку ІФ АМБТ: інфільтрація легеневої паренхіми справа, невелика порожнина розпаду



Рис.6.6б МСКТ ОГК через 5 міс. лікування: повне розсмоктування вогнищ, рубцювання порожнини деструкції

Подальша тактика лікування: розпочата ПФ АМБТ АМБТ амбулаторно в ПТД за місцем проживання у наступному режимі: піразинамід 2,0 + етамбутол 1,6 + моксифлоксацин 0,4 + циклосерин 0,75 + лінезолід 0,6 щоденно протягом 7-ми місяців

Через 12 місяців хвора закінчила ОК АМБТ за скороченою схемою АМБТ. До вересня 2017 р. знаходилась під наглядом в ПТД за місцем проживання. За весь час спостереження бактеріовиділення не було, конверсія мокротиння відбулась на 1-му місяці лікування. Пацієнтці встановлено результат «вилікування».

Таким чином, удосконалений 12-ти місячний режим АМБТ у порівнянні з 20-ти місячним індивідуалізованим режимом дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з новими випадками МРТБЛ з 69,8 % до 95,4 % та знизити загальну вартість лікування у 1,5 рази. Частота ПР при цьому в основній групі становить 69,8 % проти 58,2 % випадків в контрольній групі. Однак частота тяжких ПР серед загальної кількості у пацієнтів обох груп істотно не відрізнялася (59,5 % і 50,0 % випадків відповідно), а побічні ефекти лінезоліду вдалося ліквідувати за допомогою симптоматичних засобів з подальшим відновленням АМБТ у повному обсязі.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Вартість-ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Ю.І. Фещенко та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. №2 (29). С. 11-17.

2. Варицкая А. А. Частота и характер побочных реакций у пациентов с мультирезистентным туберкулезом при проведении сокращенного 12-ти месячного режима антимикобактериальной терапии // The scientific heritage. 2017. № 5 (21). Р. 14-18.

3. Литвиненко Н. А., Варицька Г. О. Клінічна демонстрація випадків скороченого курсу лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, діагностований молекулярно-генетичним методом // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах». (м. Київ 31 березня 2016). Укр. пульм. журнал. №2(92):2016. С 35–36.

4. 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 / N Lytvynenko et al. // Abstracts of 27th ERS Annual Congress 9–13 september, 2017. – P. 4522

5. Н. Varytska Efficacy safety and tolerability of short 12-month chemotherapy regimen for new multidrug-resistant tuberculosis cases // Матеріали міжнародного конгресу з медичної і психологічної реабілітації, м Київ, 30-31 жовтня 2017 р. С 27-29.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Загальновідомо, що ефективність лікування хворих на МРТБЛ майже в 2 рази нижча ніж пацієнтів з чутливими формами захворювання, а застосування дієвих режимів лікування є складною проблемою через обмежений спектр антимікобактеріальних препаратів, високу вартість АМБП II ряду та їх незадовільну переносимість [108, 112].

Згідно рекомендацій ВООЗ, хворих на МРТБЛ лікують стандартизованими режимами АМБТ загальною тривалістю 20 місяців із застосуванням 5 антимікобактеріальних препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу із подальшим переходом на 4 препарати у підтримуючу фазу лікування. Склад режиму АМБТ в інтенсивну фазу відрізняється від підтримуючої застосуванням ін'єкційних АМБП, до яких відносяться аміноглікозиди та поліпептиди, і триває протягом 8 місяців [221]. При цьому, не зважаючи на значну тривалість застосування багатокomпонентних режимів, ефективність лікування хворих на МРТБЛ залишається низькою (загалом у світі 52 % випадків в когорті 2013 р.), а вартість лікування високою [140].

Однак, через відсутність достатньої доказової бази, на даний час лікування хворих на МРТБЛ базується лише на експертній думці. На сьогодні залишається невирішеним питання стосовно оптимальної тривалості застосування діючих режимів АМБТ та у якій комбінації за переліком та кількістю антимікобактеріальних препаратів II ряду повинні використовуватись.

Негативним аспектом лікування МРТБЛ є виникнення побічних реакцій внаслідок прийому антимікобактеріальних препаратів, що може призвести до функціональних і органічних порушень і, як наслідок, може бути причиною перерв у лікуванні [14]. Так, серед усіх побічних реакцій від антимікобактеріальних препаратів найбільш тяжкі наслідки мають ототоксичні реакції від застосування аміноглікозидів. В багатьох випадках ці реакції не усуваються і можуть призвести до повної втрати слуху [16, 17, 47, 48, 92]. Також всім антимікобактеріальним препаратам властива гепатотоксичність, яка є частою

причиною неповноцінного і неефективного лікування. В багатьох випадках через побоювання виникнення побічних реакцій від антимікобактеріальних препаратів II ряду лікарі призначають неповноцінні за інтенсивністю схеми АМБТ, що сприяє зниженню ефективності лікування хворих на МРТБЛ, формуванню туберкульозу із розширеною резистентністю та збільшенню резервуару небезпечної інфекції [41, 49, 50, 77, 79, 80].

Значне погіршення епідемічних показників щодо мультирезистентного туберкульозу за останні 10 років зумовлює необхідність розробки і впровадження у фтизіатричну практику оптимальних методів діагностики та лікування хворих, зважаючи на обмежений перелік антимікобактеріальних препаратів II ряду та тривалий час до отримання результатів дослідження мокротиння та даних щодо хіміорезистентності [15, 19, 87, 127, 135, 166, 183, 191, 212]. На думку вчених-фтизіатрів, в умовах сьогодення саме ці напрямки у комплексі протитуберкульозних заходів вважаються одними із пріоритетних [88, 90, 126, 159, 160].

Численні дослідження показали, що одночасне використання фенотипових і генотипових методів сприяє швидкій діагностиці МРТБЛ, що дає можливість більш раннього призначення лікування та підвищення його ефективності [9, 55, 57, 111, 130, 149].

Величезні витрати на лікування пацієнтів з МРТБЛ, в першу чергу як соціально значущої хвороби, обумовлюють необхідність пошуку можливостей зниження витрат та підвищення ефективності терапії хворих на цю форму туберкульозу [112, 177, 192]. Тому на сьогодні в рамках операційних досліджень 23 країни Африки і Азії ввели короткі 9-ти місячні режими лікування пацієнтів з МРТБЛ або з ТБ зі стійкістю до рифампіцину за Бангладешською схемою, в результаті застосування яких показник «ефективне лікування» досяг 87,0-90,0 % випадків [119, 207, 228].

В Україні застосування даного стандартного скороченого режиму для хворих на МРТБЛ неприйнятне у зв'язку із невідповідністю основним критеріям призначення цієї схеми лікування в основному внаслідок тривалого досвіду

хаотичного застосування АМБП I-II ряду у минулому в складі неефективних режимів АМБТ, що зумовлює високий рівень первинної резистентності до етамбутолу, піразинаміду та тіоамідів (складові скороченого режиму). Враховуючи цей факт, в Україні в останні роки були проведені перші дослідження щодо скорочення тривалості лікування [18, 85].

Дослідниками запропоновано скорочення ІФ АМБТ хворим на МРТБЛ на 2 місяці із загальною тривалістю основного курсу АМБТ до 18-ти місяців без зміни складу АМБТ, а підвищення ефективності відбувалося саме за рахунок зменшення кількості хворих, котрі перервали лікування, особливо у період між 6-8 місяцями терапії. Але таких заходів виявилось недостатньо, оскільки загальний термін лікування все одно залишається досить тривалим [18].

