

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТНЫХ РЕЖИМОВ И СХЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ

В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко

Институт фтизиатрии и пульмонологии, Киев

Резюме. Приведены данные литературы и собственных наблюдений об эффективности применения стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, выделяющих МБТ, в частности, эффективности применения кратковременного контролируемого лечения (DOTS) этой категории больных в Украине и России. Сделано заключение о том, что эффективность лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением зависит от интенсивности антибактериальной терапии, количества и размеров каверн. Поэтому при разработке стандартов лечения больных этой категории следует учитывать эти факторы.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, стандарты лечения, DOTS, размеры и количество каверн, множественные каверны, эффективность лечения.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТНИХ РЕЖИМІВ ТА СХЕМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ І БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯМ

В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко

Резюме. Наведені дані літератури та власних спостережень щодо ефективності застосування стандартних режимів та схем антибактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень, що виділяють МБТ, зокрема, ефективності застосування короткочасного контрольованого лікування (DOTS) у цієї категорії хворих в Україні та Росії. Зроблено висновок про те, що ефективність лікування хворих із вперше виявленим туберкульозом легень з бактеріовиділенням залежить від інтенсивності антибактеріальної терапії, кількості та розміру каверн. Тому при розробці стандартів лікування хворих цієї категорії слід враховувати ці фактори.

Ключові слова: деструктивний туберкульоз, стандарти лікування, DOTS, розміри і кількість каверн, ефективність лікування.

EFFICACY OF STANDARD ANTIBACTERIAL REGIMEN IN CASES OF FIRST-DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS WITH BACTERIOEXCRETION

V.M. Petrenko, N.A. Litvinenko

Summary. Data from publications and our observations with information about efficacy of standardized chemotherapy in cases of first-diagnosed destructive lung tuberculosis with excretion of *Mycobacterium tuberculosis*, in particular about controlled short-course therapy (DOTS) of this patients in Ukraine and Russia. We made conclusion that efficacy of standardized chemotherapy in cases of first-diagnosed destructive lung tuberculosis with excretion of *Mycobacterium tuberculosis* depend on intensity of chemotherapy, number and dimension of cavities. This factors will be taken into account when new standards of therapy will be created.

Key words: destructive tuberculosis, standards of therapy, DOTS, and dimensions of cavities, efficacy of therapy.

Адрес для переписки:

Петренко Виктор Михайлович
03680, Киев, ул. Н. Амосова, 10
Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

В последние годы по инициативе ВОЗ во многих странах мира внедряется методика стандартной антибактериальной терапии больных туберкулезом [24, 31, 36]. Разработаны стандартные режимы лечения для 4 категорий больных туберкулезом [8, 42].

Однако, в программе ВОЗ имеются неприемлемые положения для государств бывшего СССР — приоритет «пассивного» выявления больных туберкулезом с помощью бактериоскопии мокроты,

жесткая стандартизация лечения, отсутствие внимания к хирургическим методам лечения и оценка излечения больных по прекращению выделения МБТ [15]. В связи с этим, в некоторых странах рекомендованные ВОЗ режимы лечения больных туберкулезом легких модифицируются в соответствии с ранее сложившимися в них принципами антибактериальной терапии.

В практике фтизиатрии существуют определенные понятия «стандартного режима» и «схемы ле-

Стандартные режимы лечения различных категорий больных туберкулезом, рекомендованные ВОЗ

Категория больных туберкулезом	Режим антимикобактериальной терапии *
1-я — больные с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, обнаруженным при исследовании мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нильсену; а также больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами туберкулеза без бактериовыделения (менингит, диссеминированный туберкулез, туберкулезный перикардит, перитонит, двусторонний или обширный плеврит, туберкулез позвоночника с неврологическими осложнениями, туберкулез легких с обширным поражением паренхимы без бактериовыделения, туберкулез кишечника, урогенитальный туберкулез и др.)	2HRZS(E) 4HR 2HRZS(E) 4H ₃ R ₃ 2HRZS(E) 6HE
2-я — больные с рецидивом туберкулеза и неэффективно леченные впервые выявленные больные с бактериовыделением, обнаруженным при исследовании мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нильсену	2HRZSE 1HRZE 5HRZ(E) 2HRZSE 1HRZE 5H ₃ R ₃ Z ₃ (E ₃)
3-я — больные с впервые выявленным туберкулезом без бактериовыделения	2HRZ 4HR 2HRZ 4H ₃ R ₃ 2HRZ 6HZ
4-я — Больные с хроническими формами туберкулеза	индивидуальный режим лечения

*Примечание. H — изониазид, R — рифампицин, Z — пиразинамид, E — этамбутол, S — стрептомицин. Альтернативные препараты указаны в скобках. Цифра, которая находится перед символами, обозначающими препараты — продолжительность их применения в месяцах. Цифра (в нижнем индексе) после символа препарата — количество дней его применения в течение недели.

чения» больных туберкулезом. Стандарт (англ. standard — норма, образец, мерил) — это образец, эталон, который принимают за исходный для сравнения с ним других объектов [23]. Стандартный режим химиотерапии — это строгое применение установленных суточных доз препаратов, их сочетания в каждой фазе лечения, соблюдение регламентированной длительности основного курса антибактериальной терапии. Во фтизиатрии стандарты антибактериальной терапии впервые были установлены специалистами ВОЗ (табл. 1) [1, 8, 42]. Любое отклонение от рекомендованных стандартов антибактериальной терапии является нарушением. Это существенно ограничивает возможности их применения для лечения больных с тяжелым течением туберкулеза и наличием антибиотикорезистентных штаммов МБТ.

