Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА установа

„Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України”

На правах рукопису

**Вольський ярослав валентинович**

УДК 616.24.-002.5.036-085.001.5

**Ефективність стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень, які потребують повторного лікування**

14.01.26 — фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

|  |
| --- |
| Науковий керівникЧеренько Світлана Олександрівнадоктор медичних наук, професор |

Київ — 2009

**З М І С Т**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стор. |
| Перелік умовних ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ I ТЕРМІНІВ ................................................................................ | 4 |
| ВСТУП ………………………………………………………………………… | 6 |
| РОЗДІЛ 1 Огляд літератури та вибір напрямків дослідження....................... | 16 |
| 1.1. Медикаментозна резистентність МБТ до антибактеріальних препаратів у хворих, що раніше лікувались.................................................... | 17 |
| 1.2. Групи ризику щодо мультирезистентного туберкульозу........................ | 24 |
| 1.3. Тактика лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які раніше лікувались, та рецидиви захворювання............................ | 27 |
| 1.4.Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які раніше лікувались, та рецидиви захворювання...................................................................................................... | 34 |
| 1.5. Лікування хворих із підозрою мультирезистентного туберкульозу легень …………………………………………………………………………. | 37 |
| РОЗДІЛ 2 Клінічна характеристика хворих та методика їх лікування, матеріали та методи дослідження................................................................. | 40 |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих та методика їх лікування .................... | 40 |
| 2.2. Методи обстеження хворих ...................................................................... | 48 |
| 2.3. Методика лікування хворих на туберкульоз ............................................  | 49 |
| 2.4. Оцінка результатів лікування та переносимості хіміотерапії................ | 51 |
| 2.5. Статистична обробка результатів дослідження ……………………….. | 52 |
| РОЗДІЛ 3 Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які були раніше лікованими, та рецидиви захворювання і групи ризику щодо мультирезистентного туберкульозу.............................................................. | 53 |
| 3.1.Частота і профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які були раніше лікованими, та рецидиви захворювання.......................................................... | 53 |
| 3**.**2. Групи ризику щодо мультирезистентного туберкульозу........................ | 61 |
| Розділ 4 Ефективність стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для лікування раніше лікованих хворих з вперше діагностованим туберкульозом та рецидивами захворювання................................................. | 64 |
| 4.1. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорій і емпіричних режимів хіміотерапії для лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом та рецидивами захворювання, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії............................... | 64 |
| 4.2. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії для 4 категорії для лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом та рецидивами захворювання, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії .............................................................................................. | 73 |
| РОЗДІЛ 5 Переносимість стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для лікування раніше лікованих хворих з вперше діагностованим туберкульозом та рецидивами захворювання..................... | 77 |
| РОЗДІЛ 6. Вартість-ефективність стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для лікування раніше лікованих хворих з вперше діагностованим туберкульозом та рецидивами захворювання..................... | 84 |
| Аналіз та Обговорення результатів………………….................... | 90 |
| Висновки…………………………………………………………………… | 112 |
| Практичні рекомендації…………………………………………….... | 116 |
| ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ…………………………………......................................... | 117 |
|  |  |

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

|  |  |
| --- | --- |
| Абс. — абсолютна величина | H — ізоніазид |
| АБП – антимікобактеріальні препарати | K — канаміцин |
| ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз | Lev — левофлоксацин  |
| ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я | R — рифампіцин  |
| г – грам | OR — відношення шансів |
| г/л – грам на літер | Q — фторхінолон |
| КСБ – кислото-стійки бактерії | S — стрептоміцин |
| МБТ– Micobacterium tuberculosis | Z — піразинамід |
| міс – місяць |  |
| МР ТБ — мультирезистентний туберкульоз |  |
| мг/л — міліграм на літер |  |
| ОКХТ — основний курс хіміотерапії |  |
| ПТП — протитуберкульозні препарати |  |
| РТБ – рецидив туберкульозу |  |
| ст. — ступінь |  |
| ТМЧ — тест медикаментозної чутливості |  |
| умов. од. — умовні одиниці |  |
| ХТ — хіміотерапія |  |
| Am — амікацин |  |
| CI — конфеденційний інтервал |  |
| Cp — капреоміцин |  |
| Cs — циклосерин |  |
| E — етамбутол |  |
| Et — етіонамід |  |
| Pas – парааміносаліцилова кислота  |  |

**ВСТУП**

 В Україні в теперішній час існує несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу, оскільки продовжують визначати високий рівень захворюваності та смертності від туберкульозу. Одним із загрозливих факторів є зростання кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). За даними різних авторів, мультирезистентність МБТ (MР) серед нових випадків туберкульозу становить понад 10 %, серед випадків повторного лікування – 30 - 40 % [1, 4, 12, 21, 44, 54, 230, 233, 234, 237-239].

На сьогодні в усьому світі визначається тенденція до збільшення кількості хворих із мультирезистентним туберкульозом легень, який є однією з самих несприятливих форм захворювання та представляє серйозну епідеміологічну небезпеку [49, 55, 164, 211, 217, 226, 230, 233, 234, 239]. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз майже в 2 рази нижча, ніж пацієнтів з новими випадками захворювання, які виділяють мікобактерії туберкульозу (МБТ), що обумовлено резистентністю до самих активних протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду та рифампіцину [9, 47, 56, 88, 210, 221, 222, 223, 228]. За даними ВООЗ частота первинної медикаментозної резистентності до якого-небудь препарату становить у середньому 10,4 %, до 4 протитуберкульозних препаратів — 0,2 %. Частота вторинної медикаментозної резистентності до якого-небудь протитуберкульозного препарату значно вища, вона становить в середньому 36,0 %, до всіх 4 протитуберкульозних препаратів — 4 %, мультирезистентності — 13,0 %. [237-239].

Тактика у відношенні випадків мультирезистентного туберкульозу визначена в рекомендаціях ВООЗ [220, 235] і полягає у застосуванні індивідуальних схем хіміотерапії 24-місячної тривалості із включення протитуберкульозних препаратів II ряду. Однак це стосується вже встановлених випадків такої форми захворювання.

Діагностика мультирезистентного туберкульозу відбувається на підставі результатів невдалого лікування препаратами І ряду та даних тесту медикаментозної чутливості, який виявляє резистентність МБТ до ізоніазиду та рифампіцину. При використанні рутинних методів лабораторної діагностики туберкульозу, які широко застосовуються в країнах з низьким рівнем доходу, результат тесту чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів отримують через 3 – 3,5 міс від першого обстеження пацієнта [63, 74]. Прискорені методи визначення чутливості МБТ дозволяють отримати результат через 4 тижні. Проте, вони мають високу вартість і в більшості протитуберкульозних диспансерах України не доступні [231, 135].

Невирішеною проблемою у світі залишається лікування хворих з високим ризиком мультирезистентності та з невстановленою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, яким потрібно проводити повторний курс хіміотерапії [26, 210, 215, 216 ]. В літературі наводять значну кількість груп ризику щодо мультирезистентного туберкульозу, які являють собою значні контингенти, включаючи хворих, що проживають на території з високою частотою мультирезистентного туберкульозу [131, 220, 235]. У країнах пострадянського простору проводились лише поодинокі дослідження стосовно визначення груп хворих із високим ризиком наявності мультирезистентного туберкульозу [26, 40, 55]. Основні із них: контакт із хворим на мультирезистентний туберкульоз [36, 56], несистематичне та нерегулярне лікування на попередніх етапах [57, 73], визначення виражених деструктивних змін у легенях [23, 46, 52, 61, 62], наявність ВІЛ [59, 60]. Але цей контингент дуже великий і потребує більш детального визначення щодо ризику наявності у них мультирезистентності МБТ.

 Існує декілька підходів до лікування хворих, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії:

* продовжувати попередній режим хіміотерапії (якщо перерва в лікуванні менше 2 місяців [63, 152 ];
* призначити стандартний 5-компонентний режим хіміотерапії за 2 клінічною категорією із застосуванням протитуберкульозних препаратів І ряду [ 63];
* призначати стандартний режим хіміотерапії для 4 клінічної категорії згідно з даними чутливості по регіону або, що рекомендовані ВООЗ [69, 150, 151, 235 ];
* призначати 6-компонентний емпіричний режим хіміотерапії (за даними попереднього лікування або результатів тесту чутливості особи з одного вогнища контакту) [15, 19, 20, 22, 29, 51];
* не лікувати хворого до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ (якщо дозволяє клінічна ситуація) [235].

Жоден з цих підходів не є універсальним, оскільки має як переваги так і недоліки [15, 19, 20, 22, 29, 51, 69, 151, 235]. На сьогодні не визначена найкраща тактика щодо ведення пацієнтів з повторним лікуванням та високим ризиком мультирезистентності. По-перше, через те що не встановлені групи високого ризику мультирезистентності серед осіб з повторним лікуванням, а по-друге, через те що не проводились контрольовані дослідження по вивченню ефективності цих тактик. ВООЗ схиляється до того, що краще застосовувати стандартні режими для лікування хворих з повторним лікуванням, оскільки через стандартизацію вони менш уразливі щодо ризику подальшого поширення мультирезистентності [235]. Однак ці висновки суто теоретичні і не підтверджені контрольованими дослідженнями. Крім того, необхідно відпрацювати стандартний режим для кожної країни, а можливо й для регіону країни на підставі даних епідмоніторингу медикаментозної резистентності МБТ [222, 239].

Необхідність застосування стандартних режимів хіміотерапії у хворих з високим ризиком мультирезистентного туберкульозу обумовлена також недоліками тесту медикаментозної чутливості МБТ [150, 151, 167, 173, 175, 185, 196, 235]. По-перше, результат тесту чутливості, який проводять на твердому середовищі Левенштейна-Йенсена, отримують після 3-х місяців від моменту обстеження пацієнта [63, 231]. Крім того, результати тесту медикаментозної чутливості є надійними тільки у відношенні ізоніазиду та рифампіцину і дані *in vitro* повністю корелюють із клінічною ефективністю цих препаратів [63, 69, 150, 151, 167, 185]. Для етамбутолу і стрептоміцину визначена резистентність *in vitro* не означає їх клінічної неефективності, і дані про чутливість до цих препаратів є більш надійними, ніж про резистентність[69, 150, 175]. Для визначення резистентності до піразинаміду необхідні діагностичні системи BACTEC, які недоступні більшості країн з низьким рівнем доходу [74, 212].

Результати тесту до протитуберкульозних препаратів ІІ ряду є також не надійними [150, 151, 173, 175, 217]. Існує багато нюансів при трактуванні тесту медикаментозної чутливості при визначенні резистентності до препаратів 2 ряду, що вимагає їх інтерпретації виключно досвідченими фахівцями в галузі лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [150, 235]. Остаточно не визначені критичні концентрації для препаратів 2 ряду і визначення резистентності до кожного препарату широко варіюють навіть в кращих лабораторіях [150, 167, 173, 175, 185]. Результати дослідження, метою яких було встановлення стандартних критичних концентрації, є суперечливими [150, 212, 213, 217]. Однак на сьогодні доведено, що дані про резистентність до офлоксацину/ципрофлоксацину, канаміцину є досить надійними, якщо вони співпадають з історією попереднього лікування пацієнтів в країні [150, 235].Враховуючи вище викладене, діагноз мультирезистеного туберкульозу виставляють, в першу чергу, на підставі результатів лікування, які підтверджуються даними тесту медикаментозної чутливості, а не навпаки. Крім того, зважаючи на ненадійність та варіабельність результатів тесту медикаментозної чутливості до препаратів 2 ряду, прийнята концепція про те, що усі хворі чутливі до циклосерину та ПАСКу, якщо в країні немає попередньої історії застосування цих препаратів [173, 175, 217].

ВООЗ рекомендує в країнах, де широко не застосовували препарати 2 ряду, хворим на вперше діагностований туберкульоз легень із невідомою медикаментозною резистентністю МБТ для проведення повторного курсу лікування до визначення її результатів застосовувати в інтенсивну фазу хіміотерапії стандартний режим із 5 препаратів: етамбутол + піразинамід + фторхінолон + один із аміноглікозидів за виключенням стрептоміцину + етіонамід або циклосерин (перевага надається етіонаміду) (EZКQEt) [235].

Але в багатьох країнах, а саме в країнах післярадянського простору, є попередня історія застосування протитуберкульозних препаратів 2 ряду, причому цими препаратами були тільки канаміцин, фторхінолони та етіонамід [20, 25, 30] . Тому в цих країнах в стандартних режимах рекомендують використовувати циклосерин, капреоміцин, а замість фторхінолонів — Рas (EZCpCsPas) [69, 101, 235]. Проте ці рекомендації не підтверджені науковими дослідженнями і цей режим не порівнювали з частотою медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів 2 ряду [4, 12, 122].

В Україні капреоміцин і циклосерин централізовано закуповують в невеликій кількості для хворих на мультирезистентний туберкульоз із розширеною медикаментозною резистентністю МБТ через обмежене фінансування і високою вартістю цих препаратів. У зв'язку з цим, нами буде застосований інший стандартний режим, у котрий не входять капреоміцин і циклосерин: етамбутол + піразинамід + фторхінолон + канаміцин або амікацин + етіонамід (EZQKEt), що передбачено Наказом МОЗ України від 09.06.2006 року № 384 [66].

Однак враховуючи рекомендації ВООЗ щодо обмеження включення в режим хіміотерапії препаратів, які тривалий час застосовувались в країні, у нашому дослідженні ми будемо застосовувати стандартний режим хіміотерапії для 4 клінічної категорії, де замість етіонаміду буде призначатися ПАСК (EZQKPas), оскільки етіонамід безперервно застосовують в Україні протягом майже 50 років [20, 28].

В Україні була поширена науково не обґрунтована клінічна практика застосування емпіричних режимів хіміотерапії для повторного лікування у хворих із високим ризиком мультирезистентності [9, 20, 22]. Лікарі збирали анамнез попереднього лікування та підбирали режим хіміотерапії здебільше з ліків, які пацієнт або не застосовував, або приймав нетривалий термін. Однак ніколи не проводилось дослідження їх ефективності, а враховуючи подальший ріст первинної та вторинної мультирезистентності в Україні, можна допустити, що така практика зіграла негативну роль [26, 29, 88].

Усі ці питання стали задачами даного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України „Вивчити ефективність стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії у хворих із повторним лікуванням та високим ризиком мультирезистентного туберкульозу легень” (№ державної реєстрації 0101U000387).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, що раніше лікувались та в яких невідома чутливість збудника до протитуберкульозних препаратів, шляхом розробки стандартних режимів антимікобактеріальної терапії на підставі визначення поширеності медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів серед різних контингентів таких хворих.

1. **Задачі дослідження:**

1. Вивчити поширеність та профіль мультирезистентності МБТ у хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень та рецидивами захворювання.

2. Встановити групи ризику мультирезистентного туберкульозу легень у раніше лікованих хворих на туберкульоз.

3. Розробити стандартні режими хіміотерапії для 4 категорії та вивчити їх ефективність для лікування хворих із підозрою мультирезистентного туберкульозу легень.