Отже, актуальним залишається підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ шляхом удосконалення режиму АМБТ. Для цього є необхідним вивчення ефективності та переносимості у першу чергу АМБП 5-ї групи, досвід застосування яких в світі невеликий [229]. Одним з препаратів цієї групи, ефективність якого вивчена дещо більше, є лінезолід, який має бактерицидну та стерилізуючу дію на МБТ, але враховуючи його високу вартість, токсичність, він раніше для лікування хворих на МРТБЛ майже не використовувався [39, 64]. На сьогодні існує думка, що цей препарат може бути застосований для лікування не тільки хворих на РРТБЛ, а й для пацієнтів з МРТБЛ [91, 124, 155]. Тому, за останніми рекомендаціями ВООЗ, у класифікації АМБП щодо формування режимів лікування хворих на МРТБЛ лінезолід вже перенесений з резервних до основних АМБП II ряду групи С поряд з протіонамідом, циклосерином та клофазиміном [173, 228, 229].

Таким чином, з огляду на вищезазначені літературні дані, які обґрунтовують планування нашого дослідження, метою якого стало підвищення ефективності лікування хворих на нові випадки мультирезистентного туберкульозу легень шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності та застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду.

Для досягнення поставленої мети, були визначені наступні задачі: вивчити профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, який діагностовано молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами; вивчити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, який діагностовано молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами; обґрунтувати доцільність скорочення тривалості лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень; вивчити ефективність скороченого удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень; визначити «вартість-ефективність» та переносимість 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень; розробити алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії хворим на мультирезистентний туберкульоз легень.

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».

Загальна кількість пацієнтів, які увійшли у дослідження, склала 847 осіб, з яких 761 мали нові випадки МРТБЛ, решта 86 хворих були виключені з дослідження: у 79 хворих визначались чутливі форми туберкульозу, у 7 хворих – полірезистентний туберкульоз. Усі хворі проходили лікування за період 2010-2016 рр. Режим лікування призначався у стаціонарних умовах до припинення бактеріовиділення за мазком мокротиння, після чого пацієнти продовжували лікування в ПТД за місцем проживання до завершення ОК АМБТ.

Дизайн дисертаційного дослідження складався з 4-х фрагментів. Кожний фрагмент дослідження залежно від поставлених задач відрізнявся за кількістю хворих, що були включені у дослідження та видом самого дослідження.

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 серед 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 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.

Групи порівняння 2-го та 4-го фрагменту дослідження формувались методом підбору пар залежно від поставлених задач та об'єму лікувальних заходів. Співставність хворих, що включені у основну та порівняльну групи, оцінювалась за наявністю наступних ознак на початок лікування: вік, стать, кількість (одна або множинні) та розміри каверн у легенях (до 4 см або 4 та більше см), поширеність інфільтративно-вогнищевих змін у легенях (обмежені – у одній частці, поширені однобічні – більш ніж у одній частці, двобічні), вираженість клінічних проявів хвороби (наявність тільки бронхо-легеневого, бронхо-легеневого та/або інтоксикаційного синдромів), масивність бактеріовиділення (визначення МБТ за мазком та посівом або тільки методом посіву), анамнез попереднього застосування АМБП хворими (не застосовувалися або застосовувалися АМБП I ряду).

В результаті проведеного ретроспективного когортного дослідження визначено, що в переважній більшості (у 83,3 %) резистентність до рифампіцину в тесті GeneXpert MTB/RIF була асоційована з мультирезистентністю: серед нових випадків у 31,4 %, а серед випадків повторного лікування більше ніж у половини пацієнтів (у 54,5 %). У хворих з негативним мазком чутливість методу нижча порівняно з позитивним мазком, але резистентність до рифампіцину виявлялася майже з однаковою частотою (у 55,2 % та 52,6 % хворих, $p > 0,05$), що свідчить про високий рівень резистентності до цього препарату і необхідність обстеження за

допомогою GeneXpert MTB/RIF всіх хворих на ТБ легень не залежно від результатів мікроскопії мазка мокротиння.

Отримані нами результати співпадають з даними першого національного епідеміологічного дослідження в Україні, згідно якого рівень МРТБЛ серед хворих, яким вперше в житті встановлено діагноз ТБ, складає 24,3 %, серед хворих з повторними випадками ТБ – більш ніж у двічі вище і досягає 58,2 % випадків [6]. У дослідженні, проведеному у республіці Карелія, автори показали, що частота первинної лікарської стійкості до всіх АМБП I ряду серед нових випадків МРТБЛ склала 48,5 %. Частота набутої лікарської стійкості до всіх АМБП I ряду склала 80,0 %, що показує важливість використання молекулярно-генетичних методів дослідження для лікування пацієнтів цих категорій [79]. За даними ВООЗ у Східній Європі та Центральній Азії кількість МРТБЛ перевищує 20% серед нових випадків та більше 50% - серед повторно лікованих [140].

У хворих з новими випадками МРТБЛ, який діагностований молекулярно-генетичним та культуральним або тільки культуральним методами частота та профіль медикаментозної резистентності до антимікобактеріальних препаратів I і II ряду не розрізняються: розширену резистентність визначили у 15,1 % випадках проти 13,4 % випадків відповідно ($p>0,05$). В обох групах найвищий рівень резистентності був до стрептоміцину – відповідно у 100,0 % і 90,7 % ($p>0,05$) хворих, на другому місці – до етамбутолу – у 65,1 % і 59,6 % хворих ($p>0,05$), далі – до етіонаміду – у 40,9 % і 30,3 % хворих ($p>0,05$), канаміцину – у 25,7 % і 21,0 % хворих ($p>0,05$), до офлоксацину – у 28,7 % і 21,8 % хворих ($p>0,05$). У всіх хворих на МРТБЛ, який діагностований за допомогою методу GeneXpert MTB/RIF, була підтверджена мультирезистентність в ТМЧ МБТ культуральним методом у середньому через $(35,1\pm2,5)$ днів. При цьому одночасно визначалась можлива резистентність МБТ до АМБП I і II ряду. Хворим на МРТБЛ, який діагностований тільки культуральним методом, індивідуалізоване лікування за результатами ТМЧ до АМБП I ряду призначалося у середньому через $(54,1\pm3,7)$ днів від моменту діагностування випадку ТБ, а наступна корекція проводилася після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду у середньому ще через

(29,8±5,09) днів. Отже, саме цей термін й становить затримку адекватного лікування у цих пацієнтів.

Такі результати отримані і в інших дослідженнях, які показали, що одночасне використання молекулярно – генетичних і культуральних методів, в порівнянні із використанням тільки культуральних методів діагностики, дозволяє скоротити строк встановлення діагнозу МРТБЛ в середньому на 63 дні, що дозволило провести ранню ізоляцію пацієнта і своєчасно розпочати лікування, що відповідно призвело до скорочення терміну припинення бактеріовиділення по культурі з 197 днів до 62.5 днів [131].

При цьому використання тесту GeneXpert MTB/RIF значно скорочує число випадків корекції АМБТ або переходу на інший режим після отримання результатів ТМЧ. Недовиявлення при використанні тесту GeneXpert MTB/RIF стійкості МБТ до рифампіцину, в порівнянні з методом Bactec MGIT 960, зафіксовано на рівні 1,5% [15].

Отже, одночасне використання фенотипових і генотипових методів сприяє швидкій діагностиці МРТБЛ, правильній інтерпретації результатів для визначення клінічного значення виявлених мутацій в генах, асоційованої зі стійкістю до відповідних АМБП, що дає можливість більш раннього призначення лікування та підвищення його ефективності [9].

