

Г. В. Радиш

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФТОРХІНОЛОНІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПОЄДНАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ — МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ — МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАСШИРЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, А ТАКЖЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. В. Радиш

Резюме

В открытом, рандомизированном исследовании проведено лечение 96 ВИЧ-положительных больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ), в том числе туберкулезом с расширенной резистентностью — РРТБ (25,0 %), с фторхинолон- или аминогликозид-резистентностью (25,0 %), с фторхинолон- и аминогликозид-чувствительными МБТ (25,0 %) и с неизвестными результатами чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) II ряда (25,0 %). Все больные распределены на четыре группы (в каждой n = 24), которые не отличались между собой по профилю резистентности и чувствительности МБТ и ВИЧ-инфекцией. В режимы антимикобактериальной терапии (АМБТ) I группы включался моксифлоксацин (Mfx), II группы — гатифлоксацин (Gfx), III группы — левофлоксацин (Lfx) и IV группы — офлоксацин (Ofx).

Эффективность включенных Mfx, Gfx и Lfx в режимах АМБТ МРТБ у ВИЧ-положительных больных не отличалась между собой и существенно отличалась от эффективности при включении Ofx. Вместе с тем наблюдался одинаковый уровень побочных реакций при применении ПТП с включением фторхинолонов, переносимость которых в абсолютном большинстве случаев является хорошей и совместимой с первой линией препаратов антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции.

Mfx, Gfx, Lfx и Ofx являются эффективными в режимах АМБТ МРТБ с фторхинолон- и аминогликозид-чувствительными МБТ и остаются эффективными Mfx и Gfx, меньше Lfx по сравнению с Ofx при лечении МРТБ с офлоксацин-резистентными МБТ, результаты которых получают с опозданием или их не получают у ВИЧ-положительных.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, ВИЧ-инфекция, фторхинолоны, комплексное лечение.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 1, С. 49–52.

Радиш Анна Валентиновна
 Национальный медицинский университет
 имени А. А. Богомольца, г. Киев
 Ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
 13, бульв. Т. Шевченка, Киев, 01601, Украина
 radganna@gmail.com

THE EFFICACY OF FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITY — MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS OR EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

G. V. Radysh

Abstract

96 HIV-positive patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB), were enrolled in open, randomized study. The tuberculosis with extensive resistance — XDR-TB was registered in 25 %, fluoroquinolone or aminoglycoside resistance — in 25 %, fluoroquinolone and aminoglycoside susceptibility — in 25 %, and with undetermined susceptibility to second line antibiotics — in 25 % of cases. All patients were distributed into four groups (each consisted of 24 patients) with similar profile of resistance and presence of HIV infection. Chemotherapy regimen in group 1 was enforced by moxifloxacin (Mfx), in group 2 — gatifloxacin (Gfx), in group 3 — levofloxacin (Lfx) and in group 4 — ofloxacin (Ofx).

Treatment efficacy of Mfx, Gfx and Lfx in treatment regimens for MDR-TB in HIV-positive patients was similar but significantly differed from Ofx. However, the same level of adverse reactions was observed, with good tolerability of fluoroquinolones in most cases and compatibility with first-line drugs for HIV antiretroviral therapy.

Mfx, Gfx, Lfx and Ofx were effective in anti-tuberculosis treatment regimens of MDR-TB with fluoroquinolone and aminoglycoside susceptibility. Mfx and Gfx were effective in treatment of MDR-TB with ofloxacin-resistant mycobacteria HIV-positive tuberculosis patients.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, HIV infection, fluoroquinolones, complex treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 1:49–52.