4. Порівняти ефективність стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорії та емпіричних режимів хіміотерапії в лікуванні хворих із повторним лікуванням та підозрою мультирезистентного туберкульозу легень.

5. Вивчити переносимість стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорії та емпіричних режимів хіміотерапії в лікуванні хворих із повторним лікуванням та підозрою мультирезистентного туберкульозу легень.

6. Визначити вартість-ефективність стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорії та емпіричних режимів хіміотерапії та запропонувати оптимальний режим для хворих із повторним лікуванням та підозрою мультирезистентного туберкульозу легень.

**Об’єкт дослідження:** вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень; рецидиви туберкульозу легень.

**Предмет дослідження:** частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ, ефективність та переносимість стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорії, ефективність та переносимість емпіричних режимів хіміотерапії, вартість-ефективність повторного лікування хворих на туберкульоз легень.

**Методи дослідження:** клінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітини, томографія уражених ділянок легень, комп’ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії й посіву, тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів І та ІІ ряду). Дані клінічного, рентгенологічного, мікробіологічного, показники ефективності лікування туберкульозу хворих на туберкульоз оброблялися та обчислювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уілкоксона-Уітні.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше встановлено частоту та профіль медикаментозної чутливості МБТ у хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень і рецидиви захворювання. Визначено високий рівень медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду (74,9 %), у тому числі – мультирезистентність МБТ у 58,5 % хворих. Найвищий рівень резистентності МБТ у раніше лікованих пацієнтів визначають до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину з коливаннями від 52 % до 95 %.

Встановлені групи ризику щодо мультирезистентного туберкульозу легень серед контингенту хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і рецидиви захворювання, які раніше лікувались. Пацієнти з невдачею 1 та повторного курсу хіміотерапії мають високу вірогідність наявності мультирезистентності МБТ, що виключає призначення ізоніазиду та рифампіцину в режимі хіміотерапії. Пацієнти з перерваним лікуванням та рецидивами захворювання мають відносний ризик наявності мультирезистентності МБТ.

Розроблені стандартні режими хіміотерапії для 4 категорії для лікування на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, в яких невідомі результати тесту медикаментозної чутливості. Встановлено, що стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії є універсальним для лікування хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз і рецидиви захворювання та забезпечує у 60,0 % хворих 100 % співпадання призначених препаратів з даними тесту медикаментозної чутливості МБТ на відміну від емпіричного режиму та стандартного режиму для 2 категорії, які співпадають з даними тесту відповідно у 17,1 % і 1,4 % хворих.

Вперше проведений порівняльний аналіз ефективності та переносимості стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для лікування хворих з підозрою виділення мультирезистентного збудника захворювання. Доведено, що стандартний режим для 4 категорії та емпіричний режим хіміотерапії є ефективними в лікуванні хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень і рецидиви захворювання та дозволяють досягти припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази хіміотерапії стандартної тривалості, відповідно у 52,8 % та 42,8 %.

Вперше визначена вартість-ефективність стандартних і емпіричних режимів хіміотерапії для лікування хворих з підозрою виділення мультирезистентного збудника захворювання кожного режиму лікування. Доведено, що найбільш ефективними та економічними є емпіричний режим хіміотерапії із протитуберкульозних препаратів І ряду + канаміцин (амікацин) + офлоксацин(левофлоксацин) і стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії на основі етіонаміду.

**Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій**

Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало 507 пацієнтів із вперше діагностованим раніше лікованим туберкульозом легень, які лікувались і обстежувались у двох медичних центрах – ДУ ”Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України” та Чернігівському обласному протитуберкульозному диспансері. Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Застосовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих в групах. Параметричні методи використовували при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (більше 30), які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стьюдента застосовували при рівномірному розподіленні варіаційного ряду, Фішера — при нерівномірному. Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілення. U-критерію Уілкоксона-Манна-Уїтні ми застосовували через те, що він є найбільш суворим з усіх непараметричних критеріїв і аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Порівнювальні два режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчої ймовірності знаходилась у межах + 5,0 % різниці відношення показників, що порівнювались.

## Наукове значення роботи

Отримані наукові положення та висновки є **новими відомостями** про частоту та профіль медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів І та ІІ ряду серед різних контингентів хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які раніше лікувались, та рецидиви захворювання. Ці дані стали підґрунтям до формування груп ризику щодо мультирезистентного туберкульозу та раціонального використання швидких та рутинних тестів медикаментозної чутливості у хворих на туберкульоз легень, застосування певних схем хіміотерапії, які включають протитуберкульозні препарати І та ІІ ряду, до яких рідко визначають медикаментозну резистентність.

**Практичне значення отриманих результатів**

Сформовані групи ризику щодо мультирезистентного туберкульозу легень у хворих, які потребують повторного лікування, що дозволить визначити тактику щодо застосування швидких тестів медикаментозної чутливості МБТ та призначення адекватних режимів хіміотерапії. Запропоновані ефективні та економічні стандартні та емпіричні режими хіміотерапії для лікування хворих, які потребують повторного лікування (невдача лікування, перерване лікування) та у яких невідомі результату тесту медикаментозної чутливості МБТ.

 **Впровадження результатів дослідження в практику**

Основні результати роботи впроваджені (акти впровадження) в Чернігівському обласному протитуберкульозних диспансерах, в ДУ „Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського академії медичних наук України”.

**Особистий внесок здобувача**

Автором особисто здійснено розробку основних практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, клінічні дослідження. Дисертант самостійно виконав набір і обробку фактичного матеріалу, написав усі розділи дисертації, сформулював та узгодив із науковим керівником висновки й практичні рекомендації. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками ДУ „Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського академії медичних наук України”, Чернігівського обласного протитуберкульозного диспансеру.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації оприлюднені на ХІ Конгресі СФУЛТ (м. Полтава, 2006), на 15, 17 та 18 Європейських респіраторних конгресах (м. Мюнхен, 2006; Стокгольм, 2007, Берлін, 2008), доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції “Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії” (Тернопіль, 2007). доповідались й обговорювались на науково-практичній конференції ДУ „Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського академії медичних наук України” (Київ, 2007), на науково-практичній конференції до дня Науки “Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни” (Львів, 2008), на всеукраїнській науково-практичної конференції “Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання”(Київ, 2008), на IV з‘їзді пульмонологів та фтизіатрів України (Київ, 2008).

**Структура дисертації**

Дисертація обсягом 143 сторінки, ілюстрована 24 таблицями. Складається із вступу, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 239 найменувань.

**Публікації**

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 4 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (із них 1 самостійна), опубліковані 3 тези доповідей та 3 статті в матеріалах науково-практичних конференцій та міжнародних конгресів, отриманий 1 патент України.

В**ИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі – підвищення ефективності хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, що раніше лікувались та в яких невідома чутливість збудника до протитуберкульозних препаратів, шляхом розробки стандартних режимів хіміотерапії на підставі визначення поширеності медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів серед різних контингентів таких хворих, що дозволило на 27,9 % підвищити ефективність лікування туберкульозу за показником припинення бактеріовиділення та на 15,7 % зменшити частоту побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії та в 1,6 раза знизити вартість лікування хворих на туберкульоз, які потребують повторного лікування.

1. У хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз та рецидиви захворювання визначають високий рівень медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду (74,2 %), у тому числі – мультирезистентність МБТ у 58,5 % хворих. Серед цього контингенту пацієнтів поширеність резистентності МБТ неоднакова, проте в усіх групах раніше лікованих хворих визначають невисокий рівень монорезистентності (з коливаннями від 0,0 % до 8,0 %), та полірезистентності (з коливанями від 1,4 % до 13,3 %) і суттєво переважає мультирезистентність МБТ (з коливаннями від 46,5 % до 92,5 %). Найвищий рівень мультирезистентності, визначають у хворих з невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії – відповідно у 92,5 % та 88,9 % хворих. Рівень мультирезистентності в пацієнтів з перерваним лікуванням становить 46,5 %, з рецидивами захворювання – у 52,3 %.

2. Найвищий рівень резистентності МБТ у раніше лікованих пацієнтів визначають до основних протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину з коливаннями від 52 % до 95 % для ізоніазиду, від 56,0 % до 95,0 % для рифампіцину, від 50,5 % до 90,0 % для стрептоміцину. У хворих з невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії рівень резистентності до цих препаратів майже удвічі вищий, ніж у пацієнтів з перерваним лікуванням та рецидивами захворювання. Рівень резистентності МБТ до етамбутолу і піразинаміду в усіх групах раніше лікованих хворих є відносно невисоким із коливаннями від 17,5 % до 31,9 % для етамбутолу, від 18,9 % до 29,2 % для піразинаміду. У пацієнтів з невдачею повторного курсу хіміотерапії визначають високий рівень медикаментозної резистентності до канаміцину (50,0 %) та етіонаміду (42,5 %). У хворих з невдачею 1 курсу хіміотерапії резистентність МБТ до цих препаратів становить відповідно 23,8 % та 26,6 %.

3. Пацієнти з невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії мають високу вірогідність наявності мультирезистентності МБТ (відношення шансів OR 5,7 та 8,8), що виключає призначення ізоніазиду та рифампіцину в режимі хіміотерапії. Пацієнти з перерваним лікуванням та рецидивами захворювання мають відносний ризик наявності мультирезистентності МБТ (відношення шансів OR 0,62 та 0,78).

4. Стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії є універсальним для лікування хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз та рецидиви захворювання та забезпечує у 60,0 % хворих повне співпадання призначених препаратів з даними тесту медикаментозної чутливості МБТ на відміну від емпіричного та стандартного режимів для 2 категорії, які співпадають з даними тесту відповідно у 17,1 % та 1,4 % хворих. При застосуванні стандартного режиму хіміотерапії для 4 категорії визначають розбіжність призначеного режиму хіміотерапії з даними тесту медикаментозної чутливості переважно за 1-2 препаратами, тоді як при емпіричному режимі та стандартному за 2 категорією – за 2-4 препаратами. В емпіричному режимі хіміотерапії у 82,9 % хворих застосовували ізоніазид, рифампіцин, до яких визначали резистентність МБТ.

5. Стандартний режим для 4 категорії та емпіричний режим хіміотерапії є ефективними в лікуванні хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень та рецидиви захворювання та дозволяють досягти припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази хіміотерапії стандартної тривалості, відповідно у 52,8 % та 42,8 % хворих, регресії деструктивних змін в легенях – в 72,8 % та 70,0 % хворих. Подальше лікування цих хворих після відповідної корекції хіміотерапії з урахуванням даних медикаментозної чутливості МБТ високо ефективне та дозволяє досягти припинення бактеріовиділення через 5 місяців лікування у 71,9-76,9 %. Стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії викликає побічні реакції в 1,6 раза рідше, ніж емпіричний режим хіміотерапії.

6. Стандартний режим хіміотерапії для 2 категорії малоефективний для лікування вище вказаного контингенту хворих – припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази досягають у 25,7 % хворих, у 14,3 % хворих відбувається погіршання перебігу туберкульозного процесу у 24, 3 % – відсутня позитивна рентгенологічна динаміка. Після корекції лікування у відповідності до даних тесту медикаментозної чутливості через 8 місяців лікування ефективність лікування хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз та рецидиви захворювання лишається недостатньою через збільшення медикаментозної резистентності МБТ у 37,3 % хворих – припинення бактеріовиділення досягають у 49,0 % хворих.

7. Стандартні режими хіміотерапії для 4 категорії на основі етіонаміду та ПАСКу є однаково ефективними при повторному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання та дозволяють досягти припинення бактеріовиділення на завершення інтенсивної фази хіміотерапії стандартної тривалості, відповідно у 57,1 % та у 48,6 % хворих, регресії деструктивних змін в легенях – в 80,0 % та 66,7 % хворих. Кількість побічних реакцій при застосуванні цих режимів хіміотерапії була однаковою та становила 23,9 % та 30,0 %.

8. Стандартні режими хіміотерапії для 4 та 2 категорій мають задовільну переносимість і викликають переважно несерйозні побічні реакції у 24,3 % та 22,8 % хворих (p > 0,05). Серйозні побічні реакції у вигляді гепатотоксичних, ототоксичних та алергічних проявів були відповідно у 4,2 % та у 4,2 % хворих. Емпіричні режими хіміотерапії в 1,6 раза частіше викликають побічні реакції (у 40,0 % хворих), у тому числі – серйозні побічні реакції у 15,7 % хворих. Серед серйозних побічних реакцій при застосуванні емпіричних режимів хіміотерапії переважали гепатотоксичні, шлунково-кишкові – у 5,7 % та у 4,2 % хворих.

9. Найбільш ефективним та економічним є стандартні режими хіміотерапії для 4 категорії, вартість-ефективність яких в 1,6 раза нижча, ніж емпіричних режимів хіміотерапії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на туберкульоз легень з невдачею першого курсу хіміотерапії не застосовувати стандартні режими для 2 клінічної категорії, які включають ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин через високу частоту резистентності МБТ до цих препаратів;

2. Хворим з невдачею першого та повторного курсу ХТ у разі відсутності тесту медикаментозної чутливості МБТ до ПТП І ряду слід призначати стандартні режими ХТ за 4 категорією, які включають E, Z, Q, K, Et або PAS через високу частоту мультирезистентності — (88,9 + 3,7) % та (92,5 ± 4,1) %;

3. Серед хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які потребують повторного лікування, можна виділити наступні групи ризику щодо мультирезистентного туберкульозу: з невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії, з рецидивами захворювання та з перерваним лікуванням;

4. У хворих з перерваним лікуванням та рецидивом туберкульозу слід використовувати швидкі методи визначення медикаментозної резистентності (BACTEC MGIT 960), враховуючи мультирезистентність МБТ відповідно у (52,3 + 3,6) % та (42,5 + 3,5) %. У разі недоступності цих методів емпіричні режими ХТ мають перевагу над стандартним режимом за 2 клінічною категорією, оскільки будуть включати 2 препарати, які хворі раніше не отримували: HREZKQ, HREZАQ.

**АНАліз та ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

 В умовах поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні стандартизація лікування є ключовими питаннями в стратегії контролю за туберкульозом. Невирішеною проблемою у світі залишається лікування хворих з високим ризиком мультирезистентності та з невстановленою чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів, яким потрібно проводити повторний курс хіміотерапії. При використанні рутинних методик результати тесту медикаментозної чутливості МБТ зазвичай отримують через 3-4 місяці від початку лікування, що значно ускладнює проведення хіміотерапії у пацієнтів з ризиком медикаментозної резистентності. Існує декілька підходів до лікування хворих, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії [69, 150, 235]: продовжувати попередній режим хіміотерапії (якщо перерва в лікуванні менше 2 місяців; призначити стандартний 5-компонентний режим хіміотерапії за 2 клінічною категорією із застосуванням протитуберкульозних препаратів І ряду; призначати стандартний режим хіміотерапії для 4 клінічної категорії згідно з даними чутливості по регіону або, що рекомендовані ВООЗ; призначати 6-компонентний емпіричний режим хіміотерапії (за даними попереднього лікування або результатів тесту чутливості особи з одного вогнища контакту); не лікувати хворого до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ (якщо дозволяє клінічна ситуація).