За результатами проведеного проспективного когортного дослідження встановлено, що на кінець ІФ АМБТ бактеріовиділення припинилось у 66 (97,0 %) хворих на МРТБЛ, який діагностований GeneXpert MTB/RIF та культуральним методами і у 52 (76,5 %) хворих на МРТБЛ, який діагностований тільки культуральним методом. В обох групах бактеріовиділення припинилося переважно впродовж перших 2-х місяців, у 79,4 % хворих і 52,9 % ($p<0,05$), з достовірно максимальною кількістю пацієнтів в термін 1 міс. (55,9 %) та 2 міс. (23,5 %) випадків проти у 23,5 % і у 29,4% випадків відповідно. В терміни після 3 міс. бактеріовиділення у пацієнтів припинилося лише в поодиноких випадках. Така суттєва різниця за темпами припинення бактеріовиділення, на наш погляд, була обумовлена тим, що у 82,4 % хворих на МРТБЛ, що діагностований методом

GeneXpert MTB/RIF 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. Відповідно затримка адекватного лікування (згідно результатів ТМЧ до АМБП I ряду) була у 100 % хворих на МРТБЛ, який діагностований тільки культуральним методом. у середньому на $(54,1 \pm 3,7)$ днів від моменту діагностування випадку ТБ, а після отримання результатів ТМЧ до АМБП II ряду в середньому на $(83,9 \pm 8,7)$ днів. В переважній більшості хворих увесь цей період не було суттєвих клініко-рентгенологічних позитивних зрушень, а в деяких випадках продовжувалось прогресування туберкульозного процесу, що зумовило суттєво гірші результати лікування протягом ІФ АМБТ. Саме тому швидка позитивна динаміка за строками та темпами припинення бактеріовиділення може бути підставою для скорочення ІФ АМБТ та ОК АМБТ для хворих на нові випадки МРТБЛ.

Отримані нами результати співпали з результатами іншого дослідження, автори якого показали, що раннє призначення режиму АМБТ з 5 антимікобактеріальних препаратів II ряду хворим з вперше виявленим МРТБЛ дозволяє досягти ефективних результатів лікування протягом перших 6 міс.: припинення бактеріовиділення у 97,7 % і загоєння порожнин розпаду у 82,7 % хворих. У той же час запізнїла діагностика МРТБЛ і пізніше призначення адекватного режиму терапії через 2-3 міс. від початку лікування призводять до уповільнення темпів знебацилення (62,2 %) і процесів інволюції запально - деструктивних змін в легенях (57,8 %) в ці ж терміни ($p < 0,05$) [57, 81].

За результатами проведеного ретроспективного дослідження встановлено, що серед хворих на МРТБЛ на кінець основного курсу АМБТ показник «успішне лікування» (вилікування + лікування завершене) знижений за рахунок результату «перерване лікування» - у 14,3 % хворих з новими випадками та у 18,8 % - з випадками повторного лікування. Відповідно у 91,2 % та у 78,5 % випадках хворі переривали лікування саме після припинення бактеріовиділення в середньому через $263,9 \pm 22,3$ та $232,2 \pm 18,8$ доби, відповідно ($p > 0,05$). При цьому строк

припинення бактеріовиділення становив $82,9 \pm 11,3$ та $75,2 \pm 7,1$ доби відповідно ($p > 0,05$).

Аналіз літератури свідчить про достатнє вивчення соціальних (особи з груп ризику, безробітні, які зловживають алкоголем, мають наркотичну залежність, звільнені з місць позбавлення волі) тощо [41, 50, 59, 68, 75, 86, 107, 196] та клінічних причин незадовільних результатів лікування: (фіброзно-кавернозний туберкульоз, площа ураження більше однієї долі легені; масивне бактеріовиділення, фебрильна температура, кашель з гнійним мокротинням, значний дефіцит маси тіла; дихальна недостатність, кровохаркання; супутні хронічні захворювання) [17, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 75, 199, 200].

Доведено, що на прихильність до лікування впливають особливості психологічного та соціального статусу а такий контингент серед хворих на МРТБЛ становить 43,3 % від загального числа пацієнтів [10]. У іншому дослідженні автори показали, що найбільш значущим чинником неефективності лікування виявилось дострокове припинення лікування (17,8 %) та розширення спектру лікарської стійкості до АМБП (7,33 %), що було чітко пов'язане з кількістю прийнятих доз, тобто прихильністю пацієнта до лікування [78].

Отже, велике значення для підвищення ефективності лікування є зменшення кількості випадків перерваного лікування та визначення термінів виникнення цього неефективного результату. Тому, вивчення чинників перерваного лікування, є важливим для виділення ризикових контингентів пацієнтів з МРТБЛ та обґрунтовує необхідність розробки інших за складом та тривалістю режимів лікування з метою підвищення його ефективності. Зважаючи на це, є необхідність визначення контингенту хворих, яким можна застосовувати скорочений режим АМБТ.

За результатами ретроспективного когортного дослідження, у хворих на нові випадки МРТБЛ раніше не лікованих і лікованих АМБП I ряду (виключаючи пре-РРТБЛ та РРТБЛ), визначили високий рівень резистентності до стрептоміцину (у 93,8 і у 89,1 % випадків), до етамбутолу (у 51,3 % і у 60,0 % випадків), рідше до піразинаміду (у 26,9 % і у 37,0 % випадків), етіонаміду (у 28,8

% і у 22,3 % випадків), до ПАСКу (у 2,5 % і у 2,1 % випадків), $p > 0,05$ для всіх випадків. Такі результати говорять про те, що анамнез застосування в минулому АМБП I ряду суттєво не впливає на розширення профілю резистентності до більшості препаратів, але при цьому все ж таки зростає (з 26,9 % до 37,0 % випадків) резистентність до піразинаміду. Відносно таких АМБП II ряду як етіонамід і ПАСК, які не застосовувалися раніше для лікування обстежених, то первинна резистентність до цих препаратів визначалась практично у однаковій кількості хворих груп порівняння.

Отримані нами результати співпадають з даними Потейко П.І. та співавторів, які зазначили, що серед пацієнтів з МРТБЛ в 100% випадків визначена стійкість до трьох основних препаратів 1-го ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин). У пацієнтів з туберкульозом із розширеною резистентністю в 90% випадків МБТ стійкі не менше ніж до 7 препаратів [63]. Згідно статистичних даних, в Україні у 2016 році кількість хворих на нові випадки МРТБЛ становила 7778 порівняно з 8440 хворими у 2015 році, що загалом свідчить про низькі темпи зменшення кількості хворих та недостатній контроль за їх розповсюдженням. Тому лікування таких пацієнтів традиційно залишається складним завданням [7].

Згідно отриманих нами даних, раніше ліковані хворі мають більш поширені процеси (наявні порожнини деструкції, поширені двобічні зміни) з більш ускладненим профілем резистентності МБТ, що тісно пов'язане між собою. Тим не менш, ми не виявили збільшення частоти резистентності до АМБП I і II ряду серед хворих з новими випадками МРТБЛ в залежності від досвіду попереднього застосування АМБП I ряду. Ми виявили, що серед хворих на МРТБЛ, без резистентності до основних АМБП II ряду (фторхінолони, аміноглікозиди / поліпептиди) з нових випадків або раніше лікованих тільки АМБП I ряду ефективність лікування на кінець ОК АМБТ не залежала від профілю резистентності, оскільки «успішне лікування» (вилікування + лікування завершено) мало місце у 55,0-67,6 % хворих ($p > 0,05$). При цьому ефективність лікування була втрачена в основному через результат «перерване лікування»

(15,6-22,5 % випадків), що свідчить на користь необхідності скорочення загальної тривалості лікування. Окрім того, ми виявили достовірний зв'язок з перерваним лікуванням таких факторів: МРТБЛ із випадку «лікування після перерви» (ВШ = 4,43, СІ = 1,81-10,82), великі каверни (ВШ = 3,17, СІ = 1,44-6,98), множинні каверни (ВШ = 2,91, СІ = 1,57-5,39). Це обґрунтовує те, що такому контингенту пацієнтів варто з обережністю призначати скорочений режим АМБТ. Поряд із цим, з перерваним лікуванням не було виявлено вірогідного зв'язку серед наступних факторів: випадок МРТБЛ, встановлений із ВДТБЛ, рецидиву захворювання, однобічний поширений процес.