Ganna V. Radysh
 Bogomolets National Medical University, Kyiv
 Assistant at Phthiology
 and Pulmonology Department
 13, Blvd. T. Shevchenko, Kyiv, 01601, Ukraine
 radganna@gmail.com

Дані іноземних і вітчизняних авторів [5, 7, 9, 10] засвідчують про зростання мультирезистентного туберкульозу — МРТБ (Резист.І+ (як мінімум до ізоніазиду-Н+рифампіцин-Р), у тому числі його нової форми — туберкульозу із розширеною резистентністю — РРТБ (Резист.І+(як мінімум до HR) і Резист.ІІ+(фторхинолон — Q+канаміцин — Km або амікацин — Am або капреоміцин—Сm) і часте їх поєднання з ВІЛ-інфекцією, з одного боку, та про високу смертність від указаної поєднаної патології, з іншого. Ці умови, а також те, що на сьогодні лише 20,0 % пацієнтів з МРТБ/РРТБ легень отримують адекватне лікування, а пошук нових протитуберкульоз-

них препаратів (ПТП) та ефективних схем антимікобактеріальної терапії (АМБТ) є ключовою тематикою досліджень протягом останніх років [9]. Однією з найбільш перспективних серед існуючих на сьогодні ПТП II ряду, рекомендованих для лікування МРТБ є група фторхинолонів. Дана група ПТП має вищу активність щодо респіраторних патогенів та низку переваг, таких, як: висока біодоступність, оптимальні фармакологічні параметри, зумовлені високим проникненням в клітини макроорганізму з високим рівнем концентрації, що дозволяє досягти терапевтичного ефекту за допомогою низьких доз препаратів при пероральному застосуванні [6, 8].

Національні стандарти [2, 3] ведення хворих на МРТБ передбачають включення в режими АМБТ одного із Q,

зокрема офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx) чи гатифлоксацину (Gfx). Аналогічну антимікобактеріальну активність з Q також проявляють лінезолід (Lzd) та інші (меропенем- Mr) представники таких антибіотиків як відповідно оксазолідонів і карбапенемів (1, 4).

Метою дослідження було порівняти ефективність і переносимість АМБТ з включенням фторхінолонів із різних поколінь та деяких інших антибіотиків з антимікобактеріальною активністю (Lzd, Mr), в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю у поєднанні з ВІЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 96 ВІЛ-позитивних хворих з діагностованим МРТБ, які лікувалися на клінічних базах Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця у 2005–2015 рр.

За дизайном дослідження контрольоване, рандомізоване. Хворі підбиралися за критеріями введення та виведення згідно з вимогами Належної клінічної практики (GSP).

Загальними для всіх хворих були такі критерії введення: вік 18 років і більше; клінічні, променеві і лабораторні ознаки туберкульозу легень і позалегенових локалізацій із підтвердженою мультирезистентністю (МБТ+, Резист.І+як мінімум до Н і R) за даними тесту медикamentозної чутливості (ТМЧ) мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) I ряду, проведеного протягом останніх 3 міс; добровільна згода хворого на участь в обстеженні і лікуванні.

Критерії виведення: гіперчутливість до досліджуваних препаратів; вагітність; вік 17 років і молодший; хворі із серйозною аритмією, через яку мали потребу в прийомі відповідних препаратів; на ЕКГ продовження інтервалу QT > 450 мс; захворювання сухожилів та зв'язок.

Вік хворих був від 19 до 56 років. Чоловіків було 63 (65,6 %), жінок — 33 (34,4 %).

На старті інтенсивної фази (ІФ) основного курсу (ОК) АМБТ бактеріовиділення визначалося у хворих, як правило, бактеріоскопічно і в усіх — методом посіву. Всі вони виділяли мультирезистентні МБТ. До Н і R була резистентність у всіх (100 %) хворих, до стрептоміцину (S) — у 98,0 %, до етамбутолу (E) — у 86,4 % і до піразинаміду (Z) — у 21,8 %. Що стосується ПТП II ряду, які визначені у 72 (75,0 %) хворих, то за даними ТМЧ, що надходили через 1–3 місяці і більше від старту ІФ ОК АМБТ, до Km або Am була резистентність МБТ у 59,7 %, до етіонаміду (Et) або протіонаміду (Pt) — у 52,7 %, до Ofx — у 43,0 %, до ПАСКу (Pas) — у 13,8 %, до Сту 9,7 %, до Lfx — у 5,5 %.