Жоден з цих підходів не є універсальним, оскільки має як переваги так і недоліки [15, 19, 20, 22, 29, 51, 69, 151, 235]. В багатьох випадках лікарі використовують емпіричні режими хіміотерапії, які вони підбирають на підставі даних про попереднє лікування. Така тактика з думкою більшості дослідників призводить до поширення медикаментозної резистентності до препаратів 2 ряду. В таких випадках рекомендують застосовувати тільки стандартизоване лікування, яке має значно менший ризик збільшення медикаментозної резистентності МБТ. Однак розробка стандартних режимів хіміотерапії потребує вивчення поширення медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів як I так II ряду в регіоні.

На сьогодні не визначена найкраща тактика щодо ведення пацієнтів з повторним лікуванням та високим ризиком мультирезистентності. По-перше, через те що не встановлені групи високого ризику мультирезистентності серед осіб з повторним лікуванням, а по-друге, через те що не проводились контрольовані дослідження по вивченню ефективності цих тактик. ВООЗ схиляється до того, що краще застосовувати стандартні режими для лікування хворих з повторним лікуванням, оскільки через стандартизацію вони менш уразливі щодо ризику подальшого поширення мультирезистентності [235]. Однак ці висновки суто теоретичні і не підтверджені контрольованими дослідженнями. Крім того, необхідно відпрацювати стандартний режим для кожної країни, а можливо й для регіону країни на підставі даних епідемічного моніторингу медикаментозної резистентності МБТ [69].

Все це стало підґрунтям для планування нашого дослідження, метою якого було підвищення ефективності хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, що раніше лікувались та в яких невідома чутливість збудника до протитуберкульозних препаратів, шляхом розробки стандартних режимів антимікобактеріальної терапії на підставі визначення поширеності медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів серед різних контингентів таких хворих.

У дисертаційному дослідженні послідовно вирішувалися задачі, спрямовані на вивчення поширеності та профілю мультирезистентності МБТ у хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень та рецидиви захворювання та встановлення групи ризику мультирезистентного туберкульозу легень у хворих, що потребують повторного лікування. У подальшому були розроблені стандартні режими хіміотерапії для 4 категорії та вивчено їх ефективність для лікування хворих із повторним лікуванням та підозрою мультирезистентного туберкульозу легень. Ми порівняли ефективність та вивчили переносимість стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорії та емпіричних режимів хіміотерапії в лікуванні хворих із повторним лікуванням та підозрою мультирезистентного туберкульозу легень.

Одним з ключових завдань дослідження було визначення вартості-ефективності стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорії та емпіричних режимів хіміотерапії та визначення оптимального режиму хіміотерапії для хворих із повторним лікуванням та підозрою мультирезистентного туберкульозу легень.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних та статистичних методів дослідження.

Дослідження по встановленню частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ серед хворих на вперше діагностований туберкульозу легень, які раніше лікувались, та з рецидивами захворювання проводилось як рандомізоване ретроспективне. В нього було включено 507 хворих, у яких проводили повторне лікування в 2 терапевтичному відділенні ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України” з 2002 по 2007 роки та в Чернігівському обласному протитуберкульозному диспансері в 2006 році та за 6 міс 2007 року. Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ.

Серед них було 72 осіб на вперше діагностований туберкульоз легень, у яких зареєстровано невдачу першого курсу ХТ, 200 осіб були з перерваним лікуванням більше ніж на 2 місяці, 40 осіб з невдачею повторного курсу невдача повторного курсу (серед них були як хворі з вперше діагностованим туберкульозом легень, так і з рецидивами), яких лікували до 10 місяців за 2 клінічною категорією. У 195 хворих був рецидив туберкульозу, яких ще не лікували за 2 клінічною категорією.

Вивчення ефективності розроблених стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які потребують повторного лікування, проводили в рандомізованому контрольованому проспективному дослідженні, яке включало 210 на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) та рецидиви туберкульозу легень (РТБЛ), які лікувались у фтизіатричному відділенні ДУ „Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України” та в Чернігівському обласному протитуберкульозному диспансері протягом 2005-2007 років.

Пацієнти поступили для повторного лікування без даних тесту медикаментозної чутливості МБТ. Серед них було 76 осіб на ВДТБЛ, у яких зареєстровано невдачу першого курсу ХТ, їх лікували від 4 до 8 місяців стандартним режимом ХТ за 1 клінічною категорією; 38 осіб були з 2-3 разовим перерваним лікуванням більше ніж на 2 місяці, яких також лікували стандартним режимом ХТ за 1 клінічною категорією від 2 до 8 місяців. У 80 пацієнтів був рецидив туберкульозу, яких не лікували за 2 категорією або лікували – не більше 1-3 місяців;. У 16 осіб реєстрували невдачу повторного курсу хіміотерапії. В усіх хворих був вивчений анамнез захворювання, попереднє лікування. При включенні пацієнтів в дослідження керувалися наступними критеріями включення/виключення об’єктів вивчення у дослідження.

Рандомізованим методом шляхом випадкових чисел було сформовано 3 групи залежно від застосованого режиму ХТ: 1 група (70 осіб) отримувала стандартний режим за 4 клінічною категорією EZKQEt(PAS); 2 група (70 осіб) – стандартний режим за 2 категорією HRSEZ; 3 група (70 осіб) – емпіричний режим хіміотерапії HREZKQ. Крім того, було заплановано вивчення ефективності двох стандартних режимів хіміотерапії для 4 категорії для лікування хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень та рецидиви захворювання – EZKQPAS та EZKQEt. Ці режими розрізняються між собою тільки за одним препаратом – один режим на основі PAS, інший – на основі етіонаміду. Зазначені режими було застосовано в 1 групі хворих. Рандомізовано методом випадкових чисел хворі були розподілені на 2 підгрупи: 1 А та 1 Б, які включали по 35 осіб. У хворих 1 А підгрупи застосовували режим хіміотерапії на основі PAS – EZKQPAS, у хворих підгрупи 1 Б – на основі етіонаміду – EZKQEt.

Розраховували вартість-ефективність лікування стандартних режимів хіміотерапії. Вартість режимів хіміотерапії розраховувалась за стандартними дозами протитуберкульозних препаратів та їх вартістю, за якою вони закупляються за державні кошти. Вартість–ефективність режиму хіміотерапії — це вартість лікування, яка розрахована шляхом поділення абсолютної вартості режиму хіміотерапії на показник ефективності лікування туберкульозу, а саме відсоток припинення бактеріовиділення.

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Застосовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих в групах. Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

При вивченні частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ серед хворих на вперше діагностований туберкульозу легень та рецидиви захворювання, які раніше лікувались, ми визначили високу частоту резистентності МБТ — 74,2 %, у тому числі мультирезистентність — у 58,5 %. Тільки у 25,8 % хворих визначали чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду. Монорезистентність та полірезистентність МБТ у раніше лікованих хворих була з невисокою частотою – відповідно 6,5 % та 9,2 %, що вірогідно не відрізнялось, p > 0,05. Отже, у раніше лікованих хворих суттєво переважає мультирезистентність МБТ серед інших видів резистентності.

Серед цього контингенту частота резистентності МБТ в різних групах хворих неоднакова. Найвищий рівень резистентності МБТ визначали у хворих з невдачею 1 та повторного курсу ХТ – відповідно у 95,9 % та 100,0 %, що вірогідно не відрізнялось, p > 0,05. У цих же хворих визначали переважно мультирезистентність – відповідно у 88,9 % та 92,5 %, що вірогідно не відрізнялось, p > 0,05. Рівень монорезистентності та полірезистентності МБТ був однако невисоким – відповідно 5,6 % та 0,0 % (p > 0,05) та 1,4 % та 7,5 % (p > 0,05). Найнижчий рівень резистентності МБТ серед контингенту раніше лікованих хворих визначали в групі пацієнтів з перерваним лікуванням – у 63,0 % проти 95,9 % у хворих з невдачею 1 курсу ( p < 0,01), проти 100,0 % у хворих з невдачею повторного курсу (p < 0,01), проти 72,3 % у хворих з рецидивами туберкульозу (p < 0,05). Проте, в цій групі пацієнтів, як і в інших переважала мультирезистентність – у 46,5 %. Монорезистентність та полірезистентність МБТ були з невисокою частотою – відповідно 8,0 % та 8,5 % (p > 0,05).

У хворих з рецидивами туберкульозу рівень резистентності МБТ, також переважно за рахунок мультирезистентності, був суттєво нижчим, ніж у пацієнтів з невдачею 1 та повторного курсу хіміотерапії, проте, суттєво вищим, ніж у хворих з перерваним лікуванням. Рівень монорезистентності та полірезистентності МБТ у хворих з рецидивом туберкульозу був також однаковим та невисоким – відповідно 6,7 % та 13,3 %, що вірогідно не відрізнялось (p > 0,05).

В кожній групі раніше лікованих пацієнтів визначали найвищий рівень резистентності МБТ до основних протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину з коливаннями від 52 % до 95 % для ізоніазиду, від 56,0 % до 95,0 % для рифампіцину, від 50,5 % до 90,0 % для стрептоміцину. У хворих з невдачею 1 та повторного курсу хіміотерапії рівень резистентності до цих препаратів був майже удвічі вищим, ніж у пацієнтів з перерваним лікуванням та рецидивами захворювання. Рівень резистентності МБТ до етамбутолу і піразинаміду в усіх групах хворих був відносно невисоким і вірогідно не відрізнявся з коливаннями від 17,5 % до 31,9 % для етамбутолу (p > 0,05), від 18,9 % до 29,2 % для піразинаміду (p > 0,05).

Згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз, який базується на міжнародних стандартах [66, 68], хворим з невдачею 1 курсу хіміотерапії, перерваним лікуванням та рецидивами туберкульозу призначають повторний курс хіміотерапії, який включає 5 протитуберкульозних препаратів І ряду. Хворим з невдачею повторного курсу хіміотерапії призначають режими хіміотерапії за 4 категорією, які включають протитуберкульозні препарати І та ІІ ряду. Пацієнтів, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії, ми об’єднали в одну групу, яка включала 476 осіб. Пацієнти, яких необхідно лікувати за 4 категорією були в окремій групі. У всіх хворих визначали тест медикаментозної чутливості до ПТП як І так і ІІ ряду одночасно.

Переважну більшість пацієнтів з невдачею першого курсу хіміотерапії, перерваним лікуванням та рецидивами туберкульозу раніше лікували тільки протитуберкульозними препаратами І ряду — 436 (85,9 %) і в 71 осіб (14,1 %) застосовували протитуберкульозні препарати І та ІІ ряду. Однак за результатами тесту чутливості у 187 (36,9%), визначали резистентність не тільки до препаратів І ряду, але й до препаратів ІІ ряду. Це могло означати, що у пацієнтів була або первинна резистентність до препаратів ІІ ряду, або мало місце внурішньолікарняна суперінфекція резистентними МБТ.

Профіль резистентності МБТ у пацієнтів з невдачею першого курсу хіміотерапії, перерваним лікуванням та рецидивами туберкульозу, які потребують призначення повторного курсу ХТ за 2 клінічною категорією, свідчить про те, що в 61,5 %, 63,0 %, 59,1 % хворих визначали резистентність МБТ до основних протитуберкульозних препаратів І ряду — Н, R, S, що означає, що більше ніж половині хворих не можливо призначити повторний курс за 2 клінічною категорією. У пацієнтів з невдачею повторного курсу ХТ частота резистентності до H, R, S вірогідно вища, ніж у пацієнтів з невдачею першого курсу ХТ, перерваним лікуванням та рецидивами туберкульозу і становить відповідно 95,0 %, 95,0 %, 90,0 %, що зовсім виключає призначення цих препаратів.

До інших препаратів І ряду Е та Z у хворих, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії, визначали відносно невисоку частоту резистентності МБТ — у 24,0 % та 21,2 %, що дозволяє ці препарати використовувати у хворих у чверті хворих. В групі пацієнтів з невдачею повторного курсу ХТ частота резистентності МБТ до цих препаратів була такою ж як і пацієнтів, що потребують призначення повторного курсу хіміотерапії – відповідно 17,5 % та 27,5 %, що вірогідно не відрізняється (p > 0,05).

У пацієнтів з невдачею 1 курсу хіміотерапії, перерваним лікуванням та рецидивами туберкульозу визначали також відносно невисокий рівень резистентності МБТ до канаміцину та етіонаміду – відповідно у 23,8 % та 26, 6 %, що вірогідно не відрізняється (p > 0,05). У пацієнтів з невдачею повторного курсу хіміотерапії рівень резистентності МБТ до цих препаратів суттєво вищий, ніж у пацієнтів, що потребують призначення повторного курсу хіміотерапії – відповідно 50,0 % та 42,5 %, що значно обмежує використання цих препаратів в режимах хіміотерапії для 4 категорії.

Резистентність МБТ до фторхінолонів та ПАСКу у хворих, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії невисока і становить відповідно – 3,4 % та 0,9 %, що вірогідно не відрізняється (p > 0,05). У пацієнтів з невдачею повторного курсу хіміотерапії рівень резистентності МБТ до цих препаратів вірогідно вищий, проте, ще невисокий – 17,5 % та 5,0 %, що дозволяє включати ці препарати в режими хіміотерапії для 4 категорії.

В 4 хворих з мультирезистентними МБТ була розширена резистентність МБТ, що становило 0,7 % від усіх хворих, та 1,4 % від хворих з мультирезистентним туберкульозом. Отже, поширеність розширеної резистентності МБТ серед контингенту хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз та рецидиви захворювання поки ще невисока і становить 0,7 %. З числа цих пацієнтів у 2 був рецидив захворювання, у 1 – невдача 1 курсу хіміотерапії у 1 – невдача повторного курсу хіміотерапії.

Дані тесту медикаментозної чутливості МБТ у хворих з невдачею першого курсу ХТ, перерваним лікуванням та рецидивами туберкульозу співпадали з результатами лікування. Суттєвої клініко-рентгенологічної динаміки на кінець інтенсивної фази ХТ стандартної тривалості (через 3 міс) не було в жодному випадку в пацієнтів, в яких було визначена мультирезистентність МБТ за результатами тесту медикаментозної чутливості. В усіх хворих визначалось бактеріовиділення методом мікроскопії мазка. У частини хворих визначали тільки зменшення клінічних симптомів та часткову позитивну рентгенологічну динаміку.

Ми не змогли порівняти наші дані з даними інших українських досліджень, оскільки вони не проводились серед окремих контингентів хворих. За даними інших дослідників в Україні вторинна медикаментозна резистентність у хворих, які раніше лікувались (без визначення окремих категорій хворих), становить 63,0 % – 72,0 % [4, 21, 44, 54, 97, 104, 131]. За нашими даними ми отримали 74,2 %, що відповідає даним літератури. Рівень вторинної мультирезистентнтності МБТ в Україні в 2004 р. коливався від 27,9 ( в Донецькій області) до 45,0% (в м. Києві) [4, 31, 32, 103, 104]. В наших дослідженнях ми виявили більш високий рівень вторинної мультирезистентності – 58,5 %, що свідчить про неухильне зростання мультирезистентності серед раніше лікованих хворих.