Такі дані співпадають з результатами, опублікованими ВООЗ, згідно яких показник успішного лікування найнижчий в Європейському і Південно-Східному регіонах (49,0 %) [140]. Саме тому в країнах з високим рівнем резистентності МБТ до АМБП I-II ряду і великою кількістю випадків перерваного лікування потрібно шукати інші шляхи для підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ та скорочення тривалості лікування.

Отже, не зважаючи на обмеження у застосуванні стандартного скороченого режиму, рекомендованого ВООЗ є необхідність пошуку оптимальних режимів лікування за складом АМБП та тривалістю їх застосування. Перспективним є вивчення ефективності та переносимості у першу чергу антимікобактеріальних препаратів 5 групи, більш вивчений з яких лінезолід [124, 229].

Авторами вітчизняного дослідження запропоновано скорочення ІФ АМБТ до 5-ти місяців та загальної тривалості лікування – до 17 місяців, відповідно, за рахунок включення до режиму АМБТ лінезоліду. Але як в основній, так і в групі порівняння, ефективність лікування була втрачена за рахунок переважної кількості хворих із результатом «перерване лікування» та «вибув», що говорить про необхідність подальшої розробки коротших за тривалістю режимів АМБТ [38].

Тому, з огляду на велику кількість хворих на МРТБЛ та незадовільні результати їх лікування (значна кількість випадків «перерваного лікування», «невдач лікування» та «помер») у світі та в Україні, обмежений досвід

застосування резервних АМБП в терапії хворих на МРТБЛ, вибір ефективного режиму лікування та скорочення його тривалості є актуальним завданням. Для цього в нашій роботі ми проаналізували можливість застосування комбінації трьох бактерицидних препаратів, включаючи лінезолід, в удосконаленому режимі АМБТ для хворих на МРТБЛ тривалістю 12 місяців.

Застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ порівняно з індивідуалізованим режимом стандартної тривалості на кінець ІФ АМБТ дозволяє отримати суттєво кращі результати лікування, оскільки припинення бактеріовиділення було досягнуто у 97,7 % осіб проти 86,0 % хворих відповідно ($p < 0,05$). На кінець ОК АМБТ «успішне лікування» (вилікування + лікування завершене) було досягнуто у 41 (95,4 %) особи основної групи проти 30 (69,8 %) обстежених контрольної групи ($p < 0,05$); «лікування перерване» мало місце у 1 (2,3 %) проти 5 (11,6 %) хворих, «невдача лікування» – у 1 (2,3 %) особи проти 6 (13,9 %) хворих контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ порівняно з індивідуалізованим режимом стандартної тривалості призводить до рубцювання порожнин деструкції у 92,6 % хворих проти 79,4% хворих, регресія порожнин розпаду відбулась майже в однаковій (7,4% та у 8,8 % випадків) кількості хворих. Без змін залишились порожнини деструкції у 4-х (11,8 %) пацієнтів контрольної групи ($p \geq 0,05$). За нашими розрахунками, загальна вартість АМБТ одного ефективно лікованого хворого 12-ти місячним удосконаленим режимом становила 69208,8 грн. порівняно з 76954,8 грн. в результаті застосування індивідуалізованого 20-ти місячного режиму. «Вартість-ефективність» 12-ти місячного удосконаленого режиму для лікування хворих на МРТБЛ у 1,5 рази нижча і становила 725,459 грн. проти 1102,504 грн.

Загалом, в результаті застосування удосконаленого 12-місячного режиму АМБТ в порівнянні з індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості виявилось, що частота ПР була вище в основній групі обстежених і визначалась у 30 (69,8 %) проти 25 (58,2 %) хворих ($p > 0,05$). У той же час, серед усієї кількості ПР тяжкі їх прояви визначались практично у однаковій кількості хворих груп

порівняння: у 28 (59,5 %) і у 19 (50,0 %), при $p > 0,05$.

Логічним завершенням нашого дослідження став розроблений алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ, який полягає у ранньому визначенні резистентності до рифампіцину методом GeneXpert MTB/RIF, оцінці факторів ризику отримання несприятливих результатів лікування, відповідності пацієнтів чітким критеріям при виборі для них 12-ти місячного удосконаленого режиму лікування. Після проведення оцінки попередніх кроків, хворим призначається мінімум 6 ефективних АМБП: піразинамід, канаміцин, левофлоксацин, циклосерин, протіонамідом і $\pm$ ПАСК щоденно в середньотерапевтичних дозах та лінезолід (1,2 г. до знебацлення за мазком з наступним переходом на 0,6 г.). Усім хворим з позитивним результатом GeneXpert MBT+/RIF+ до отримання результатів ТМЧ МБТ застосовується капреоміцин з наступною його заміною на канаміцин у разі збереження чутливості за даними ТМЧ до фторхінолонів та аміноглікозидів / поліпептидів. У разі визначення резистентності до фторхінолонів та/або аміноглікозидів/поліпептидів, хворим призначається індивідуалізований режим АМБТ стандартної тривалості. Тривалість ІФ АМБТ для пацієнтів, яким призначався 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ, складає 5 місяців (150 доз) у разі припинення бактеріовиділення до 5-го місяця лікування. Після завершення ІФ АМБТ розпочинається ПФ АМБТ (210 доз) без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 12 місяців. У разі продовження/появи бактеріовиділення після 5-го місяця хворим продовжується лікування за індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості. У разі, якщо визначаються ПР 3-4 ступеня вираженості, характерні для лінезоліду (периферичні нейропатії, ретробульбарний неврит, анемії), які не вдається компенсувати симптоматичними і дезінтоксикаційними засобами, препарат відміняється, а пацієнти продовжують лікування за індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості.

Підвищення ефективності лікування на нашу думку відбулося за рахунок 2-х чинників. Перший – за рахунок ранньої діагностики та своєчасного призначення

адекватного лікування від самого початку встановлення випадку мультирезистентного туберкульозу легень, про що свідчать численні дані літератури [95, 129, 131, 149, 189, 190], що сприяло прискоренню темпів припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних проявів захворювання. Другий чинник, що сприяв підвищенню ефективності лікування – застосування третього бактерицидного препарату лінезоліду у режимі лікування [91, 125, 174, 206], що також сприяло швидшому припиненню бактеріовиділення та, як наслідок, більш швидкій регресії запальних змін в легенях і рубцюванню порожнин деструкції.

Отже, результати лікування, які ми отримали у хворих основної групи, у котрих застосовували 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ, не відрізняються від результатів, отриманих при застосуванні «Бангладешського режиму», який на сьогодні рекомендований ВООЗ як стандартний скорочений режим, і становить 95,4 %. Також, не дивлячись на включення до складу режиму достатньо вартісного препарату лінезоліду, показник «вартість-ефективність» виявився у 1,5 рази кращим у разі застосування коротшого та більш ефективного режиму АМБТ, ніж 20-ти місячного (без цього вартісного АМБП) режиму лікування хворих на МРТБЛ.