Із клінічних форм переважав ТБ легень (92,7 %): інфільтративний (32,4 %) і дисемінований (44,7 %), рідше (15,6 %) інші його форми (вогнищевий, фіброзно-кавернозний, казеозна пневмонія). У 7 (7,3 %) хворих був позалегеновий ТБ з ураженням лімфатичних вузлів (4 хворих), декількох органів (міліарний — 2) і хребта (1). Крім того, діагностовано прижиттєво поєднані локалізації ТБ: оболонки і речовини головного мозку (21,8 %), плеври (11,5 %), кісток (3,1 %), селезінки (3,1 %), нирок (3,1 %), печінки (3,1 %), бронхів і гортані (3,1 %), кишківника (1,1 %).

У 48 (50,0 %) хворих виявлено деструктивний ТБ: в легенях (40,6 %), лімфатичних вузлах (4,2 %) та інших органах (5,2 %).

Обстежувалися хворі за традиційними клінічними і лабораторними методами, зокрема з підтвердженням ВІЛ-інфекції за допомогою ІФА двократно, за потреби — методами імуноблоту та ПЛР і в разі її виявлення призначалися імунологічні методи (рівень CD₄+Т-лімфоцити) і вірусне навантаження та на наявність хронічних вірусних гепатитів С і В.

Усіх хворих залежно від покоління Q, включеного в стартовий режим АМБТ за даними ТМЧ до ПТП I ряду методом рандомізації розподілено на чотири групи, які були однакові за профілем резистентності МБТ та ВІЛ-інфекцією, а саме: I група — 24 хворих, які отримували режим АМБТ з включенням Mfx по 400 мг per os або довенно один раз на добу; II група — 24 хворих, які отримували режим АМБТ з включенням Gfx по 400 мг per os або довенно один раз на добу; III група — 24 хворих, які отримували режим АМБТ з включенням Lfx по 500 мг з масою тіла ≤ 50 кг і по 750–1000 мг з масою тіла > 50 кг per os або довенно один раз на добу і IV група — 24 хворих, які отримували режим АМБТ з включенням Ofx по 800 мг per os або довенно з масою тіла ≤ 50 кг і по 800–1000 мг per os або довенно з масою тіла > 50 кг один раз на добу.

Хворим усіх 4 груп від самого початку ІФ АМБТ призначалися згідно ТМЧ МБТ до ПТП I ряду режими за 4 категорією, які включали від 5 до 7, переважно 5–6 препаратів, що вводилися щоденно або 6 разів на тиждень. Це Z, E, S, Km(Am), Q (Ofx, Lfx, Gfx, Mfx), Pt (Et), Cs (Trd), Pas. Після отримання результатів ТМЧ МБТ до ПТП II ряду проводилася відповідна корекція схем АМБТ, яка продовжувалася до її (ІФ) завершення. Хворим II групи з РезистII (0) при відсутності позитивної клінічної динаміки схеми АМБТ замінювалися на Z CmMfx (Gfx, Lfx), Cs(Trd). Винятками були хворі будь-якої групи із міліарним туберкульозом (ТБ), казеозною пневмонією, ТБ менінгоенцефалітом і ТБ кишківника, з приводу яких ПТП застосовувалися переважно парентерально протягом перших місяців із додаванням Lzd і/або Mr, які вводилися також довенно. Тривалість ІФ — 8 (6) міс. Режими АМБТ у продовженій фазі (ПФ), яка тривала від 12 до 16 міс, включали від 4 до 5 ПТП з обов'язковим застосуванням Q, до яких зберігалася чутливість МБТ за даними ТМЧ або позитивними клінічними даними. Режим АМБТ після отримання результатів ТМЧ до ПТП I ряду було скориговано у 84 (88,0 %) хворих. Корекція полягала в заміні Ofx на Lfx або Lfx на Gfx чи Mfx у разі резистентності до Ofx чи Lfx відповідно; Km (Am) на Cm у разі резистентності.