В літературі наведені поодинокі та неповні відомості про поширеність медикаментозної резистентності МБТ в окремих категоріях раніше лікованих хворих. Так іспанські автори наводять, що серед раніше лікованих хворих рівень медикаментозної мультирезистентності становить 43 %, серед цих хворих переважали особи, що перервали лікування [190]. За нашими даними найбільш високий рівень мультирезистентності серед раніше лікованих хворих був у пацієнтів із невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії – відповідно у 88,9 % та 92,5 % [26, 131]. А у хворих із перерваним лікуванням рівень мультирезистентності був навпаки найнижчим – 46,5 %, що дорівнювало частоті, отриманій іспанськими дослідниками [26]. Ил’їна Т.А. та співавт. встановили, що у хворих на рецидиви туберкульозу у більшості хворих 68 % визначають полі-та мультирезистентні МБТ [32].

Естонські автори наводять, що у зв’язку із застосуванням короткострокових режимів хіміотерапії збільшилась частота рецидивів туберкульозу, причому серед них у 56 % виявляли мультирезистентний туберкульоз [216]. Ми виявили таку ж саму частоту мультирезистентності у хворих з рецидивами туберкульозу — 52.3 %.

Отже, серед раніше лікованих хворих рівень мультирезистентності МБТ коливався від 46,5 % до 92,5 %. Для того, щоб визначити ступінь вірогідності в кожній групі раніше лікованих хворих пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом, ми скористалися визначенням відношення шансів щодо наявності мультирезистентності у них. Взаємозв’язок між статусом хворого відносно попереднього лікування та наявністю мультирезистентності оцінювали за допомогою відношення шансів (OR – odds Ratio) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається [5]. Якщо значення відношення шансів дорівнює 1, це свідчило про відсутність зв’язку між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків менше 1, це свідчить про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. При низькій частоті події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику [5]. Якщо значення відношення шансів більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається.

Отже при частоті мультирезистентності в групі з 507 раніше лікованих хворих, яка становила 58,4 %, ми визначили, що вірогідно уразливі групи щодо наявності мультирезистентності є пацієнти з невдачею 1 та повторного курсу хіміотерапії з однаково високими значеннями відношення шансів – відповідно 5,7 та 8,8 (p > 0,05). У хворих з перерваним лікуванням та рецидивами захворювання існує відносний ризик наявності мультирезистентності з відношенням шансів – відповідно 0,62 та 0,78, що вірогідно не відрізняється між собою (p> 0,05), проте вірогідно нижче, ніж у пацієнтів попередніх груп ( p < 0,05).

Проведені дослідження дозволяють виділити групи пацієнтів, яких не слід лікувати за 2 категорією із застосуванням препаратів І ряду через високу вірогідність наявності мультирезистентності МБТ: пацієнти з невдачею 1 та повторного курсу хіміотерапії (відношення шансів OR 5,7 та 8,8). Пацієнти з перерваним лікуванням та рецидивами захворювання мають відносний ризик наявності мультирезистентності МБТ (відношенням шансів OR 0,62 та 0,78).

Хворим з невдачею першого та повторного курсу ХТ у разі відсутності тесту медикаментозної чутливості МБТ до ПТП І ряду призначати стандартні режими ХТ за 4 категорією, які включають E, Z, Q, K, Et, PAS.

Враховуючи високу частоту резистентності до K, Et (до 45,0 %) у пацієнтів з невдачею повторного курсу хіміотерапії, в стандартні режими ХТ для 4 категорії слід включати замість канаміцину капреоміцин, і замість етіонаміду — PAS. Стандартні режими ХТ використовувати до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ.

У хворих з перерваним лікуванням та рецидивом туберкульозу слід використовувати швидкі методи визначення медикаментозної резистентності (BACTEC, генетичні методи), враховуючи відносний ризик мультирезистентності МБТ. У разі недоступності цих методів емпіричні режими ХТ мають перевагу на стандартним режимом за 2 клінічною категорією, оскільки будуть включати 2 препарати, які хворі не отримували: HREZKQ, HREZKQPas.

Наші дані щодо визначення груп ризику мультирезистентного туберкульозу легень співпадають із останніми рекомендаціями ВООЗ щодо ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз, які рекомендують зараховувати хворих із невдачею першого та повторного курсу хіміотерапії до 4 категорії, тоді як пацієнтів із рецидивами та перерваним лікуванням лікувати за 2 категорією до визначення результатів тесту медикаментозної чутливості [150, 162, 170, 179, 193, 235]. Проте, наші результати суперечать тактиці лікування хворих на туберкульоз, яка наведена в клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз, за якою пацієнтів із невдачею першого курсу хіміотерапії лікують за 2 клінічною категорією [66 ]. Це потребує внесення відповідних змін в зазначений документ.

При вивченні ефективності стандартних режимів хіміотерапії для 2 та 4 категорій та емпіричних режимів хіміотерапії для лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом та рецидивами захворювання, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії, ми встановили частоту та ступінь розбіжності між призначеним режимом хіміотерапії та результатами тесту медикаментозної чутливості МБТ. Враховуючи дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, 100 % співпадання (за усіма препаратами) призначеного режиму хіміотерапії за чутливістю було в 42 (60,0 %) хворих 1 групи, у 12 (17,1 %) хворих 2 групи (p < 0,05), та у 1 (1,4 %) хворих 3 групи (p <0,05).

У хворих 1 групи дані медикаментозної чутливості МБТ не співпадали з призначеним режимом хіміотерапії переважно за 1 препаратом – у 17 (24,3 %) проти 8 пацієнтів (11,4 %) та 3 (4,3 %), у яких визначали розбіжність відповідно за 2 та 3 препаратами (p <0,05) У хворих 1 групи не було жодного випадку розбіжності між даними тесту медикаментозної чутливості та призначеним режимом хіміотерапії за 4 та 5 препаратами. У хворих 2 групи на відміну від пацієнтів 1 групи дані медикаментозної чутливості МБТ не співпадали з призначеним режимом хіміотерапії переважно за 3 препаратами – у 24 (34,3 %) проти 7(10,0 %) пацієнтів, 10 (14,3 %), 13 (18,6 %) та 4 (5,7 %) хворих, у яких визначали розбіжність відповідно за 1, 2, 4 та 5 препаратами (p <0,05).

У хворих 3 групи на відміну від пацієнтів 1 та 2 груп дані медикаментозної чутливості МБТ не співпадали з призначеним режимом хіміотерапії переважно за 2 та 3 препаратами – у 25 (35,7 %) та 21 (30,0 %) проти 6 (8,6 %), 12 (17,1 %) та 5 (7,1 %) пацієнтами, у яких визначали розбіжність відповідно за 1, 4 та 5 препаратами (p <0,05).

Отже, тільки у хворих 1 групи, які отримували стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії, було менше всього помилок за кількістю випадків та кількістю препаратів у призначеному режимі хіміотерапії порівняно з даними тесту медикаментозної чутливості МБТ. Більше усього помилок за кількістю випадків та кількістю препаратів у призначеному режимі хіміотерапії було в 3 групі пацієнтів, яким призначали емпіричні режими хіміотерапії.

При аналізі ефективності стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії на момент отримання результатів тесту чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які потребують повторного лікування, ми встановили наступне. Значення основного показника ефективності лікування – припинення бактеріовиділення на момент отримання тесту медикаментозної чутливості у хворих 1 та 3 груп вірогідно не відрізнявся, хоча в 1 групі було більше осіб, в яких припинилось бактеріовиділення. У пацієнтів 2 групи, які отримували стандартний режим хіміотерапії для 2 категорії, бактеріовиділення припинилось у вірогідно меншої кількості хворих, ніж у пацієнтів 1 та 3 груп.

Стандартний режим для 4 категорії, який застосовували у пацієнтів 1 групи, призвів до біль вираженої рентгенологічний динаміки за цей період – регресія (зменшення) інфільтративних змін в легенях відбулося у вірогідно більшої кількості пацієнтів порівняно з хворими 3 та 2 груп. Хоча за зникненням та регресією каверн не було вірогідної відмінності між пацієнтами 1 та 3 груп, проте, в 1 групі було вірогідно менше осіб, в яких була відсутня позитивна динаміка з боку каверн за цей період лікування. У хворих 2 групи було вірогідно менше осіб, в яких відбулися позитивні рентгенологічні зміни порівняно з пацієнтами 1 та 3 груп, і було вірогідно більше осіб, в яких не відзначали регресії інфільтративних змін та каверн.

За динамікою клінічних симптомів захворювання вірогідної відмінності між групами не було, хоча в 2 групі було більше осіб, в яких була відсутня позитивна динаміка з боку клініко-лабораторних показників.

Не зважаючи на те, що за основними показниками ефективності лікування вірогідної міжгрупової відмінності у хворих 1 та 3 груп не було, слід зауважити, що переносимість емпіричних режимів хіміотерапії виявилося вірогідно гіршою, ніж у пацієнтів, які отримували стандартні режими хіміотерапії. Частота побічних реакцій від хіміотерапії у хворих 2 групи була в 1,6 раза більшою ніж у хворих 1 та 2 груп.

Отже, стандартний режим для 4 категорії та емпіричний режим хіміотерапії є ефективними в лікуванні хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз легень та рецидиви захворювання та дозволяють досягти припинення бактеріовиділення на момент отримання результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ, що припадає на завершення інтенсивної фази хіміотерапії стандартної тривалості, відповідно у 52,8 % та 42,8 % хворих, регресії деструктивних змін в легенях – в 72,8 % та 70,0 % хворих. Стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії дозволяє досягти позитивної рентгенологічної динаміки у вірогідно більшої кількості хворих та викликає побічні реакції в 1,6 раза рідше, ніж емпіричний режим хіміотерапії. Стандартний режим хіміотерапії для 2 категорії малоефективний для лікування хворих, які потребують повторного лікування, – припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази досягають у 25,7 % хворих, у 14,3 % хворих відбувається погіршання перебігу туберкульозного процесу у 24, 3 % – відсутня позитивна рентгенологічна динаміка.

Після отримання результатів тесту медикаментозної чутливості у хворих всіх груп була проведена відповідна корекція лікування, а пацієнти з мультирезистентним туберкульозом були переведені на індивідуалізовані режими хіміотерапії. Ми врахували результати лікування хворих 1, 2 та 3 груп через 8 місяців від початку лікування, оскільки цей термін відповідає тривалості повторного курсу хіміотерапії. Кількість хворих в групах зменшилась, оскільки частина пацієнтів перервали лікування. Через 8 місяців лікування у пацієнтів 1 та 3 груп, в яких спочатку лікування застосовували стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії та емпіричний режим, досягли високих результатів лікування, зважаючи на те, що більшість хворих була з мультирезистентним туберкульозом – припинення бактеріовиділення досягли відповідно 76,9 % та 71,9 %, загоєння каверн – у половини хворих. У пацієнтів 2 групи, які спочатку лікування отримували стандартний режим хіміотерапії, результати лікування навіть після необхідної корекції лікування були суттєво нижчими, припинення бактеріовиділення досягли в 1,5 раза рідше, ніж у пацієнтів 1 та 3 груп.

Ми проаналізували повторний тест медикаментозної чутливості МБТ у пацієнтів 1, 2 3 груп та порівняли його з даними першого тесту медикаментозної чутливості. У деяких пацієнтів відбувалось збільшення медикаментозної резистентності МБТ. У 37,3 % хворих 2 групи відбулося подальше збільшення медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І та ІІ ряду, що 5,3 раза частіше, ніж у пацієнтів 1 та 2 груп. Отже, стандартний режим хіміотерапії, який застосовували спочатку лікування у хворих 2 групи, був неефективний у більшості хворих на кінець інтенсивної фази, що сприяло подальшому збільшенню медикаментозної чутливості, що негативно вплинуло на подальші результати хіміотерапії, яка була призначена згідно з даними першого тесту медикаментозної чутливості. Отже, зниження ефективності лікування у пацієнтів 2 групи відбулося за рахунок збільшення медикаментозної резистентності МБТ.

З літературних джерел відомо, що досить високі результати лікування можна досягти у хворих з резистентністю МБТ до HR, HRS при використанні в 4-х компонентних режимах хіміотерапії (OflZEK) фторхінолонів (офлоксацин 0,4 г на добу). H. Mangunnegoro, A. Hudoy [183] досягли у хворих з мультирезистентністю МБТ до HR припинення бактеріовиділення у 84,0 %, з резистентністю до HRS – у 65,0 %, а з резистентністю до HRSК – у 40,0 %. K. N. Maranetra [184] отримав схожі результати. У хворих з резистентністю до HR припинення бактеріовиділення було досягнуто у 79,0 %, а з резистентністю до HRS – у 59,0 %.

Залучення в режимах хіміотерапії фторхінолонів і препаратів 2-го ряду дало можливість D.L. Cohn [156] і M.D. Iseman [174] досягти припинення бактеріовиділення у 56,0 % – 65,0 % хворих з резистентністю до HR, HRS (без результатів хірургічного лікування).

Наші дані співпадають із даними інших дослідників – ми досягли припинення бактеріовиділення у 71,9 %-76,9 % раніше лікованих хворих. Ці результати дещо вищі, ніж у більшості інших дослідників, що можна пояснити різним профілем медикаментозної резистентності. В нашому дослідженні медикаментозна резистентність була у 75,2 % хворих, а у 25,8 % пацієнтів визначали чутливість до протитуберкульозних ліків.

При вивченні переносимості хіміотерапії у хворих 1, 2, 3 груп ми порівнювали частоту клініко-лабораторних проявів побічних реакцій від хіміотерапії. Серед побічних реакцій на хіміотерапію у хворих трьох груп зустрічались наступні: шлунково-кишкові (нудота, блювота, зниження апетиту, діарея); неврологічні (головний біль, головокружіння, збудження, депресія); вестибуло-ототоксичні (порушення координації рухів, зниження слуху); фотосенсибілізація; гепатотоксичні (підвищення АЛТ); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри); серцево-судинні (болі в області серця, гіпертензія, гіпотензія), артропатія (болі в суглобах). Інші побічні реакції протягом інтенсивної фази повторного курсу хіміотерапії ми не спостерігали. У одного хворого могло виникати декілька видів побічних реакцій. Найчастіше зустрічали комбінації наступних побічних реакцій – фото сенсибілізація + шлунково-кишкові + неврологічні або фотосенсибілізація + шлунково-кишкові + гепатотоксичні; гепатотоксичні + алергічні.

Як свідчать дані табл. 5.8 подібними були за частотою та видом побічні реакції у пацієнтів 1 та 3 груп, які отримували стандартні режими хіміотерапії за 4 категорією та емпіричні режими хіміотерапії. Найчастіше при застосуванні цих режимів були шлунково-кишкові побічні реакції, проте їх частота не була високою – відповідно 11,4 % та 12,8 %. У хворих 2 групи, які лікувались стандартним режимом хіміотерапії для 2 категорії частота шлунково-кишкових побічних реакцій була вірогідно меншою, ніж у пацієнтів 1 та 3 груп і становила усього 2,8 %. Міжгрупова вірогідна відмінність у пацієнтів 1 та 3 груп була за частотою гепатотоксичних та алергічних реакцій, яка у хворих 3 групи була відповідно в 4,5 раза та в 4 раза вищою, ніж у пацієнтів 1 групи. У пацієнтів 1 та 3 груп із однаковою частотою реєстрували шкірні реакції фотосенсибілізації та артропатії у невеликої кількості хворих. У 8,6 % пацієнтів, які отримували клофазимін, відмічали почервоніння шкіри та слизових оболонок.