Аналіз літературних джерел показав, що часті побічні реакції від антимікобактеріальних препаратів II ряду є серйозною проблемою в лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз, яка перешкоджає проведенню повноцінної АМБТ [16, 42, 43, 47, 48, 49, 61, 62, 66, 81, 92].

Отримані нами дані свідчать про те, що застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ дозволяє суттєво знизити частоту ототоксичних і нефротоксичних побічних реакцій та попередити розвиток незворотної втрати слуху, але застосування лінезоліду протягом 12-ти місяців призвело до збільшення частоти полінейропатії та анемії. Позитивним моментом є те, що управління ризиками побічних реакцій та своєчасне проведення профілактичних заходів (вчасна дезінтоксикаційна терапія та застосування піридоксину) дозволили попередити розвиток тяжких побічних реакцій. Це стало запорукою

безперервного застосовування запропонованого режиму у повному обсязі та не призвело до відміни жодного АМБП, за рахунок чого вдалось отримати високі результати лікування у хворих на МРТБЛ.

Таким чином, завдання дослідження нами виконані, в результаті чого отримані дані, які надали можливість одержати нові дані відносно профілю медикаментозної резистентності у хворих на МРТБЛ та ефективності їх лікування у випадках, коли захворювання діагностовано за допомогою МГ або фенотипового методів, причин неефективного лікування даної категорії пацієнтів, вивчити ефективність 12-ти місячного удосконаленого курсу антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням у режимі терапії лінезоліду, визначити «вартість-ефективність» та переносимість такого курсу, розробити зручний для практичних лікарів алгоритм ведення нових випадків мультирезистентного туберкульозу легень.

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 культуральним 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 не лікованих 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 MBT+/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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні / Мельник В. М. та ін. // Укр. пульм. журн. 2017. № 2. С. 51.
2. Актуальність використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу / О. М. Разнатовська та ін. // Запорозький медичинський журнал. 2017. № 2(101). С. 210 – 216.
3. 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.
4. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. ВОЗ. 2016. 40 с.
5. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2014. №3. С.5–11
6. Аналітично–статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / під ред. Н.М. Нізовой, М.В. Голубчикова. Київ, 2016. 141 с.
7. Аналітично–статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / під ред. Н.М. Нізовой, І.В. Кузіна. Київ, 2017. 216 с.
8. 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.
9. Барбова А. И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза // «Укр. пульмонол. журн.» матеріали науково–практичної конференції “Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах”. Київ, 2016. № 2. С. 28 – 29.

10. 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.
11. 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.
12. Варіанти моно– і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ–інфекція. 2016. № 1 (24). С. 23–26.
13. Використання нової молекулярно–генетичної системи GenoType і рідкого живильного середовища для швидкої діагностики туберкульозу / А. І. Барбова та ін. // ScienceRise. 2015. №10/3(15). С. 29–36.
14. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/віл-інфекція/снід) / Ю. І. Фещенко та ін. Київ, 2016. 47 с.
15. 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.
16. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. №3(55). С. 141–146.
17. 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.
18. Гранкіна Н. В Удосконалення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширеною резистентністю. : дис. ... канд.. мед. наук : 14.01.26 : захищена 27.11.2017 / Гранкіна Наталія Вячеславівна. К., 2017. 176 с.

19. 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.
20. 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.
21. Ефективність і недоліки функціонування протитуберкульозної служби в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 2. С.5 – 8.
22. 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.
23. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій: методичні рекомендації / МОЗ України та НАМН України. Київ, 2007. 75 с.
24. Казенный Б. Я., Хорошутин В. В. Лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в дневном стационаре // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 132.
25. 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.
26. Кильдюшева Е. И., Кравченко М. А. Особенности течения туберкулеза у больных с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 188–189.
27. Клинико–рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно–резистентного туберкулёза / Г. Б. Соколова и др. // Пробл. туб. и бол. легких. 2009. № 2. С. 50–52.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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 сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». 29–30 января 2014, Витебск. С. 49–51.
37. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Морион, 2000. 320 с.
38. Литвиненко Н. А., Варицкая А. О., Денисов А. А. Эффективность коротких режимов химиотерапии с внутривенным применением противотуберкулёзных препаратов для больных с мультирезистентным туберкулезом // Modern Science – Moderní věda. 2016. № 3 Р. 142 – 149.
39. 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. 22 – 29.
40. 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.
41. Литвиненко Н. А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та прерозширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом // Сучасні медичні технології. 2014. № 2 (22). С. 36 – 41.
42. 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.
43. Лукьянчук В. Д., Внукова М. А. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии // Укр. мед. альманах. 2008. Т. 11, № 3. С. 205–207.

44. Ляшенко А. А. Генетические варианты микобактерий туберкулеза и их эпидемиологическая значимость // ScienceRise. Medical science. 2015. № 3(4). С. 13–18.
45. Мамаев А. Н. Основы медицинской статистики // М.: Практическая медицина. 2011. 128 с.
46. 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.
47. Медикаментозные осложнения при лечении I IIА 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.
48. 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.
49. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулёза лёгких. М.: МИА, 2007. 218 с.
50. Множественно лекарственно–устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении: монография / О. В. Филинюк и др. // Сибирский государственный медицинский университет. Т.: Печатная мануфактура, 2012. 124 с.
51. Наказ МОЗ України від 06.02.2002 року № 45 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». Київ, 2002. 92 с.
52. 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.

53. Наказ МОЗ України від 07.03.2013 р. № 188 «Звіт про кількість випадків хіміорезистентного туберкульозу, підтверджених та/або за якими розпочато лікування за категоріями 4.1 - 4.3 протягом звітного кварталу (ТБ 07–МРТБ)».
54. 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.
55. 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.
56. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом // Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 2. С. 26 – 27.
57. 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.
58. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1. С.5 – 9.
59. Отпущенникова О. Н., Эмиралиева З. А. Факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с несвоевременным выявлением туберкулеза // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 125–126.
60. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонологічний журн. 2011. № 4. С. 5–10.
61. 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.
62. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование): методические рекомендации / С. М. Лепшина и др. Донецк, 2012. 28 с.

63. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в харьковской области / П. И. Потейко и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 2. С. 48–100.
64. 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.
65. 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.
66. Сафарян М. Д., Геворкян А. П. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственноустойчивым туберкулезом // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 129.
67. 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.
68. 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.
69. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України / О. А. Журило та ін. Київ, 2012. 190 с.
70. 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.
71. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів / О. А. Журило та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2009. № 1. С. 8–12.
72. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской

- лабораторной диагностике / Д.А. Грядунов и др. // Медицинский алфавит. 2009. № 3. С. 10–14.
73. Тодоріко Л. Д., Петренко В. І., Шевченко О. С. Перспективи подолання туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2016. № 1. С. 72–78.
74. 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.
75. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинчук и др // Туберкулез и болезни легких. 2014. №. 1. С. 20–26.
76. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. К. : Здоров'я, 2013. 703 с. ISBN 978–966–463–040–3.
77. 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.
78. Ханін 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.
79. Ханін 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 1) // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. №. 2(7). С. 50–55.
80. Ханін 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.
81. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы / И. А. Васильева и др. //

Актуальные вопросы фтизиатрии. 2012. № 11. С. 9–13.

82. Частота офлоксацин– та аміноглікозидрезистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз /Ю.І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2014. № 3. С. 5 –7.

83. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / С. О. Черенько та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013. № 2 (13). С. 19–25.

84. Частота туберкульозу з розширеною резистентністю серед хворих на туберкульоз, у тому числі в поєднанні з ВІЛ-інфекцією, в залежності від випадку захворювання і потреба в паліативному лікуванні / В. П. Мельник та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. №3 (22). С. 103 - 104.