65 (67,5 %) хворих на МРТБ із різних груп, крім АМБТ без застосування R, отримували антиретровірусні препарати (АРВП) першої лінії для лікування ВІЛ-інфекції: іфавіренц (EFV)+ламівудин (ЗТС)+зидовудин (АЗТ).

Результати АМБТ оцінювалися по завершенню ІФ на підставі комплексного вивчення клініко-променевих та мікробіологічних показників за такими критеріями: частота та терміни припинення мікобактеріовиділення, регресії променевих змін у легенях та інших органах.

Наприкінці ОК АМБТ за 4-ою категорією визначалося її ефективність шляхом когортного аналізу у відповідності до Національних чинних протоколів [2, 3].

Таблиця 1

Порівняльна ефективність і переносимість моксифлоксацину (I група хворих), гатифлоксацину (II група хворих), левофлоксацину (III) і офлоксацину (IV) в комплексному лікуванні ВІЛ-позитивних хворих на МРТБ (РРТБ) наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

Групи хворих	Кількість хворих	Результати антимікобактеріальної терапії наприкінці інтенсивної фази								
		Припинення бактеріовиділення			Регресія локального туберкульозного процесу			Побічні реакції		
		Частота		Середні терміни	Частота		Середні терміни	Частота		
		п	абс.	%	міс	абс.	%	міс	абс.	%
I в т.ч.	МРТБ	24	18	75,0 ^x	3,3 ± 0,2	20	83,0 ^x	5,7 ± 0,3	13	54,0
	РРТБ	6	4	67,0 ^x	3,4 ± 0,1	5	83,0 ^x	5,9 ± 0,2	3	50,0
II в т.ч.	МРТБ	24	17	71,0 ^x	3,4 ± 0,3	19	78,0 ^x	6,0 ± 0,3	14	58,0
	РРТБ	5	3	60,0 ^x	3,4 ± 0,2	4	80,0 ^x	6,1 ± 0,1	3	60,0
III в т.ч.	МРТБ	24	12	50,0	3,7 ± 0,2	15	62,0 ^x	6,3 ± 0,4	14	58,0
	РРТБ	6	2	33,0 ^x	3,6 ± 0,1	3	50,0 ^x	6,4 ± 0,1	3	50,0
IV в т.ч.	МРТБ	24	5	21,0	3,8 ± 0,3	7	29,0	6,4 ± 0,4	15	62,0
	РРТБ	7	0	0	0	1	14,0	6,5	5	71
Разом в т.ч.	МРТБ	96	52	54,0	3,5 ± 0,25	61	64,0	6,3 ± 0,3	56	58,0
	РРТБ	24	9	38,0	3,0 ± 0,1	13	54,0	6,3 ± 0,1	14	58,0

Примітка: ^x — Різниця відносно показників IV групи хворих вірогідно відрізняється (p < 0,05).

Переносимість АМБТ з включенням Q, у тому числі на тлі АРТ, оцінювалася протягом усього періоду дослідження на підставі скарг хворого, результатів об'єктивного і променевого обстеження та відхилень показників загального аналізу крові, загального аналізу сечі і біохі-

мічного аналізу крові, а також імунологічного аналізу крові у випадках проведення АРТ.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакетів Microsoft Office Excel 2007 та StatSoft/Statistica 8.0 з використанням загальноприйнятих методів (медіана та довірчі інтервали) та порівняльної статистики (χ^2). Вірогідними вважалася різниці при рівні статистичної значущості p < 0,05, p < 0,01.