Пацієнти 2 групи, що лікувались стандартним режимом хіміотерапії для 2 категорії із застосуванням протитуберкульозних препаратів І ряду, відрізнялись від хворих 1 та 3 груп за вірогідно меншою частотою шлунково-кишкових побічних реакцій, які становили усього 2,8 %. У пацієнтів 2 групи не було реакцій фотосенсибілізації та артропатій, оскільки вони не лікувались із залученням фторхінолонів. Частота вестибуло-ототоксичних, неврологічних та серцево-судинних побічних реакцій була однаково невисокою у хворих трьох груп та коливалась із частотою від 1,4 % до 2,8 %. В більшості випадків побічні реакції були помірні і не призводили до відміни препарату, який викликав ці прояви. Тяжкі побічні реакції спостерігали у 4 (5,7 %) пацієнтів 1 групи у вигляді ототоксичної реакції від амікацину у 1 хворого, алергічної реакції у вигляді тяжкого дерматиту від піразинаміду у 1 хворого, блювоти від етіонаміду у 1 хворого. Після відміни ці препарати не відновлювались. У пацієнтів 2 контрольної групи в 2 випадках були ототоксичні реакції, в одному випадку алергічна реакція від стрептоміцину.

У пацієнтів 3 групи, які лікувались емпіричними режимами хіміотерапії було вірогідно більше тяжких побічних реакцій, які вимагали відміни хіміотерапії – у 15,7 % хворих. У 4 хворих були тяжкі гепатотоксичні реакції від комбінації препаратів із гепатотоксичною дією – піразинміду, рифабутину, ізоніазиду, етіонаміду. Після відміни гепатотоксичних препаратів та проведення гепатотропної терапії у частини хворих не вдавалось відновити прийом піразинаміду та етіонаміду. Крім гепатотоксичних, у хворих 3 групи були алергічні реакції в трьох випадках, тяжкі проноси після прийому етіонаміду, ПАСК, кларитроміцину в 2 хворих, ототоксична реакція в 2 хворих.

При гепатотоксичних реакціях хіміотерапія відмінялась на 12 – 20 днів до повного відновлення біохімічних показників, проводилось гепатотропна терапія, після чого лікування відновлювалось. У деяких хворих не вдавалось відновити прийом піразинаміду, етіонаміду. рифабутину, оскільки АЛТ знову підвищувалась в 5 та більше разів. Неврологічні реакції, серцево-судинні, артропатія не були тяжкими і не призводили до відміни лікування. Ці реакції майже повністю ліквідувались патогенетичними ліками (піридоксин, нестероїдні протизапальні, рибоксин, панангін).

Різні препарати іноді викликали побічні ефекти у одних і тих самих хворих. Наприклад, у хворого були шлунково-кишкові реакції від фторхінолонів або етіонаміду й ототоксичні від аміноглікозидів, або алергічні реакції. Гепатотоксичні реакції, як правило були від комбінації протитуберкульозних препаратів. Найкраща переносимість була в етамбутолу – з 194 хворих, які приймали його протягом 5 і більше місяців, в жодному випадку не було побічних реакцій. Не було також випадків побічних реакцій від капреоміцину та амоксицилін/клавуланової кислоти. Проте, ці препарати приймала невелика кількість хворих. Незначна кількість побічних реакцій виникала від аміноглікозидів – канаміцину, стрептоміцину, амікацин – від 0,7 % до 3,0 %. Проте, всі випадки побічних реакцій від аміноглікозидів були тяжкими та потребували відміни цих препаратів через ототоксичні та алергічні реакції.

Найбільшу кількість побічних реакцій викликали етіонамід та ПАСК – відповідно 34,4 % та 20,5 %. Переважно це були шлунково-кишкові побічні реакції у вигляді нудоти, блювоти, проносів від ПАСКу. В більшості випадків ці реакції були нетяжкими та компенсувалися зниженням дози препарату, поділення прийому на 2 рази або прийому на ніч для етіонаміду. тільки у невеликої кількості пацієнтів – відповідно у 7,6 % та 3,8 % (p > 0,05). Отже, не зважаючи на те, що ці препарати викликали досить велику кількість побічних реакцій, більшість із них змогли приймати ці препарати.

Велику кількість побічних реакцій викликав клофазимін – 22,7 %. Проте, ці побічні реакції проявлялися почервонінням шкіри та слизових оболонок та не впливали на загальний стан хворого.

Фторхінолони хворі в цілому переносили однаково добре і викликали нетяжкі побічні реакції у 16,7 % хворих при прийомі офлоксацину, у 11,7 % – ципрофлоксацину, у 10,5 % – ломефлоксацину, у 19,6 % – левофлоксацину, у 8,3 % – гатифлоксацину (p > 0,05). відповідно 48,7 % та 58,9 %. Однак це були прояви нетяжкої фотосенсибілізації або артропатії, неврологічні реакції (головний біль). Ці реакції зменшувались при униканні перебування під прямими сонячними променями, споживанні більшої кількості рідини, прийомі нестероїдних протизапальних препаратів. Головний біль проходив через 2-3 години після прийому фтохінолону.

Протитуберкульозні препарати І ряду переносились як правило добре і викликали невелику кількість побічних реакцій. Ізоніазид – у 10,9 %, рифампіцин – у 9,2 %, піразинамід – у 15,6 %, що вірогідно не відрізнялось, p > 0,05. Ці препарати викликали тяжкі гепатотоксичні реакції у невеликої кількості хворих – відповідно у 2,7 %, 5,2 %, 6,1 %, що вірогідно не відрізнялось. Встановити точно препарат, який викликав гепатотоксичні побічні реакції не вдавалось, тому що вони застосовувались у комбінації.

Таким чином, переносимість хіміотерапії була цілком задовільна, тому що тяжкі побічні реакції, які призвели до відміни препаратів були тільки в невеликої кількості хворих – у 4,2 % хворих 1 та 2 груп і у – 14,3 % хворих 3 групи.

За даними літератури побічні реакції, які обумовлені протитуберкульозними препаратами, відмічені в 13 – 72,8% [16, 17, 93, 99]. При застосуванні стандартної хіміотерапії небажані явища спостерігались у 2 рази частіше – 43% пацієнтів і частіше вони виникали на і протіонамід. Й.Б. Бялик показав, що переносимість різних режимів поліхіміотерапії була задовільною або доброю. Побічні явища спостерігались у 24,0%; 28,3%; 24,7%, загалом – 25,7%. Переважали гепатотоксичні, диспепсичні, неврологічні і алергічні реакції. Всі побічні явища мали тимчасовий характер [22 ]. Російські дослідники наводять такі дані: алергічні реакції у 2,2%, погана переносимість у 8,8% пацієнтів[70, 102]. Іванкова О.В. в роботі по вивченню особливостей лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз зазначила, що вперше виявлені хворі краще переносять хіміотерапію, ніж рецидивні або хронічні [30, 31]. Автор пояснює це тим, що у хронічних хворих застосується більша кількість препаратів, ці хворі мали супутню патологію і зловживали алкоголь, що призвело до погіршення функції печінки і непереносимості препаратів. Чуканов В.І і співавт. провели дослідження по вивченню частоти і характеру побічних реакцій при застосуванні резервних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз легень. Частіше відмічалась побічна дія препаратів на шлунково-кишковий тракт (44,9 ± 3,12%), нирки (17,7 ± 2,4%), ЦНС (13,8 ± 2,1%) і на слуховий апарат (12,9 ± 2,1%), алергічні реакції у 12,6%. Шлунково-кишкові розлади частіше усього викликали фторхінолони і ПАСК, негативно впливав на нирки капреоміцин (у 59,4%), розлади у роботі ЦНС автори пов’язують із застосуванням циклосеріну, ототоксична дія притаманна аміноглікозидам. Також є побічна дія у вигляді артропатій 8,3% – на офлоксацин [130]. Torun Т. та співав. вивчали переносимість у 254 пацієнтів. У 228 пацієнтів визначалась резистентність до МБТ, з них – 75% були мультирезистентні. Автор підкреслює, що в разі резистентності до 7 і більше препаратів, використовуються резервні препарати (амоксицилін/клавуланова кислота, кларитроміцин, тіоацетазон, клофазимін). Показано, що побічні ефекти виникали у 185 (72,8%) і це траплялось у перші 3 місяці лікування. Окремо по препаратах клофазимін викликав побічні ефекти у 87,5 ± 11,0%, ПАСК 80,0 ± 5,2%, капреоміцин 59,4 ± 6,1%, кларитроміцин 57,1 ± 13,2%, протіонамід 51,4 ± 4,1%, канаміцин 43,3 ± 5,2%, амікацин 43,1 ± 6,5%, циклосерін 36,7 ± 4,8%, фторхінолони 30,8 ± 3,9% [219]. Отже, з різних літературних джерел ми бачимо, що побічна дія препаратів має місце в лікуванні хворих на туберкульоз, ускладнених хіміорезистентністю і у хронічних хворих. Важливо вивчати питання переносимості, оскільки погана переносимость і відміна через це препаратів обмежує і без того невеликий спектр резервних препаратів, робить неможливим призначення повноцінного курсу хіміотерапії і впливає на ефективність лікування.

Такі коливання у частоті побічних реакцій, які отримані у нашому дослідженні та за даними літератури обумовлені різною тривалістю хіміотерапії. В нашому дослідженні ми вивчали переносимість хіміотерапії через 8 місяців лікування, тому загальна частота побічних реакцій та частота реакцій до окремих препаратів у нашому дослідженні виявилася меншою ніж у інших дослідників, які вивчали побічні реакції у хворих на мультирезистентний туберкульоз при тривалому лікуванні.

Ми розрахували вартість лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та рецидиви захворювання, які лікувались стандартними та емпіричними режимами хіміотерапії. Абсолютна вартість емпіричних режимів хіміотерапії для лікування 70 хворих на кінець інтенсивної фази повторного курсу хіміотерапії становила 167,9 тис. грн., що на 21,8 % більше, ніж при застосуванні стандартних режимів хіміотерапії протягом цього періоду у 70 хворих (131,4 тис. Грн.). Вартість емпіричних режимів хіміотерапії суттєво розрізняється залежно від комбінації препаратів, які в неї входять. Найдешевші режими хіміотерапії, в які входять тільки протитуберкульозні препарати І ряду та канаміцин + етіонамід або фторхінолон – їх вартість становить відповідно 4,3 тис. грн. та 6,4 тис. грн. на 10 осіб протягом інтенсивної фази хіміотерапії при повторному курсі лікування (3 місяці). Вартість лікування із застосуванням емпіричних режимів хіміотерапії, в які входить рифабутин збільшується в 5 та більше разів і становить 32 тис. грн. Найвища вартість емпіричних режимів хіміотерапії, які включають циклосерин та ПАСК.

# **Вартість стандартних режимів для 4 категорії також суттєво відрізняється за рахунок високої вартості ПАСКу. Стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії на основі ПАСКу для лікування 35 хворих протягом 3 місяців коштує 98,8 тис. грн., а стандартного режиму на основі етіонаміду – а 32,6 тис. грн., що втричі дешевше. Ми розрахували вартість ефективність лікування із застосуванням стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії. Вартість-ефективність стандартних режимів хіміотерапії для лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які потребують призначення повторного курсу хіміотерапії, в 1,6 раза нижча, ніж емпіричних режимів хіміотерапії, що свідчить про перевагу стандартних режимів. При проаналізували більш детально вартість-ефективність окремих стандартних та окремих емпіричних режимів хіміотерапії.**

Вартість-ефективність окремих режимів хіміотерапії значно варіює від 13,9 грн/% припинення бактеріовиділення до 109,9 грн./% припинення бактеріовиділення. Серед наведених режимів найменш ефективними із урахуванням їх вартості є емпіричні режими, які включають рифабутин, циклосерин, ПАСК – їх вартість-ефективність перевищує вартість стандартного режиму хіміотерапії для 4 категорії на основі етіонаміду в 5,6 раза, а емпіричного режиму із протитуберкульозних препаратів І ряду + аміноглікозид та фторхінолон – в 7,9 раза. Тобто, цей режим можна вважати неефективним, тому що він потребує значних фінансових витрат без приросту ефективності лікування.

Серед режимів хіміотерапії найбільш ефективним є емпіричний режим хіміотерапії із протитуберкульозних препаратів І ряду + канаміцин/амікацин та фторхінолон, при застосуванні якого витрачають 13,9 % гривень на 1 відсоток ефективного лікування. Стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії на основі етіонаміду є також високо ефективним, тому що дозволяє втрачати 19,2 грн. на 1 відсоток ефективного лікування. Решта режимів є менш ефективною, тому що потребує значних витрат при однаковій ефективності. Більш висока вартість режимів хіміотерапії при однаковій ефективності обумовлена високою вартістю ПАСК порівняно із етіонамідом (20,0 грн. за 1 добову дозу проти 1,64 грн. за 1 добову дозу), циклосерином порівняно із фторхіонолонами (32,0 грн. за добову дозу проти 3,97 грн. за одну добову дозу).

Отже проведені розрахунки дозволяють заключити, що найбільш ефективними із економічної точки зору є емпіричний режим хіміотерапії із протитуберкульозних препаратів І ряду + аміноглікозид та фторхінолон та стандартний режим хіміотерапії для 4 категорії на основі етіонаміду, вартість-ефективність яких нижча відповідно 7,9 раза та в 2,5 раза, ніж інших емпіричних режимів хіміотерапії, які включають ПАСК, циклосерин та рифабутин, та стандартних режимів хіміотерапії для 4 категорії, які включають ПАСК.

Проведені дослідження дозволили здійснити теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі сучасної фтизіатрії — підвищити ефективність хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, що раніше лікувались та в яких невідома чутливість збудника до протитуберкульозних препаратів, шляхом розробки стандартних режимів хіміотерапії на підставі визначення поширеності медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів серед різних контингентів таких хворих, що дозволило на 27,9 % підвищити ефективність лікування туберкульозу за показником припинення бактеріовиділення та на 15,7 % зменшити частоту побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії та в 7,9 раза знизити вартість лікування хворих на туберкульоз, які потребують повторного лікування.

**ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ**

1. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу [Текст] / Д.Г. Крижанівський, М.Ю. Кожушко, О.В. Авдоніна, А.О. Коткльникова // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 147–148.
2. Анализ рецидивов ту больных туберкулезом, пролеченных по протоколам ВОЗ [Текст] / П.Н. Голубчиков, А.К. Стрелис, В.Т. Голубчикова, Г.В. Янова // Материалы VII всеросийского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 78.
3. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулёзом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России [Текст] / Я.М. Балабанова, М. Радди, К. Грэм и др.// Пробл. туберкулёза. – 2005. – № 5. – С. 25 – 30.
4. Асмолов, О.К. Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження [Текст] / О.К. Асмолов, В.В. Ніколаєвський, В.Й. Кресюн // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 2. – С. 9 – 16.
5. Бабич, П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация [Текст] / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Укр. часопис. – 2003. – Т. 40, № 2. – С. 113-119.
6. Бєгоулєв, О.Є. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень 1 категорії [Текст] / О.Є. Бєгоулєв // Укр. пульмонол. журн. . – 2005. – № 4. – С. 56 – 60
7. Бєгоулєв, О.Є. Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук: 30.11.07 / Бєгоулєв Олег Євгенович; ДУ „Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України”. – Київ, 2007. – 20 с.
8. Бєгоулєв, О.Є. Частота та причини рецидивів туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які завершили основний курс хіміотерапії [Текст] / О. Є. Бегоулєв // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 86–87.
9. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко та ін. // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 3 – 4. – С. 4 – 8.
10. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, які не завершили основний курс хіміотерапії [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко Н.А. // Укр. хіміотер. журн. – 2005. – № 3-4. – С. 56 – 60
11. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за когортним аналізом [Текст]/ В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко тв ін. // Матеріали конференції приуроченої до Дня Науки “Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни”, м. Львів, травень 2007 р. – С. 109 – 113.
12. Білик, М.О. Поширеність первинної резистентності мікобактерій туберкульозу в Хмельницькому регіоні [Текст] / М. О. Білик, С.П. Василенко, С.Д. Василенко // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 88.
13. Біологічні властивості M. Tuberculosis, виділених від хворих з первинною медикаментозною стійкістю [Текст]/ О.А. Журило, А.І. Барбова, П.С. Трофімова та ін. // Укр. Пульмонол. журн. – 2005. – № 3. – С. 51-53.
14. Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изоляторов микобактерий, полирезистентных к противотуберкулёзным препаратам [Текст]/ А.А. Корнеев, В.И. Голышевская, Э.В. Севастьянова и др. // Пробл. туберкулёза. – 1999. – № 2. – С. 44 – 47.
15. Бялик, И.Б. Интенсивные кратосрочные режимы химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И.Б. Бялик, А.А. Гурецкая, Е.Н. Минаева // Туберкулез. – Киев: Здоровье, 1992. – С. 3-8.
16. Бялик, И.Б. Полихимиотерапия больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И.Б. Бялик //Укр. пульмонол. журн. – 1993. – N. 1. – С. 43-46.
17. Бялик, И.Б. Ближайшая и отдаленная эффективность интенсивной краткосрочной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И.Б. Бялик, А.А. Гурецкая, Е.П. Людвиченко // VI национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Новосибирск, 1996. – С. 204.
18. Бялик, Й.Б. Возможности интенсивной 6-7 месячной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких [Текст] / И.Б. Бялик, А.А. Гурецкая, Е.П. Людвиченко // Укр. пульмонол. журн. – 1996. – N. 4. – С. 22-25.
19. Бялик, Й. Б. Основы, достижения и проблемы современной химиотерапии туберкулеза [Текст] / Й. Б. Бялик // Совр. медицина. – 2007. – № 2. – С. 2–9.
20. Бялик, Й. Б. Сучасні можливості і підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / Й. Б. Бялик [та ін.] // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 16–17.
21. Василенко, С.П. Первинна медикаментозна стійкість мікобактерій туберкульозу та її вплив на ефективність лікування туберкульозу легень [Текст] / С.П. Василенко, М.О. Білик, С.Д. Василенко // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 133.
22. Возможности режимов полихимиотерапии в предупреждении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и повышении результатов лечения больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Й.Б. Бялик и др. / Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 84 – 87.
23. Волошин, Я.М. Причини неефективної хіміотерапії у хворих на деструктивний туберкульоз легень і цукровий діабет в сучасних соціально-економічних умовах [Текст] / Я.М. Волошин, Б.В. Радіонов // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 135 – 136.
24. Гавриленко, В.С. Критерии и сроки излечения больных туберкулезом легких [Текст] / В.С. Гавриленко // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 8. – С. 10 – 14.
25. Горбатюк, І.М. Особливості організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз [Текст] / І.М. Горбатюк, С.В. Зайков, С.М. Цвігун, Н.М. Гончар // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 86–87.
26. Групи ризику хворих на туберкульоз легень щодо визначення у них мультирезистентності МБТ [Текст] / В.М. Петренко та ін. // Матеріали науково-практичної конференції “Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії”. – Тернопіль, 2007. – С. 67 – 68.
27. Епидемиологическое значение микобактерий туберкулёза с первичной лекарственной устойчивостью [Текст] / В.Н. Кораблёв, О.Л. Карпенко, С.Ю. Калиниченко и др. // Пробл. туберкулёза. – 1997. – № 5. – С. 6 – 9.
28. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та ефективність лікування хворих на туберкульоз [Текст] / В.М. Мельник та ін. // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 159.
29. Ефективність різних режимів індивідуалізованої антибактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень із бактеріовиділенням [Текст] / Й.Б. Бялик , В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко та ін. // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2002. – № 1. – С. 27 – 32.
30. Іванкова, О.В. Ефективність хіміотерапії у хворих на хронічний туберкульоз легень залежно профілю резистентності мікобактерій туберкульозу Іванкова О.В. Ефективність хіміотерапії у хворих на хронічний туберкульоз легень залежно профілю резистентності мікобактерій туберкульозу [Текст] / О.В. Іванкова // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 59 – 61.
31. Іванкова, О.В. Вплив мультирезистентності МБТ на ефективність лікування хворих на хронічний туберкульоз легень [Текст] / О. В. Іванкова // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 122.
32. Ильина, Т. Я. Особенности бактериовыделения и чувствительности микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам у больных с рецидивами туберкулеза легких [ Текст ] / Т.Я. Ильина, А.А. Жингиреев, О.А. Сидоренко // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 5. – С. 20-23.
33. Ільницький, І.Г. Особливості епідеміології та перебігу туберкульозу в західному регіоні України [Текст] / І.Г. Ільницький, О.П. Костик, М.І. Сахелашвілі // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 1. ­– С. 8-11.
34. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом [Текст] / С.С. Аршинова, Б.В. Пинегин, В.А. Стаханов и др. // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 35 - 41.
35. Інтермітуюча поліхіміотерапія хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень і з рецидивами деструктивного туберкульозу [Текст] / И.Б. Бялик, А.А. Гурецкая, Е.П. Людвиченко та ін. // Укр. пульмон. журн. – 1997. – №. 4. – C. 28-32.
36. Жук, Н. А. Пpичины неэффективного лечения больных тубеpкулезом [Текст] / Н.А. Жук // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 4. – С. 34 – 39.
37. Капков, Л.П. Значение показателей резервуара бацилярных больных туберкулезом органов дыхания в оценке эпидемической ситуации по туберкулезу [Текст] // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 1. – С. 17-21
38. Клинико-социальные аспекты туберкулеза легких у коренного населения Республики Тыва [Текст] / Э. А. Ондар и др. //Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 1. – С. 45 – 48.
39. Клинико-эпидемиологическая характеристика впервые выявленного туберкулеза в зависимости от способа выявления / Б.Е. Бородулин и соавт. [Текст] // Пробл. туберкулёза. – 2007. – № 8. – С. 17 – 19.
40. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза [Текст] / Г.Б. Соколова и др. // Пробл. туберкулеза – 2006. – № 12 – С. 16 – 20.
41. Концепция ускоренного излечения деструктивного туберкулеза легких / И.Г. Урсов, А.И. Боровинский, Т.А. Боровинская и др. [Текст] / Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 34 – 36.
42. Кочеткова, Е.Я. Критерии клинического излечения и оценка эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в Москве [Текст] / Е.Я. Кочеткова, В.И. Литвинов, А.Ф. Мейснер // Пробл. туб. – 2007. – № 10. – С. 43 – 47.
43. К проблеме оптимизации и доказательности современных режимов химиотерапии туберкулёза лёгких [Текст] / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева и др. / Пробл. туберкулёза. – 2004. – № 18. – С. 7 – 11.
44. Кравченко Н.С. Частота первинної медикаментозної резистентності у хворих І категорії за 2004-2007 роки [Текст] / Н.С. Кравченко, Л.Г. Кицай, С.М. Похиляк // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 144–145.
45. Краснов, В.А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом [Текст] / В.А. Краснов, И.Г. Урсов // Пробл. туб. – 2004. – № 3. – С. 21–26.
46. Кузьмин, А.В. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс–детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой “ТБ-биочип” [Текст] / А.В. Кузьмин, И.А. Васильева, Л.Н. Черноусова // Пробл. туберкулеза – 2006. – № 8. – С. 17 – 23.
47. Кузьмина, Н.В. Иммунопатологические показатели у больных туберкулезом легких при лекарственной устойчивости микобактерий [Текст] / Н.В. Кузьмина // Пробл. туберкулеза. – 1996. – № 3. – С. 38-39.
48. Лапач, С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exсel. [Текст] / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. – К.: Морион, 2000. –320 с.
49. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза генотипа Beijing в местах лишения свободы Архангельской области [Текст] / О.С. Тунгусова, А.О. Марьянышев, Г. Бьюне и др. / Пробл. туберкулёза. – 2004. – № 8. – С. 35 – 40.
50. Лечебный плазмаферез у больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] /Н.Л. Карпина, В.Н. Наумов, А.Я. Шайхаев и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6 . – С. 14-17.
51. Людвиченко, О.П. Інтенсивні режими хіміотерапії і їх можливості по скороченню загальних строків лікування вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук: 25.06.98 / Інститут фтизиатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. – К., 1998. – 18 с.
52. Манохіна, О.Ю. Причини незагоєння деструкцій у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів та лікувальні заходи для підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук: 30.10.07 / Ольга Юріївна Манохіна; ДУ „Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України”. – Київ, 2007. – 20 с.
53. Маркелов, Ю.М. Лекарственно-устойчивый туберкулез в республике Карелия [Текст] / Ю.М. Маркелов, И.А. Дородная // Пробл. туберкулеза – 2007. – № 8. – С. 8 – 10.
54. Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу, що були виділені від хворих в Миколаївській області протягом 2000-2002 рр. [Текст] / Н.А. Левицька, Ю.І. Бажора, В.В. Ніколаєвський // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 4. – С. 17 – 20.
55. Медикаментозна резистентнсть мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидивами захворювання [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Профілактична медицина – 2008. – № 3. – С. 12–17.
56. Мельник, В.М. Эпидемиологическое значение эффективности лечения больных туберкулезом [Текст] / В.М. Мельник // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 5 – 9.
57. Мельник В.М., Драч К.М. Рецидиви туберкульозу легенів: частота, причини і профілактика. // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 257.
58. Мельник, В.М.Динаміка захворюваності та аналіз смертності від туберкульозу до і під час епідемії : тенденції та регіональні особливості [Текст] / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, А.М. Приходько // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 52 – 55.
59. Мельник, В.П. Захворюваність та смертність хворих на активний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ/СНІД [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Збірн. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.А. Шупика. – 2006. – Вип. 15, кн. 2. – С. 135-139.
60. 2. Мельник, В.П. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 34-36.
61. Мишин, В.Ю. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением [Текст] / В.Ю Мишин., В.И. Чуканов, С.В. Вылежганин // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 13 – 18.
62. М’ясніков, В.Г. Причини неефективності основного курсу хіміотерапії у хворих на вперше діагностований резистентний туберкульоз легень [Текст] / В. Г. М’ясніков, О.І. Лазарук // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 166.
63. Наказ МОЗ № 45 від 06 лютого 2002 р. „Бактеріологічна діагностика туберкульозу” [Текст].
64. Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р. ”Протокол про впровадження DOTS-стратегії в Україні”[Текст].
65. Наказ МОЗ України від 19.08.2005 № 415 “Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію”, зареєстрований в Міністерстві юстиції в Україні 22 листопада 2005 р. за № 1404/11684 [Текст].
66. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. ”Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз” [Текст].
67. Наказ МОЗ України № 385 від 9.06.2006 р. ” Наказ МОЗ України № 385 від 9.06.2006 р. ”Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз” [Текст].
68. Наказ МОЗ та АМН України № 412 від 24.05.2006 р. ”Посібник з питань боротьби з туберкульозом на основі міжнародних стандартів з контролю за туберкульозом”[Текст].
69. Наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. ” Наказ МОЗ України № 385 від 9.06.2006 р. ”Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз” [Текст].
70. Нечаева, О.Б. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулёзе лёгких [Текст] / О.Б. Нечаева, Е.И. Скачкова // Пробл. туберкулёза. – 2003. – № 1. – С. 6 – 9.
71. Нові випадки туберкульозу легень: результати лікування, причини недостатньої ефективності [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Журнал Академії наук. – 2007. – Том 13, № 3. – С. 567–577.
72. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких [Текст] / С.В. Старостенко и др. // Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 12 - 15.
73. О раннем переводе на амбулаторное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких [Текст] / И.Г. Урсов, В.А. Краснов, Т.А. Боровинская и др. // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 25–27.
74. Основные проблемы региональных бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений [ Текст ] / С.А. Попов, В.А. Пузанов, Т.П. Сабгайда и др. // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 5. – С. 29-35.
75. Особенности течения, выявления и профилактики рецидивов туберкулеза легких [Текст] **/** Р.П. Олиферовская, Б.В. Норейко, С.М. Лепшина и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2001. – Т.5, № 1. – С. 73 – 75.
76. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] **/** С. А. Черенько [и др.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 117–125.
77. Патент 34344 А Україна. МПК-6 А 61 К 31/00. Спосіб лікування туберкульозу легень / Гаврисюк В.К., М’ясніков В.Г., Гончар К.Є. та ін. (Україна). – № 99063640; Заявлено 29.06.99; Опубл. 15.02.01, Бюл. № 1. – С. 52.
78. Пат. № 21720, МПК А61К31/00 / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. — З. № 95083656; Заявл. 03.08.1995; Опубл. 20.01.1998. Спосіб інтенсивної хіміотерапії хворих деструктивним туберкульозом легень.
79. Пат. № 37953, МПК А61К31/00 / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. — З. № 2000052629; Заявл. 06.05.2000; Опубл. 15.05.2001. Спосіб поліхіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень.
80. Пат. Україна, МПК 51 А 61 К 31/00, А 61 К 31/43, А 61 Р 31/06. Спосіб

лікування мультирезистентного туберкульозу легень / В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.В. Іванкова, Н.А. Литвиненко. – № 58312, Заявл. 29.10.2002., Опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. – С. 4.33.