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

86. Черенько С. О. Фактори ризику неефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. 2012. Вип. 21., кн. 2. С. 649–655.

87. Шевченко О. С., Овчаренко І. А. Моніторинг ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із застосуванням різних стандартних схем лікування // Буковинський медичний вісник. 2017. № 2(1). С. 135-138.

88. 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.

89. 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.

90. A novel strategy based on genomics and specific PCR reveals how a multidrug-

resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain became prevalent in Equatorial Guinea 15 years after its emergence/ L.Pérez-Lago et al. // Clin Microbiol Infect. 2017. Vol. 23(2). P. 92-97.

91. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis / G. B. Migliori et al. // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. P. 387–393.

92. 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.

93. Almeida Da Silva P. E., Palomino J. C. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs // J Antimicrob Chemother. 2011. Vol. 66. P. 1417–1430.

94. Alvirez-Freites E. J., Carter J. L., Cynamon M. H. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. 2002. Vol. 46. P. 1022–1025.

95. An integrated approach to rapid diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance using liquid culture and molecular methods in Russia / Y. Balabanova et al. // PLoS One. 2009. Vol. 4. URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007129>. (дата звернення: 08.12.2016).

96. Analysis of mortality caused by tuberculosis in Medellín, Colombia, 2012 / L. Villa et al. // Biomedica. 2014. Vol. 34(3). P. 425–432.

97. 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.

98. 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.

99. Althomsons S. P., Cegielski J. P. Impact of second-line drug resistance on tuberculosis treatment outcomes in the United States: MDR-TB is bad enough // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. № 16. P. 1331–1334.

100. 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.
101. Berlin J. A., Golub R. M. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid // *JAMA*. 2014. Vol. 312. №. 6. – P. 603–606.
102. Counting the missing cases: estimating the global burden of multidrug-resistant tuberculosis among prevalent cases of TB / S. Nourzad et al. // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017. Vol. 21(1). P. 6–11.
103. 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.
104. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives / S. Tiberi et al. // *Int J Infect Dis*. 2016. Vol. 52. P.1 – 15.
105. 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.
106. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / E. Tortoli et al. // *Eur Respir J*. 2012. Vol. 40. P. 442–447.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Daly L., Bourke G. J., John Wiley & Sons. Interpretation and uses of medical statistics. 2008. – 559 p.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse countries by a commercial line probe assay as an initial indicator of multidrug resistance / H. Traore et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2000. Vol. 4. P. 481–484.
119. 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.
120. 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.

121. 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.
122. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia / F. Drobniewski et al. // *JAMA*. 2005. Vol.22. P. 2726-2731.
123. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against second-line drugs using the Bactec MGIT 960 System / C. Rodrigues et al. // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008. Vol. 12. P. 1449–1455.
124. 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.
125. 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.
126. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/ W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. *Emerg Infect Dis*. Vol. 12.(5) 2006. p. 736-743
127. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe / Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
128. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review / S. B. Georghiou et al. // *PLoS One*. 2012. Vol.7. URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033275> (дата звернення: 12.03.2015).
129. 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.
130. Evaluation of the *rpoB* macroarray assay to detect rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Beijing, China / I Mokrousov et al // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Vol.25(11). P. 703-710.

131. 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.
132. Expected effects of adopting a 9-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis / E. A. Kendall et al. // *Lancet Respir Med*. 2017. Vol. 5(3). P. 191–199.
133. 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.
134. Faster for less: the new “shorter” regimen for multidrug-resistant tuberculosis / G. Sotgiu et al. // *Eur. Respir. J*. 2016. Vol. 48. P. 1503–1507.
135. Feasibility of a new model for early detection of multidrug resistant tuberculosis patients in a developed setting of eastern China / Z. Liu, et al.// *Trop Med Int Health*. 2017. Vol. 10. P. 1-13
136. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in *gyrA* and *gyrB*. / A. Von Groll et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. Vol. 53. P. 4498–4500.
137. 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.
138. Genomic analysis of globally diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains provides insights into emergence and spread of multidrug resistance / A. L. Manson et al. // *Nat Genet*. 2017. Vol. 49(3). P. 395–402.
139. GenoType MTBDRsl performance on clinical samples with diverse genetic background / P. Miotto et al. // *Eur Respir J*. 2012. Vol. 40. P. 690–698.
140. Global tuberculosis control: WHO report 2016 // World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2016. 214 p.
141. 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.

142. 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.
143. 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.
144. High-Level Rifampin Resistance Correlates with Multiple Mutations in the *rpoB* Gene of Pulmonary Tuberculosis Isolates from the Afghanistan Border of Iran / A. Reza Bahrmand, et al. // *J Clin Microbiol.* 2009. Vol.47(9). P. 2744–2750.
145. High rates of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis among re-treatment cases: where do they come from? / R. Ragonnet et al. // *BMC Infect Dis.* 2017. Vol. 17. P. 36.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study / D. J. Pepper et al. // *AIDS Res Ther.* 2015. Vol. 12. P.1– 9.
151. 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.

152. 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.
153. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? / S. J. Kim et al. // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004. Vol. 8. P. 1157–1158.
154. Kruuner A., Yates M. D., Drobniewski F. A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* / *J Clin Microbiol*. 2006. Vol. 44. P. 811–818.
155. Linezolid Dose That Maximizes Sterilizing Effect While Minimizing Toxicity and Resistance Emergence for Tuberculosis / S. Srivastava et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. Vol. 61(8). e00751-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527615/> (дата звернення: 01.09.2017).
156. Ling D. I., Zwerling A. A., Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 32. P.1165–1174.
157. Laurenzo D., Mousa S. A. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic testing // *Acta Trop*. 2011. Vol. 119. P. 5–10.
158. Low Levels of Extensively Drug-resistant Tuberculosis among Multidrug Resistant Tuberculosis Isolates and Their Relationship to Risk Factors: Surveillance in Tehran, Iran; 2006 to 2014 / A. Hadizadeh et al. // *Osong Public Health Res Perspect*. 2017. Vol. 8(2). P. 116–123.
159. 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.
160. 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 – 72.
161. Melnyk V. P., Khursa T. G., Yakymova Y. O. Prevalence of TB/HIV co-infection

among the residents of the left bank part of kyiv city // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 11–14.

162. 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.

163. 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.

164. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media / G. E. Pfyffer et al. // J Clin Microbiol. 1999. Vol. 37. P. 3179–3186.

165. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials / S. Rusch-Gerdes et al. // J Clin Microbiol. 2006. Vol. 44. P. 688–692.

166. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis / T. Maitre et al. // Med Mal Infect. 2017. Vol. 47(1). P.3–10.

167. Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications / S. Royce, D. Falzon, C. van Weezenbeek et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2013. Vol. 17. P. 511–513.

168. 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.

169. 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>.

170. 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.

171. Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity / A. Aubry et al. // Antimicrob Agents

Chemother. 2004. Vol. 48. P. 1281–1288.

172. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile response to treatment / R. van Crevel et al. // *Emerg Infect Dis.* 2001. Vol. 7 (5). P. 880–883.

173. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects / AlimuddinI Zumla et al. // *Lancet Infect. Dis.* 2014. № 14. P. 327–340.

174. Ntziora F., Falagas M.E. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007. № 11 P. 606–611.

175. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex / T. Wirth et al.// *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4(9). P. 1-6.

176. Overexpression of *inhA*, but not *kasA*, confers resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium smegmatis*, *M. bovis* BCG and *M. Tuberculosis* / M. H. Larsen et al. // *Mol Microbiol.* 2002. Vol. 46. P. 453–466

177. Parolina L. Ye., Morozova T. I., Doctorova N. P. Pharmacoeconomics in phthysiology: opportunities and prospects // *Tuberculosis and lung diseases.* 2012. № 2. P. 8-15.