Результати та обговорення

Як видно із табл.1, під час ІФ АМБТ через 3,3–3,8 міс мікобактеріовиділення припинилося у 18 (75,0 %) хворих I групи (Mfx), у 17 (71,0%) — II групи (Gfx) проти 5 (21,0 %) — IV групи (Ofx), що відповідно на 54,0 % і 50,0 % більше та вірогідно відрізняється від IV групи (p < 0,05), а також на 25,0 % і 21,0 % більше від III групи з Lfx (p > 0,05).

Через 5,7–6,4 міс зникли клініко-лабораторні симптоми локального туберкульозу у 20 (83,0 %) хворих I групи, у 19 (78,0 %) — II групи, у 15 (62,0 %) — III групи, що вірогідно відрізняється від IV групи (7 хворих або 29,0 %, p < 0,05). На кінець ІФ АМБТ побічні реакції (ПР) від ПТП і АРВП спостерігалися у 13 (54,0 %) хворих I групи, у 14 (58,0 %) — II групи, також у 14 (58,0 %) — III групи, що мало відрізняється від IV групи — 15 (62,0 %) хворих (p > 0,05). При цьому в кожній із чотирьох груп хворих кількість ПР, які причиняють АРВП, обмежуються одинарними цифрами (від 6,0 до 9,0 %) і суттєво не відрізняються (p > 0,05).

Результати комплексного лікування хворих на ко-інфекцію МРТБ(РРТБ)/ВІЛ у кінціОК АМБТ залежно від вихідного застосування фторхінолонів із різних поколінь наведені в табл.2.

Таблиця 2

Результати лікування ВІЛ-позитивних хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю в кінці основного курсу АМБТ залежно від вихідного застосування фторхінолонів

Показник на кінець основного курсу АМБТ ¹		Група, підгрупа і кількість хворих								Разом, n=96	
		I, n=24		II, n=24		III, n=24		IV, n=24		Разом, n=96	
		Mfx ² (МРТБ: n=18) (РРТБ: n=6)	Gfx ³ (МРТБ: n=19) (РРТБ: n=5)	Lfx ⁴ (МРТБ: n=18) (РРТБ: n=6)	Ofx ⁵ (МРТБ: n=17) (РРТБ: n=7)	(МРТБ: n=72) (РРТБ: n=24)					
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1.0. Ефективне лікування	МРТБ	15	83,0 ^x	15	79,0 ^x	12	67,0 ^x	6	35,0	48	67,0
	РРТБ	5	83,0 ^x	5	80,0 ^x	3	50,0 ^x	1	14,0	13	54,0
Вилікування	МРТБ	14	78,0 ^x	14	73,7 ^x	10	55,0	5	29,4	43	60,0
	РРТБ	4	67,0 ^{x#}	3	60,0 ^x	2	33,0 ^x	0	0	9	38,0
Лікування завершено	МРТБ	1	6,0	1	5,0	2	11,0	1	6,0	5	7,0
	РРТБ	1	17,0	1	20,0	1	17,0	1	14,0	4	17,0
2.0. Невдале лікування	МРТБ	0	0	0	0	0	0	1	6,0	1	1,0
	РРТБ	0	0	0	0	1	17,0	0	0	1	4,0
3.0. Померло	МРТБ	2	11,0 ^x	2	10,5 ^x	4	22,0 ^x	9	57,0	17	24,0
	РРТБ	0	0 ^x	1	20,0 ^x	2	33,0 ^x	6	86,0	9	38,0
4.0. Лікування перерване	МРТБ	0	0	1	5,0	1	6,0	0	0	2	3,0
	РРТБ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.0. Вибули	МРТБ	1	6,0	1	5,0	1	6,0	1	6,0	4	6,0
	РРТБ	1	17,0	0	0	0	0	0	0	1	4,0
Побічні реакції	МРТБ	6	33,0	7	37,0	6	33,0	7	41,0	26	36,0
	РРТБ	2	33,0	2	40,0	2	33,0	3	43,0	9	38,0

Примітка:¹ — АМБТ — антимікобактеріальна терапія; ² — Mfx — моксифлоксацин; ³ — Gfx — гатифлоксацин; ⁴ — Lfx — левофлоксацин; ⁵ — Ofx — офлоксацин; ^x — різниця відносно показників IV групи хворих вірогідно відрізняється (p < 0,05); [#] — різниця відносно показника III групи хворих вірогідно відрізняється (p < 0,05).