1. Пат. № 6647 UA, МПК А61К35/16 / Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України. — З. № 20041008608; Заявл. 22.10.2004; Опубл. 16.05.2005. Спосіб лікування хворих на туберкульоз.
2. Пат. № 5543 UA, МПК А61К35/12; А61К35/78 / Тернопільська Державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського. — З. № 20040705365; Заявл. 05.07.2004; Опубл. 15.03.2005. Спосіб лікування хворих на туберкульоз.
3. Пат. № 45242 UA, МПК А61N5/06 / Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (НМУ). — З. № 2001074664; Заявл. 05.07.2001; Опубл. 15.03.2002. Спосіб консервативного лікування деструктивного туберкульозу легень.
4. Пат. № 62429 UA, МПК А61В8/00 / Ярешко А.Г., Колбун М.Д. — З. № 2003032450; Заявл. 21.03.2003; Опубл. 15.12.2003. Спосіб лікування полірезистентного туберкульозу.
5. Пат. № **2244517,** RU, МПК 7 **A61B17/24, A61F2/04. /Левин Арнольд Вольфович (RU). —** З. № **2002133917/14** Заявл. 16.12.2002; Опубл. 20.01.2005. Способ лечения туберкулёза лёгких.
6. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії [Текст] / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 2. – С. 49 – 53.
7. Петренко, В.М. Дискусійні питання DOTS-стратегії [Текст] / В.М. Петренко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 4. – С. 59 – 62.
8. Петренко, В.М. Эффективность применения стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко // Укр. хімотерапевт. журн. – 2005. – № 1 – 2. – С. 13 – 20.
9. Петренко, В.М. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням та множинними кавернами залежно від їх розміру та інтенсивності хіміотерапії [Текст] / В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко // Укр. хімотерапевт. журн. – 2005. – № 1 - 2. – С. 55 – 60.
10. Петренко, В.М. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко // Укр. Мед. часопис. – 2005. Т. 3/47, № 5-6. – С. 13-19.
11. Петренко В.М., Литвиненко Н.А., Сенько Ю.О. Проблеми рецидивів туберкульозу [ Текст ] / В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 60 – 65.
12. Пинегин, Б.В. Полиоксидоний в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания [Текст] **/** Б.В. Пинегин, В.А. Стаханов, С.С. Аршинов // Terra Medica. – 2001. – № 4. – С. 19 - 20.
13. Побічні реакції на застосування комплексної комбінованої хіміотерапії при інтермітуючій методиці лікування ізофоном у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Н.М. Гульчук, М.М. Кужко, Л.М. Процин та ін. // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 107.
14. Порівняння ефективності стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для 4 клінічної категорії у пацієнтів з високим ризиком мультирезистентного туберкульозу [Текст / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко та ін. // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 15 – 19.
15. Преобладание штаммов Mycobacterium tuberculosis семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области [Текст] / Я.М. Балабанова, В.В. Николаевский и др. // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 2. – С. 31 – 37.
16. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации “О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской федерации” № 109 от 21 марта 2003 г. [Текст] // Проблеми туберкулеза. – 2004. – № 1. – С. 43–44.
17. Полякова, В.Г. Частота реєстрації хіміорезистентності серед осіб із рецидивами туберкульозу в Луганській області [Текст] / В.Г. Полякова, В.В. Волошина, Н.С. Сидорова // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 184.
18. Проблеми рецидивів туберкульозу [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 60–64.
19. Просвєтов, Ю. В. Ретроспективний аналіз факторів виникнення ускладнень хіміотерапії та їх вплив на ефективність лікування туберкульозу легень [Текст] / Ю.В. Просвєтов // Запорож. мед. журн. – 2007. – N 1. – С. 46-49.
20. Профіль медикаментозної резистентності МБТ у раніше лікованих хворих на туберкульоз легень [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 181.
21. Протокол внедрения программы “Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью” в Донецкой области [Текст] – Донецк, 2006. – 98 с.
22. Пунга, В.В. Причины неудач стандартных режимов химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких [Текст] / В.В. Пунга, Л.П. Капков // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 444 – 445.
23. Пурська, М.Б. Динаміка мультирезистентності збудника туберкульозу за період 1996-2006 роки у Львівській області [Текст] / М.Б. Пурська, Л.І. Ільницька, Т.М. Балита // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 188.
24. Распространенность и структура лекарственной устойчивости M. tuberculosis у больных, находившихся на стационарном лечении в институте фтизиатрии и пульмонологии в 2000 – 2002 гг. [Текст] / Ю.И. Фещенко, А.А. Журило, А.И. Барбова та ін. // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2003. – № 3 – 4. – C. 3 – 6.
25. Раціональне застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст] : посібник для лікарів / С. О. Черенько [та ін.]. – К. : [б. в.], 2006. – 43 с.
26. Результати комплексного лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / В.С. Крутько, А.В. Стадникова, П.І. Потейко, Т.В. Сокол // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. – № 2. – С. 228.
27. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 65.
28. Риекстиня, В. Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза в Латвии [Текст] / В. Риекстиня, В. Торп // Пробл. туберкулёза. – 2005. – № 1 – С. 43-47.
29. Світлична, Т.Г. Туберкульоз в поєднанні з ВІЛ-інфекцією: особливості діагностики та лікування в умовах туберкульозного стаціонару [Текст] / Т.Г. Світлична // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 4. – С. 14-15.
30. Сидоренко, Ю.В. Ефективність комплексної терапії хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний полірезистентними штамами мікобактерій [Текст] / Ю.В. Сидоренко, Н.А. Гріцова, О.М. Бургело // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 204.
31. Супрунець, О.П. Побічні реакції на основні протитуберкульозні препарати у хворих похилого віку при лікуванні ВДТБ легень [Текст] / О.П. Супрунець // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 215.
32. Тарасенко, О.Р. Ефективність гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний та гостро прогресуючий туберкульоз легень [Текст] / О.Р. Тарасенко // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 4. – С. 34 – 37.
33. Тарасенко, О.Р. Результати хірургічного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / О.Р. Тарасенко // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 373 – 374.
34. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких [Текст] / В.Ю. Мишин, Н.В. Назарова, А.С. Кононец и др. // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 1-. – С. 17 – 20.
35. Ткач, О.А. Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О.А. Ткач // Укр. пульм. журн. – 2004. – № 4. – С. 38 – 41.
36. Туберкульоз в Україні [Текст] / під ред. В.М. Князевича. Статистичний довідник. – Київ, 2008. – 60 стор.
37. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № .– 3. – С. 55 – 57.
38. Цибиков, Э.Б. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 г. [Текст] / Э.Б. Цибиков // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 9. – С. 8-11.
39. Ципрофлоксацин и офлоксацин в химиотерапии ранее неэффективно леченных больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Й.Б. Бялик, А.А. Гурецкая, Е.П. Людвиченко, Е.Р. Тарасенко // Матеріали 2 з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 1998. – С. 152.
40. Чернушенко, Е.Ф. Иммунодиагностика и иммунотерапия туберкулеза [Текст] / Е.Ф. Чернушенко// Int. J. Immunorehab. – 2000. – V. 2. – N 2. – P. 31-32.
41. Фещенко, Ю.И. Сучасні погляди на епідситуацію з туберкульозу в Україні [Текст] / Ю.І.Фещенко, В.М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 75 – 80.
42. Фещенко, Ю.І. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення [Текст] / Ю.І.Фещенко, В.М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 6 – 11.
43. Фещенко Ю.І. Етапи боротьби з туберкульозом та DOTS програма [Текст] / Ю.І.Фещенко // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 6. – С. 3 – 10.
44. Фещенко, Ю.І. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення [Текст] / Ю.І.Фещенко, В.М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 2. – 6 – 11.
45. Фещенко, Ю.І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні [Текст] / Ю.І.Фещенко, Л.В. Турченко, В.М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3 – С. 5 –10.
46. Фещенко, Ю. І. Фармакотерапія туберкульозу: етапи становлення, сучасна стратегія та перспективи розвитку [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Здоров’я України. – 2008. – № 9/1. – С. 30–31.
47. Фещенко, Ю. І. Стандарти діагностики та лікування туберкульозу [Текст] **/** Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 1. – С. 2–8.
48. Фещенко, Ю.І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню Українги [Текст] / Ю.І.Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 7 –11.
49. Фирсова, В. А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения [ Текст ] / В. А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова, А. П. Рыжова // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 5. – С. 17-20.
50. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулёзом легких противотуберкулёзными препаратами резервного ряда [ Текст ] / В.И. Чуканов В.И. и др. // Проблемы туберкулёза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 6 – 10.
51. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які були раніше лікованими, та рецидиви захворювання на конференцию[Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання : матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. – Київ, 2008. – С. 78-84.
52. Черенько, С.О. Ступінчаста терапія із застосуванням ципрофлоксацину при мультирезистентному туберкульозі легень [Текст] / С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2002. – № 3. – С. 41 – 44.
53. Черенько, С. А. Побочные реакции при медицинском применении противотуберкулезных препаратов [Текст] / С. О. Черенько // Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения : материалы первой научно-практической конференции. – Киев, 2007. – С. 89–90.
54. Черенько, С. О. Побічні ефекти від фторхінолонів при їх тривалому застосуванні в комплексній протитуберкульозній хіміотерапії [Текст] / С. О. Черенько, Я. В. Вольский // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 15.
55. Черенько, С.О. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії у хворих з високим ризиком мультирезистентних МБТ [Текст] / С.О. Черенько // Матеріали науково-практичної конференції “Сучасні проблеми фтизіатрії та пульмонології в умовах промислового мегаполісу”. – Запоріжжя, 2007. – С. 45.
56. Раціональне застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст] : посібнік для лікарів / С. О. Черенько [та ін.]. – К. : [б. в.], 2006. – 43 с.
57. Черенько, С. О. Класифікація мультирезистентного туберкульозу, визначення випадку захворювання та сучасні підходи до його діагностики [Текст] / С. О. Черенько // Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 10–11.
58. Ходашова, М.Л. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких [Текст] / М.Л. Ходашова, М.В. Юдицкий, О.В. Семенова // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 3. – С. 26 – 28.
59. Шаклеин, И.А. Предварительные результаты лечения туберкулеза легких пневмоперитонеумом [Текст] / И.А. Шаклеин // Пробл. туберкулеза. – 1950. – № 4. – С. 36 – 42.
60. Шебанов, Ф.В. Пневмоперитонеум в терапии легочного туберкулеза [Текст] / Ф.В. Шебанов // Клин. медицина. – 1949. – № 5. – С. 31 – 40.
61. Шилова, М.В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе [Текст] / М.В. Шилова, Т.С. Хрулева // Пробл. туберкулёза. – 2005. – № 3. – С. 3 – 11.
62. Эффективность стационарного этапа комплексного лечения взрослых больных туберкулезом легких [Текст] / Х.К. Аминев, М.М. Азаматова, К.А. Гинязитдинов и др. // Пробл. туберкулеза. – 2007 – № 6 – С. 4 – 9.
63. Эффективность химиотерапии туберкулеза у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы M. tuberculosis с различными генотипами [Текст] / И.А. Васильева, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова, Л.Н. Черноусова // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 8. – C. 25 – 28.
64. Эффективность длительной полихимиотерапии в сочетании пневмоперитонеумом у больных распространенным, деструктивным, ранее неэффективно леченным, мультирезистентным туберкулезом легких [Текст] / И.Б. Бялик, Л.М. Цыганкова, В.В. Давыденко, Е.Р. Тарасенко // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № .– 3. – С. 59 – 62.
65. Abolina I., Leimane V. Smear conversion rate for patients with primary multidrug-resistant tuberculosis (MDR) [Text] / I. Abolina, V. Leimane // Eur. Respir. J. – 2000. – V. 16, suppl. 31. – P. 1.
66. Addressig the threat of tuberculosis caused by extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis [Text] / WHO // Weekly epidemiological record. – 2006. – № 41. – P. 386-387.
67. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative [Text] / E. Nathanson, R. Gupta, P. Huamani et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – № 11. – P. 1382 – 1384.A Novel Target for Tuberculosis Drug Discovery [Text] / Q. Huang, P.J.Tonge, R.A. Slaydenet all. // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 7, № 5. – P. 527-543.
68. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis [Text] / S.K. Katiyar, S. Bihari, S. Prakash et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – V. 12, № 2. – P. 139-145.
69. Bottger, E.C. Tuberculosis: Drug Resistance, Fitness, and Strategies for Global Control [Text] / E.C. Bottger, B. Springer // Eur. Jю Pediatrics. –2008. – V. 167, № 2. – P. 141-148.
70. Caminero, J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies [Text] / J.A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – V. 10, № 8. – P. 829-837.
71. Caminero, J A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment [Text] / J.A. Caminero // Eur. Respi. J. – 2005. – V. 25. – P. 928-936.
72. Caminero, J A. A tuberculosis guide for specialist physicians [Text] / J.A. Caminero // Paris, France : International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2005. – 324 p.
73. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis [Text] / G. Canetti// Am. Rev. Respir. Dis. – 1965. – V. 92. – P. 687–703.
74. Causes of death during tuberculosis treatment in Tomsk Oblast, Russia [Text] / T.A. Mathew, T.N. Ovsyanikova, S.S. Shin et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – V. 10, № 8. – P. 857-863.
75. CDC. Notice to readers: revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / CDC // MMWR/ – 2005. – V. 55, № 1576.
76. Cohn, D.L. Drug-resistant tuberculosis: Review of the wordwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project [Text] / D.L. Cohn, F. Bustreo, M.C. Raviglione // Clin. Infect. Dis. – 1997. – 24, suppl.1. – P.121 – 130.
77. Current epidemiological aspects of tuberculosis and the impact of the DOTS strategy in disease control [Text] / S.H. Vendramini, T.C. Villa, M.D. Santos, C.E. Gazetta // Rev. Lat. Am. Enfermagem. – 2007. – V. 15, № 1. – Р. 171-173
78. Costs and Outcomes of Tuberculosis Control in the Russian Federation: Retrospective Cohort Analysis [Text] / R.A. Atun, Y. Samyshkin, E. Drobniewski et all. // Health Policy and Planning. – 2006. – V. 21, № 5. – P. 353-364.
79. Did We Reach the 2005 Targets for Tuberculosis Control? [Text] / C. Dye, M. Hosseini, C. Watt // Bulle.WHO. – 2007. –V. 85, № 5. – P. 364-369.
80. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs- worldwide [Text] / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2006. – V. 24, № 11. – Р. 301-305.
81. Endogenous Reactivation and True Treatment Failure as Causes of Recurrent Tuberculosis in a High Incidence Setting with a Low HIV Infection [Text] / I.C. Shamputa, A. Van Deun,M. A. Salim et all // Trop. Medicine & International Health. – 2007. – V. 12, № 6. – Р. 700-708.