178. Pattern of primary tuberculosis drug resistance and associated treatment outcomes in Transnistria, Moldova / O. Dolgusev et al.// *Public Health Action.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 64–66.

179. 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 / F. Brossier et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2006. Vol. 44, № 10. P.3659–3664.

180. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. / A. Bressler et al. // *Lancet Infect. Dis.* 2004. Vol. 4. P.528–531.

181. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in *embB* codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates // *Antimicrob Agents Chemother.* 2006. Vol. 50. P.1900–1902.

182. Polymorphisms associated with resistance and cross-resistance to aminoglycosides and capreomycin in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from South Korean Patients

- with drug-resistant tuberculosis / L. E. Via et al. // J Clin Microbiol. 2010. Vol. 48. P. 402–411.
183. 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.
184. Predictive exogenous conditions for tuberculosis treatment default / S. Ciobanu et al. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 3. P. 35–38.
185. 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.
186. Primary drug resistance in a region with high burden of tuberculosis: A critical problem / C. Villa–Rosas et al. // Salud Publica Mex. 2015. Vol. 57, № 2. P. 177–179.
187. Ramaswamy S., Musser J. M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update // Tuber Lung Dis. 1998. Vol. 79. P. 3–29.
188. 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.
189. Rapid diagnosis and shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis: A priority to improve treatment outcome / R. Prasad et al. // Lung India. 2017. Vol. 34(1). P. 1–2.
190. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance / C. C. Boehme et al. // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363 (11). P. 1005–1015.
191. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis / G. Sulis, R. Centis, G. Sotgiu et al. // NPJ Prim Care Respir Med. 2016. Vol. 26. P 1–8
192. 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.

193. 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.
194. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard / V. Deun et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2013. V. 51. P. 2633–2640.
195. Rifampin Resistance Missed in Automated Liquid Culture System for *Mycobacterium tuberculosis* Isolates with Specific *rpoB* Mutations / L. Rigoutset al. // *J Clin Microbiol.* 2013. Vol. 51(8). P. 2641–2645.
196. 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).
197. 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.
198. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study / A. Workicho et al. // *Infect Drug Resist.* 2017. Vol. 10. P. 91–96.
199. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine / O. Aibana et al. // *BMC Infect Dis.* 2017. Vol. 17. P 129.
200. 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.
201. Salfinger M., Migliori G. B. Bedaquiline: finding the pores on the pot // *Eur Respir J.* 2015. Vol. 46. P. 289 – 291.
202. 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.
203. 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.
204. 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.

205. Somasundaram S., Paramasivan N.C. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* strains to gatifloxacin and moxifloxacin by different methods // *Chemotherapy.* 2006. Vol. 52. P. 190–195.

206. 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.

207. 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.

208. Sulochana S., Venkataraman P., Paramasivan C. N. Evaluation of various methods of susceptibility to ofloxacin in strains of *Mycobacterium tuberculosis* // *Indian J Med Res.* 1999. Vol. 110. P. 186–189.

209. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study / Y. Balabanova et al. // *BMJ Open.* 2011. № 43. P. 1189–1191.

210. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* / Y. Zhang et al. // *Nature.* 1992. Vol. 358. P. 591–593.

211. The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drugresistant tuberculosis (MDR-TB) [STREAM-TRIAL]. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164715> (дата звернення: 12.07.2017).

212. 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.

213. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs: Policy guidance. / WHO: Geneva, 2016. 52 p.

214. 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.

215. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. C. Johnston, et al. // *PLoS One.* 2009; Vol.4(9). P. 1-10.

216. 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.
217. 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.
218. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes / C. H. Lin et al. // *BMC Infect Dis*. 2014. Vol. 14. P. 1– 8.
219. Unfavourable outcomes among patients with MDR-TB on the standard 24-month regimen in Maharashtra, India / S. L. Suryawanshi et al. // *Public Health Action*. 2017. Vol. 7(2). P. 116–122.
220. Use of GeneXpert Remnants for Drug Resistance Profiling and Molecular Epidemiology of Tuberculosis in Libreville, Gabon / A.K. Alame-Emane et al. // *J Clin Microbiol*. 2017. Vol. 55(7). P.2105-2115.
221. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 / WHO: Geneva, 2013.
222. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014 / WHO: Geneva, 2014.
223. WHO guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis / WHO. Geneva, Switzerland, 2013. P. 233.
224. WHO multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) 2010 Global Report on Surveillance and response / WHO: Geneva, 2010. P. 25–30.
225. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. / WHO: Geneva, 2011. 35 p.
226. World Health Organization. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. URL : http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0014/152015/e95786.pdf (дата звернення: 08.04.2017).
227. World Health Organization. The use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Geneva, Switzerland, 2007.
228. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update / WHO:

Geneva, 2016. 60 p.

229. 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.

230. Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant Tuberculosis / N.S. Shah et al. // *Emerging Infectious Diseases*. 2007. Vol.13. № 7. P. 380–387.

231. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009. Vol. 13. P. 1320–1330.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif⁺ за результатами обстеження хворих за допомогою GeneXpert MTB/RIF / С. О. Черенько, Г. О. Варицька, А. І. Барбова, П. С. Трофімова. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 4. С. 29-33.
2. Варицька Г.О. Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз, який діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24(2). С. 436-441.
3. Varytska H., Lytvynenko N., Zaikov S. The effect of time to start of treatment on treatment outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis depending on diagnostic methods (Xpert MTB/RIF or phenotypic methods). Modern Science - Moderní věda. - Praha. - Česká republika, Nemoros. 2016. № 4. P. 121-128.
4. Эффективность сокращенного 12-месячного режима химиотерапии на конец интенсивной фазы лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких / Н. А. Литвиненко, А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, Ю. А. Сенько, М. В. Погребна. The scientific heritage. 2016. № 5 (5). P. 11-16.
5. Analysis of the optimal duration and atds dosages between different short chemotherapy regimens for MDR-TB patients: comprehensive systematic review / N. A. Lytvynenko, H. O. Varytska, O.P. Chobotar, N.V. Grankina. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. №1 (28). С. 73-77.
6. Факторы неэффективного лечения у больных с мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью / Н. А. Литвиненко А. А. Варицкая, Н. В. Гранкина, О. П. Чоботарь, Ю. А. Сенько. The scientific heritage. 2017. № 10 (1). С. 24-32.
7. Вартість-ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, Ю. О. Сенько. Туберкульоз,

легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. №2 (29). С. 11-17.

8. Ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. В. Погребна, О. С. Дюжева. Український пульмонологічний журнал. 2017. № 3. С. 5-8.

9. Варицкая А. А. Частота и характер побочных реакций у пациентов с мультирезистентным туберкулезом при проведении сокращенного 12-ти месячного режима антимикобактериальной терапии. The scientific heritage. 2017. № 5 (21). Р. 14-18.

10. Анализ профиля резистентности и эффективности лечения больных с мультирезистентным туберкулезом / 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). Р 45-49.

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

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

13. Литвиненко Н. А., Варицька Г. О. Клінічна демонстрація випадків скороченого курсу лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, діагностований молекулярно- генетичним методом. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах». (м. Київ, 31 березня 2016 р.). Український пульмонологічний журнал. 2016. №2 (92). С 35–36.

14. Зайков С. В. Варицкая А. А. Сроки конверсии мокроты среди пациентов с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза в зависимости от метода

диагностики (молекулярно-генетическим или фенотипическим). Сб. тез. IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества. VII конгресса пульмонологов Центральной Азии (г. Ташкент, 25–26 мая 2016 г.). 2016. С. 74-75.