Як свідчать дані табл. 2, в результаті застосування удосконаленого режиму АМБТ на основі Mfx чи Gfx ефективність лікування МРТБ у ВІЛ-позитивних хворих виявилася вірогідно вищою за частотою виліковування туберкульозу і узагальненим показником «ефективне лікування» у порівнянні з аналогічними показниками хворих IV групи, які отримували офлоксацин. При цьому, суттєво підвищується ефективність лікування хворих з ко-інфекцією РРТБ/ВІЛ.

При завершенні ОК АМБТ побічні реакції від ПТП і АРВП спостерігалися у 8 (33,0 %) хворих I групи, у 9 (37,0 %) — II групи, у 8 (33,0 %) — III групи, що мало відрізняється від IV групи — 10 (41,0 %). Відносно невисока частота ПР під час фази продовження АМБТ зумовлена меншою кількістю ПТП (4–5) з відміною аміноглікозидів, капреоміцину і нерідко піразинамиду.

Після приєднання АРТ до АМБТ у середньому через 2–5 тижнів спостерігалася погіршення перебігу туберкульозу легень, у тому числі з ураженням позалегенових локалізацій, зокрема гострий менінгоенцефаліт — МЕЦ (9 випадків), що визначалося як синдром відновлення функції імунної системи (СВФІС) — у 11 (17,0 %) з 65 хворих.

Таким чином, моксифлоксацин, гатифлоксацин і в меншій мірі левофлоксацин в режимах АМБТ мають високу та помірну клінічну ефективність у комплексному лікуванні хворих на МРТБ(РРТБ)/ВІЛ на тлі АРТ у порівнянні з мало задовільною клінічною ефективністю офлоксацину.

Висновки

1. Моксифлоксацин і гатифлоксацин у режимах інтенсивної фази (ІФ) антимікобактеріальної терапії

(АМБТ) ВІЛ-позитивних хворих із МРТБ при її завершенні з вірогідністю ($p < 0,05$) підвищують частоту регресії локального туберкульозу відповідно на 54,0 % і 49,0 % та обумовлюють припинення бактеріовиділення — на 54,0 % і 50,0 %, а при завершенні основного курсу АМБТ також з вірогідністю ($p < 0,05$) досягається ефективне лікування у 83,0 % і 78,0 % проти 29,0 % групи порівняння, режими АМБТ якої включають офлоксацин. Аналогічну закономірність проявляє і левофлоксацин.

2. Режими АМБТ з включенням фторхінолонів, в тому числі на тлі АРТ, у ВІЛ-позитивних хворих на МРТБ мають задовільну переносимість і є безпечними та сумісними з антиретровірусними препаратами, викликаючи несерйозні побічні реакції під час ІФ (від 46,0 до 54,0 % випадків) і фази продовження АМБТ (від 25,0 до 33,0 % випадків), які не вимагають відміни комплексного лікування. Серйозні побічні реакції у вигляді гепатотоксичних і ототоксичних проявів зустрічаються у 8,0 % хворих.

3. На період до остаточної верифікації діагностованого МРТБ з офлоксацин- і (або) аміноглікозид-резистентним, що затримується, ВІЛ-позитивному хворому рекомендується призначати за 4 категорією схему АМБТ із 5–6 препаратів (Z + Mfx (Gfx, Lfx) + Cm + Cs(Trd) + Pas і (або) Pt (Et), яка доповнюється лінезолідом і (або) меропенемом з довшим введенням упродовж перших щонайменше 4 тижнів у випадку МРТБ із несприятливим перебігом.