82. Erasing the World’s Slow Stain: Strategies to Beat Multidrug-Resistant Tuberculosis [Text] / C. Dye, G. B. Williams, M.A. Espinal et al. // Science. – 2002. – V. 295. – p. 2042 – 2047.Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control [Text] / WHO // Weekly Epidemiol. Rec. – 2006. – V. 81. – P. 430-432.
83. Espimal, M.A. Standart short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries [Text] / M.A. Espimal, S.J. Kim, P.G. Suarez // JAMA. – 2000. – V. 283. – P. 2537-2545.
84. Extensively Drug-resistant Tuberculosis, Italy and Germany [Electronic recourse] / G.B. Migliori, J. Ortmann, E. Girardi et all. // Emerg. Infect. Dis. – 2007. –V. 13, № 5. – Р. 780-782.
85. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa[Text] / N.R. Gandhi, A. Moll, A.W. Sturm et all // Lancet. – 2006. – V. 368. – P. 1575-1580.
86. External quality control of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing: results of two rounds in endemic countries [Text] // L. Fattorini, E. Iona, D. Cirilo et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – V. 12, № 2. – P. 214-217.
87. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally [Text] / C. Dye, C.J. Dye, D.M. Bleed et all. // JAMA. – 2005. – V. 293, № 22. – Р. 2767-2775.
88. Falzon, D. What is Tuberculosis Surveillance in the European Union Telling Us? [Text] / D. Falzon, F. Ait-Belghiti // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 44, № 10. – P. 1261-1267.
89. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru [Text] / P.G. Suárez, K. Floyd, J. Portocarrero et al. // – Lancet. – 2002. – № 5. – P. 320 – 330.
90. Frieden, T.R. The DOTS Strategy for Controlling the Global Tuberculosis Epidemic [Text] / T.R. Frieden, S.S. Munsiff // Clin. Chest Med. – 2005. – V. 26, № 2. – P. 197-205.
91. Furin, J. The Clinical Management of Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / J. Furin // Currrent Opinion in Pulmonary Medicine. – 2007. – V. 13, № 3. – P. 212-217.
92. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis [Text] / H.R. Kim, S.S. Hwang, H.J. Kim et all. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 45. – Р. 1290-1295.
93. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? [Text] / S.J. Kim, M.A. Espinal, C. Abe et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – V. 8. – P. 1157–1158.
94. Iseman, M.D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / M.D. Iseman // N. Engl. J. Med. – 1993. – V. 329. – P. 784–791.
95. Kim, S J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results [Text] / S.J. Kim // Eur. Respir. J. – 2005. – V. 25. – P. 564-569.
96. Kim, S.J. Treatment Completion among TB Patients Returned to the hospital [Text] / S.J. Kim, K. Crittenden // Journal of Community Health. – 2007. – V. 32, № 2. – P. 135-147.
97. Leimane, V. Clinical outcome of individualised treatment of multidrugresistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study [Text] / V. Leimane, V. Riekstina, T.H. Holtz // – Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 318-326.
98. Lefebvre, N. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data [Text] / N. Lefebvre, D. Falzon // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 31. – P. 1256-1260.
99. Madariaga, M.G. Extensively Drug-resistant Tuberculosis [Text] /M.G. Madariaga, U.G. Lalloo, S.S. // Amer. J. Med. – 2008. – V. 121, № 10. – P. 835-842.
100. Maher, D Global Epidemiology of Tuberculosis [Text] / D. Maher, M. Raviglione // Clin. Chest Med. – 2005. – V. 26, № 2. – P. 167-182.
101. Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy [Text] / G.Ferrara, L. Richeldi, M. Bugiani et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – V. 9. – P. 507-513.
102. Management of multidrug resistance tuberculosis in the field: tuberculosis research centre experience [Text] / A., Thomas, R., Ramachandran, F. Rehaman et all. // The Indian Journal of Tuberculosis. – 2007. –V. 54, № 3. – P. 117-124.
103. Mangunnegoro, H. Efficacy of low-dose ofloxacin in treatment of multidrug – resistant tuberculosis in Indonesia [Text] / H. Mangunnegoro, A. Hudoyo // Chemotherapy. – 1999. – V.5, Suppl.2. – P. 19-25.
104. Maranetra, K.N. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis inThailand [Text] / K.N. Maranetra //Chemotherapy. – 1996. – V. 42, suppl. 3. – P. 10-15.
105. Migliori, G.B. Risk of mortality of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Italy and Germany [Text] / G.B. Migliori, J. Ortmann, E. Girardi // Emerg. Infect. Dis. –2007. – V. 13, № 5. – Р. 780-782.
106. Mitchison, D.A. Antimicrobial Therapy of Tuberculosis: Justification for Currently Recommended Treatment Regimen [Text] / D.A. Mitchison // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – V. 25, № 3. – P. 307-315.
107. Mitchison, D. A. Drug Resistance in Tuberculosis [Text] / D.A. Mitchison // Eur. Respir. J. – 2005. – V. 25, № 2. – P. 376-379.
108. Mitchison, D.A. Antimicrobial Therapy of Tuberculosis: Justification for Currently Recommended Treatment Regimen [Text] / D.A. Mitchison // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – V. 25, № 3. – P. 307 – 315
109. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective [Text] / I. C. Ditah [et al.] // Thorax. – 2008. – V. 63. – P. 440-446.
110. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Low-Incidence Region Shows a High Rate of Transmission [Text] / R.Vazquez-Gallardo, L. Anibarro, A. Fernandez-Villar et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – V. 11, № 4. – Р. 429-435.
111. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings [Text] / E. Nathanson, C. Lambregts-van Weezenbeek, L.M. Rich et al. // Emerging Infectious Diseases. – 2006. – V. 12, № 9. – P. 1389-1397.
112. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy [Text] / E. Escudero, J.M. Pena, R. Alvarez-Sala et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – V. 10, № 4. – P. 409-414.
113. Myers, J.P. New Recommendations for the Treatment of Tuberculosis [Text] / J.P. Myers // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2005. – V. 18, № 2. – P. 133-140.
114. Naidoo, R. Lung Resection for Multidrug–Resistant Tuberculosis [Text] / R. Naidoo, A. Reddi // Asian Cardiovascular & Thoracic Annals. – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 172 – 174.
115. National Anti-tuberculosis Drug Resistance Survey, 2002, in Myanmar [Text] / T. Ti, T. Lwin, T.T. Mar et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – V. 10, № 10. – Р. 1111-1116.
116. Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: five rounds of proficiency testing 1994–1998. [Text] // WHO/IUATLD// Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2002. – V. 6. – P. 748-756.
117. New modality of collapse therapy for pulmonary tuberculosis sequels: tissue expander [Text] / F. Bertin et all. // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – V. 84. – P. 1023-1025.
118. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study [Text] / C-Y. Chiang et all. // Eur. Respir. J. – 2006. – V. 28. – P. 980-985.
119. Panickar, J.R. Treatment failure in tuberculosis [Text] / J.P. Panickar, W. Hoskyns // Eur. Respir. J. – 2007. – V. 29. – P. 561-564.
120. 35. Pat. № 2006017912 A1 WO, IPC1-7: C07K14/35; C07K7/08; C07K16/12; C70H21/04; A61K38/16; A61K38/10; A61K39/04; A61P31/06; G01N33/68; G01N33/563; G01N33/577; G01N33/53 / Proteome systems intellectual (AU), Mackintosh J. (AU); Cole R. A. (AU). — Application number: AU2005001254W 20050819; Priority number: US20040603243P 20040819. Publication date: 2006.02.23.
121. 48. Pat. № 1602933 CN, ICl7 A61K35/78; A61K9/48; A61P31/06 /Huang yaping (CN). — Application number CN200410055466 20040806; Priority number CN200410055466 20040806. Publication date: 2005.04.06. Capsule for treating tuberculosis and its preparing process
122. Pat. № 2006136004 WO, IPC1-7: **A61K31/675** / Medicure internat Inc (BB); Douglas deborah (CA). — Application number: WO2006Са0071720060505; Priority number: US20050677830P 20050505. Publication date: 2006.12.28. Inhibition of ATP-mediated, P2х7 dependent pathways by Pyridoxal-5-phosphase and vitamin B6 related compounds.
123. 42. Pat. Appl. № 20040213776 A1, Intern’l Class: A61K038/47; A61K038/48 / Darvin K. H. (NY), Nathan C. F. (NY). — Serial No.: 730555; Series Code: 10; Filed: 20031208. Publication date: 2004.10.28. Mycobacterium tuberculosis (MTB) targets for antibiotic therapy
124. Pat. № 1602933 CN, ICl7 A61K35/78; A61K9/48; A61P31/06 /Huang yaping (CN). — Application number CN200410055466 20040806; Priority number CN200410055466 20040806. Publication date: 2005.04.06. Capsule for treating tuberculosis and its preparing process
125. 49. Pat. № 1569204 CN. ICl7 A61K35/78; A61P31/06 /Beijing Shennong Altar Pharmac (CN). — Application number CN200410038035 20040514; Priority number CN200410038035 20040514. Publication date: 2005.01.26. Croton contained medicinal composition for treating tuberculosis and its preparing process
126. Pat. Appl. № 2006287257 US, IPC1-7: **A61K31/7048; A61K31/43; A61K31/496; A61K31/663; A61K31/675; A61K31/7034; A61K31/7042; A61K31/429; A61K31/496; A61K31/662; A61K31/675; A61K31/7028 /** Stockel R. (US). — Application number: US20060454082 20060615; Priority number: US20060454082 20060615; US20050693600P 20050620. Publication date: 2006.12.21. Pharmaceutical compositions to treat diseases caused by mycobacterium.
127. Pat. Appl. № 2006287257 US, IPC1-7: **A61K31/7048; A61K31/43; A61K31/496; A61K31/663; A61K31/675; A61K31/7034; A61K31/7042; A61K31/429; A61K31/496; A61K31/662; A61K31/675; A61K31/7028 /** Stockel R. (US). — Application number: US20060454082 20060615; Priority number: US20060454082 20060615; US20050693600P 20050620. Publication date: 2006.12.21. Pharmaceutical compositions to treat diseases caused by mycobacterium.
128. Pat. Appl. № 20040019117 A1, Intern’l Class: A61K031/137; A61K031/695; A61K031/44; A61K031/40 / Protopopova M. N. (MD); Lee R. E. (TN); Slayden R. A. (CO) et all. — Serial No.: 441146; Series Code: 10; Filed: 20030519. Publication date: 2004.01.29. Anti tubercular drug: compositions and methods.
129. Pat. № 2005023867 A1 WO, IPC1-7:C07K16/06; A61K39/04; A61K39/395 / Medical res council (GB) Jolles S. (GB); Tascon R. (GB); Lowrie D. (GB) et all (GB). — Application number: GB2004003830W 20040908; Priority number: GB20030020987 20030908; GB20030022288; 20030923; GB20040002358 20040203. Publication date: 2005.03.17. Method for the treatment or prophylaxis or tuberculosis.
130. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected [Text] / M. Zignol et all . // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 44, № 1. – P. 61-64. Prevalence of acquired MDR-TB and HIV co-infection [Text] / C.N. Deivanayagam et al. // Indian J. Chest Dis. Al. Sci. – 2002. – V. 44, № 4. – Р. 237-242.
131. Pyrazinamide Resistance and *pncA* Gene Mutations in Mycobacterium tuberculosis [Text] / P. Jure’en, J. Werngren, J-C. Toro, S. Hoffner // Antimycrob. Agents Chemother. – 2008. – V. 52, № 5. – P. 1852-1856.
132. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: five rounds of proficiency testing 1994–1998 [Text] / A. Laszlo, M. Rahman, M. Espinal, M. Raviglione // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2002. – V. 6. – P. 748-756.
133. Raviglione, M.C. WHO's new Stop TB Strategy [Text] / M.C. Raviglione, M.W. Uplekar // Lancet. – 2006. – V. 367. – P. 952-955.
134. Relapse of Pulmonary Tuberculosis in the Context of Tuberculosis–HIV Co–Infection in Abidjan (Cote D'Ivoire). Short Note [Text] / K. Domoua et all. // Bul.Soc. Pathol. Exotique. – 2005. – V. 98, № 2. – P. 87-88.
135. Relapses of tuberculosis – another challenge for Estonian NTR during 2001-2005 [Text] / M. Danilovits et all. // Europ.Respir.J. – 2006. – V. 28, suppl. 50. – P. 3544.
136. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases [Text] / G. B. Migliori, C. Lange, R. Centis et al. // Eur. Respir. J. - 2008. – V. 31. – P. 1155-1159.
137. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment [Text] / M. F. Franke, S.C. Appeleton, J. Bayona et al. // CID. – 2008. – V. 46. – P. 1844-1851.
138. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / T. Torun, G. Gungor, I. Ozzmen et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – V. 9, № 12. – Р. 1373-1377.
139. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis [Text] / K. F. Laserson, L. E. Thorpe, V. Leimane et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – № 6. – P. 640–645.
140. Survival and Relapse Rate of Tuberculosis Patients Who Successfully Completed Treatment in Vietnam [Text] / M.Vree, N.T. Huong, B.D. Duong et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – V. 11, № 4. – Р. 392-397.
141. Standart short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries / M.A. Espimal et all. // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2537 – 254
142. Timely diagnosis of MDR-TB under program conditions: is rapid drug susceptibility testing sufficient? [Text] / M. Yagui, M.T. Perales, L. Asencios et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – V. 10, № 8. – P. 838-843.
143. The treatment of patients with sputum positive chronic pulmonary tuberculosis / D. Michalowska-Mitczuk, J. Kus, S.T. Wedzicha, Z. Zwolska // Europ. Resp. J. – 1997. – V. 10. suppl. 25. – P214.
144. Todea D., Corhut S. Special features of drug-resistant pulmonary tuberculosis in women // Europ. Resp. J., – 2000. – V. 16., suppl. 31. – P345.
145. Tomioka, H. Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities [Text] / H. Tomioka // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – V. 12, № 31. – Р. 4047-4070.
146. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study [Text] // S. Keshavjee, I.Y. Gelmanova, P.E. Farmer et al. // Lancet. – 2008. – V. 1016. – P. 140-145.
147. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia / S.S. Shin, A.D. Pasechnikov, I.Y. Gelmanova et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – V. 10, № 4. – P. 402-408.
148. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text[ / Y.S. Kwon, Y.H. Kim, G.Y. Chung et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V. 47, № 4. – Р. 496-502.
149. Trends in Tuberculosis Incidence — United States, 2006 [Text] // JAMA. – 2007. – V. 297. – P. 1765-1767.
150. Trend of Anti-Tuberculosis Drug Resistance in Korea, 1994-2004 [Text] / G.H. Bai et all. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – V. 11, № 5. – P. 571-576.
151. Tuberculosis bacteriology—priorities and indications in high prevalence countries: position of the technical staff of the Tuberculosis Division of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease [Text] / Tuberculosis Division, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. –V. 9. – P. 355-361.
152. 125 Years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? [Text] / G.B. Migliori, R. Loddenkemper, F. Blasi, M.C. Raviglione // Eur. Respir. J. 2007;29:423–7.
153. Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant Tuberculosis [Text] / N.S. Shah et all. // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13, № 7. – Р. 380-387.
154. Worldwide Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis [Text] / Christopher Dye, Marcos A. Espinal, Catherine J. Watt et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 185. – P. 1197 – 1202.
155. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / WHO. – Geneva: WHO, 2006. – p. 361.
156. World Health Organization. Toman’s tuberculosis: case detection, treatment and monitoring (second edition) global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing [Text] / WHO. – Geneva: WHO, 2004. – 332 p.
157. World Health Organization.WHO report 2006: global tuberculosis control; surveillance, planning, financing [Text] / WHO. – Geneva: WHO, 2006. – 362 p.
158. WHO/IUATLD. Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistancе Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world [Text] / WHO/IUATLD. – Geneva, 2006. – 217 p.
159. Zignol, M. Global incidence of MDR tuberculosis [Text] / M. Zignol // JID. –2006. – V.194 .

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>