15. Досвід застосування скороченого 12-ти місячного режиму хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні / Г. О. Варицька, Н. А. Литвиненко, О. Р. Пененко, Т. М. Марцинюк. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 30 березня 2017 р.). Український пульмонологічний журнал. 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 / N. Lytvynenko, M. Gumenuk, H. Varytska, O. Chobotar, N. Grankina. Abstracts of 27th ERS Annual Congress (Italy, Milan, 9–13 september, 2017 y.). 2017. P. 4522.

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

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

XIX міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених присвячений пам'яті академіка Л. Я. Ковальчука, м. Тернопіль, 27-29 квітня 2015 р., (форма участі – тези).

Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБЛ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування», м. Київ, 31 березня 2016 р., (форма участі – доповідь, тези).

XX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016 р., (форма участі – доповідь, тези).

IX конгрес Євро-Азійської респіраторної спільноти та VII конгрес пульмонологів Центральної Азії, м. Ташкент, 25–26 мая 2016 р., (форма участі – тези).

Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБЛ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування», м. Київ, 30 березня 2017 р., (форма участі – доповідь, тези).

27-й конгрес Європейського Респіраторного Товариства, м. Мілан, 9–13 вересня, 2017 р., (форма участі – тези).

Міжнародний конгрес з медичної і психологічної реабілітації, м. Київ, 30-31 жовтня 2017 р., (форма участі – тези).

Додаток Б

КОПІЇ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В. о. головного лікаря
ДУ «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г.
Яновського НАМН України»
д.м.н., професор Опанасенко М. С.



« 8 » X 1 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 скороченого 12-ти місячного курсу лікування на основі лінезоліду у хворих на туберкульоз легень із пре-розширеною резистентністю»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Фещенко, Ю. І. Вартість-ефективність скороченого 12-ти місячного курсу лікування на основі лінезоліду у хворих на туберкульоз легень із пре-розширеною резистентністю [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, О. П. Чоботар та ін. // The scientific heritage.—2017 – №15(15) .– С. 22-26.)

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення хіміорезистентних форм туберкульозу за період з 01.09.2017 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму хіміотерапії, порівняно із 20-ти місячним курсом, підвищує показник «ефективне лікування» у хворих на пре-РРТБ на кінець основного курсу з 46,9 % до 90,6 %, а вартість – ефективність покращує у 2,37 рази.

6. Зауваження

Відповідальний за впровадження

Боророва О. Л.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 08. 11 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В. о головного лікаря
ДУ «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г.
Яновського НАМН України»
д.м.н., професор Опатасенко М. С.



« 8 » _____ 2017 рік

**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 скороченого 12-ти місячного курсу лікування на основі лінезоліду у хворих на туберкульоз легень із пре-розширеною резистентністю»

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: П.А. Литвиненко, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко, О. П. Чоботар, Л. В. Щербакова.

3. Джерело інформації стаття (Фещенко, Ю. І. Вартість-ефективність скороченого 12-ти місячного курсу лікування на основі лінезоліду у хворих на туберкульоз легень із пре-розширеною резистентністю [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, О. П. Чоботар та ін. // The scientific heritage.—2017 – №15(15) .– С. 22-26.)

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» відділення мультирезистентного туберкульозу за період з 01.09.2017 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму хіміотерапії, порівняно із 20-ти місячним курсом, підвищує показник «ефективне лікування» у хворих на пре-РРТБ на кінець основ ного курсу з 46,9 % до 90,6 %, а вартість – ефективність покращує у 2,37 рази

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Давиденко В.В.,

(підпис)

(ПІБ)

Дата 08.11 20 17 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР» з 01.08.17 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження _____

Гранкіна Н. В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 10 11 2017р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

КЗ

«Нікопольський
протитуберкульозний
ДОР»

Д. В. Рус

«10.11.2017»

«Нікопольський
диспансер

Д. В. Рус

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

«10.11.2017»

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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Нікопольський протитуберкульозний диспансер ДОР» з 01.08.17 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази.

6. Зауваження

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Гранкіна Н. В.

(ПІБ)

Дата 10.11 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар
 КЗ «Дніпропетровський
 протитуберкульозний диспансер»
 ДОР»
 К. Д. Бордюг
 «11» жовтня 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» ДОР» з 01.08.17 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Гранкіна Н. В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 10. 11 2017 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
КЗ «Павлоградський
протитуберкульозний диспансер»
ДОР»

К. Я. Харлап

« 10 » листопада 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. **Де і коли впроваджено:** КЗ «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» ДОР» з 01.08.17 р. по 10.11.2017 р.

5. **Ефективність впровадження:** Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази.

6. **Зауваження**

Відповідальний за впровадження

Гравкіна Н. В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 10.11.2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Національної медичної академії

післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ

України

член-кореспондент НАМН України, д-р мед.
наук, професор

Ю.П. Вдовиченко

«10» _____ 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:** «Скорочений 12-місячний режим антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз».
2. **Установа-розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. 044 275-41-22.
Укладачі: Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька
3. **Джерело інформації:** Ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 3. – С. 5-8.
4. **Де і коли впроваджено:** Розробка включена до матеріалів лекцій та практичних занять у складі навчальної програми передатестаційних циклів для фтизіатрів кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України за період з вересня 2017р. по листопад 2017р.
5. **Ефективність впровадження:** В розробку включено удоскопалений 12-місячний режим антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз, який порівняно із 20-місячним стандартним курсом дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу на кінець основного курсу лікування з 69,8 % до 95,4 %.
6. **Зауваження** немає

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України

д-р мед. наук, професор

С.В. Зайков

Дата 10.11 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Івано-Франківського
фтизіопульмонологічного центру

Малофій Л. С.

“ 10 ” листопада 20 17 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: Івано-Франківський фтизіопульмонологічний центр за період з 01.08.17 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Манів Л. Я.

Дата 10. 11 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар
 КЗ КОР «Київський обласний
 протитуберкульозний диспансер»
 Шурипа В. П.

«01 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Київський обласний протитуберкульозний диспансер» Київської обласної ради, відділення легеневого туберкульозу для дорослих з хіміорезистентними формами за період з 01.09.17 р. по 01.12.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Шукатка В.В.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 01 грудня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

КЗ «Полтавський обласний
клінічний протитуберкульозний
диспансер»

В. Г. Печерня

«06» 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІІІ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» з 01.08.17 р. по 10.11.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази.

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Бігун Л.В.

(ПІБ)

Дата 06 грудня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря
з лікувальної роботи

КУ «Одеська обласна
туберкульозна клінічна лікарня»

Єлісейдіс М. Н.



«01» 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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня», відділення для хворих на туберкульоз з бактеріовиділенням, хіміорезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю за період з 01.09.17 р. по 01.12.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази

6. Зауваження

Відповідальний за впровадження

Тимофєєв Р. П.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 01 грудня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



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 скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії 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 (Фещенко Ю. І. Вартість - ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] /Ю. І Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція .- 2017. - №2 (29) – С. 11- 17)

4. Де і коли впроваджено: КУ «Львівський регіональний фізіопульмоналогічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Львівської обласної ради, у фтизіатричному відділенні профілю РифТБ № 5 за період з 31.08.17 р. по 04.12.2017 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування 12-ти місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-ти місячним стандартним режимом підвищує ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ з 69,8% до 95,4 % та знижує загальну вартість лікування у 1,5 рази

6. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження

Зубаль О. П

(підпис)

(ПІБ)

Дата 04.12 2017 р.