4. Отримані нами дані про різну кількість (10,5–86,0 %) померлих і причини вибуття за підсумками когортного аналізу є мотивацією для наступного найдетальнішого вивчення ефективності лікування залежно від вихідного стану імунodefіциту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рамзан, Н. І. Ефективність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2014. — 16 с.
2. Наказ МОЗ України від 28.05.2008 р. № 276 про «Затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання — туберкульоз та ВІЛ-інфекцію» [Текст]. — К., 2008. — 80 с.
3. Наказ МОЗ України від 31.12.2014 р. №1039 про «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) [Текст]. — К., 2014. — 61 с.
4. Петренко, О. О. Обґрунтування застосування меропенему в лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2012. — 16 с.
5. Фещенко, Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — К.: Здоров'я, 2013. — 703 с.
6. Jahnson, J. L. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis [Text] / J. L. Jahnson, D. J. Hadad, W. H. Boom et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2006. — №10. — P. 605–612.
7. Lim, S. S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman et al. // Lancet. — 2012. — Vol. 380. — P. 2224–2260.
8. Rustomjic, R. A Phase II study of the sterilizing activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis — 2013 revision [Text] / R. Rustomjic, C. Lienhardt, T. Kanyok et al. // Geneva, Switzerland. — 2013. — 47 p.
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [Text] / Geneva, Switzerland. — 2013. — 306 p.
10. World Health Organization. Roadmap to prevent and combat drug resistant tuberculosis [Electronic resource]. — Режим доступу: <http://euro.who.int/data/assets/pdf/file/2014/152015/e95786.pdf>.

REFERENCES

1. Ramzan NI. *Efektivnist linezolidu v kompleksnomu likuvanni khvoryukh na multyrezystentnyy tuberkuloz iz rozshyrenyu rezystentnosti*. Avtoreferat dissertatsiyi kandydata medychnykh nauk (The effectiveness of linezolid in the treatment of patients with drugresistant tuberculosis and tuberculosis with enhanced resistance. Avtoreferat disertatsii kandidata meditsinskikh nauk). Kyiv. 2014;16 p.
2. *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 28.05.2008 r. № 276 pro "Zatverdzhennya klinichnogo protokolu nadannya medychnoyi dopomogy khvorym na poyednani zakhvoryuvannya — tuberkuloz ta VIL-infektsiyu"* (Decree of MOH of Ukraine from 28.05.2008 № 276. "On approval of the clinical protocol of care for patients with combined disease — tuberculosis and HIV infection"). Kyiv. 2008;80 p.
3. *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 31.12.2014 r. № 1039 pro "Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtrynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy pry ko-infektsiyi (tuberkuloz/VIL-infektsiya/SNID)* (Decree of MOH of Ukraine from 31.12.2014 №1039 of "Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical help co-infection (TB/HIV/AIDS)). Kyiv. 2014;61 p.
4. Petrenko OO. *Obgruntuvannya zastosuvannya meropenemu v likuvanni khvoryukh na khimiozestentnyy tuberkuloz*. Avtoreferat dysertatsiyi kandydata medychnykh nauk (Justification use of meropenem in the treatment of drugresistant tuberculosis. Dissertation of the candidate of medical sciences). Kyiv. 2012;16 p.
5. Feshchenko Yul, Melnyk VM. *Organizatsiya kontrolyu za khimiozestentnym tuberkulozom v Ukrayini* (The organization of control of drugresistant tuberculosis in Ukraine). Kyiv: Zdorovya. 2013;703 p.
6. Jahnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2006;10:605–612.
7. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2224–2260.
8. Rustomjic RA, Lienhardt C, Kanyok T, et al. Phase II study of the sterilizing activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis — 2013 revision. Geneva, Switzerland. 2013;47 p.
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland. 2013;306 p.
10. World Health Organization. Roadmap to prevent and combat drug resistant tuberculosis. Available at: <http://euro.who.int/data/assets/pdf/file/2014/152015/e95786.pdf>.