Схема (греч. schema — образ, вид) — описание в общих, основных чертах [22]. Схема антибактериальной терапии — это определенное сочетание и последовательность назначения препаратов без строгого соблюдения длительности основного курса лечения и его фаз. Примером схемы антибактериальной терапии больных 1-й категории может служить такой режим: 2–4HRZE 3–5HRZ₃E₃. В зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса использование такой схемы антибактериальной терапии, дает возможность врачу установить различную продолжительность 1-й, 2-й фаз и всего курса лечения. Применение схемы антибактериальной терапии больных туберкулезом дает возможность индивидуализировать методику лечения применительно к особенностям течения процесса.

В этой работе дана оценка целесообразности и эффективности применения различных вариантов стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые установленным

диагнозом деструктивного туберкулеза легких и бактериовыделением.

В таблице 2 представлены стандартные режимы лечения больных туберкулезом легких 1-й категории, рекомендованные ВОЗ, а также приказами министерства здравоохранения России и Украины.

В России и в Украине основу режимов лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких составляет стандартная терапия, рекомендованная специалистами ВОЗ. В России в нее внесены минимальные изменения при лечении взрослых, больных внелегочным туберкулезом, и детей и подростков, больных туберкулезом любой локализации: при назначении препаратов 3 раза в неделю увеличивается на 2 мес длительность фазы продолжения (с 4 до 6 мес) и основного курса антибактериальной терапии (с 6 до 8 мес).

В Украине фтизиатры проявили осторожность в изменении ранее применявшихся ими схем антибактериальной терапии для лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких. В этих схемах лечения, длительность интенсивной фазы определялась сроком заживления каверн, а продолжительность основного курса — временем стабилизации клинико-рентгенологической картины и стойкого отсутствия бактериовыделения (подтвержденного результатами посева мокроты). Следовательно, длительность основного курса лечения больных туберкулезом зависела от наступления периода потери активности туберкулезного процесса [3]. В связи с этим, в стандартных режимах лечения, утвержденных приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г., продолжительность интенсивной фазы не была сокращена до 2 мес (как это требовалось по методике ВОЗ) и она, как правило, составляет 4 мес. Выбор такого режима антибакте-

Таблица 2

Стандартные режимы химиотерапии больных 1-й категории, рекомендованные ВОЗ, а также приказами МЗ России и Украины

Источник информации	Фаза основного курса химиотерапии		Показания
	интенсивная	продолжения	
Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs. WHO, 1997. - 98 p. (p. 29) [42]	2HRZS(E)	4HR; 4H ₃ R ₃	Больные с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, а также больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами туберкулеза без бактериовыделения
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21.03.2003 г. [20]	2HRZE(S)	4HR; 4H ₃ R ₃	Больные с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, а также больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами туберкулеза без бактериовыделения
		4HR; 6H ₃ R ₃	Внелегочный туберкулез у взрослых и туберкулез любой локализации у детей и подростков
		6HE; 6HZE; 6H ₃ Z ₃ E ₃	Туберкулез любой локализации у детей и подростков
Приказ Министерства здравоохранения Украины № 499 от 28.10.2003 г. [10]	2HRZS(E) 2HRZ ₃ E ₃ 2HRSZ ₃ E ₃ 2HRZ ₃ E ₃	3HRZ3; 3H ₃ R ₃ Z ₃	Больные с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, а также больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами туберкулеза без бактериовыделения
	2HRZS(E) 1HRZ ₃ E ₃	3HR; 3H ₃ R ₃	

риальной терапии основан на том, что у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких средний срок прекращения бактериовыделения составляет 1,9–2,5 мес, заживления каверн — 3,2–4,6 мес, а клинкорентгенологическая стабилизация процесса и достоверные данные о стойком прекращении бактериовыделения наблюдаются через 6–7 мес от начала антибактериальной терапии [17, 21]. Приведенные данные стали основополагающими при установлении стандартных сроков интенсивной и поддерживающей фаз антибактериальной терапии: длительность интенсивной фазы составила 4 (реже 3) мес, фазы продолжения — 3 мес и, соответственно, основного курса — 7 (реже 6) мес [10].

Частота прекращения бактериовыделения у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких при применении стандартных режимов лечения варьирует в значительных пределах — от 54 до 100% [19, 28, 30, 37, 44].

Эксперты ВОЗ проанализировали результаты лечения больных стандартными режимами по программе DOTS в 148 странах за период 1980–2000 гг. В большинстве стран удалось достичь высоких терапевтических результатов, приближавшихся или превышавших глобальный показатель ВОЗ по прекращению бактериовыделения, равный 85% [35]. Наиболее часто лечили небольшие (менее 1000 человек) группы больных туберкулезом легких [32, 43]. Однако, в Китае по стандартной методике ВОЗ лечили 1,3 млн больных туберкулезом, выделявших МБТ, из них 90% были излечены [34].

В России программу DOTS внедрили в нескольких областях. Результаты ее применения оказались разными. В Ивановской области, где

DOTS начали применять в 1995 г., показатель прекращения бактериовыделения был меньше 60% [19], а эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, выделявших МБТ, в пенитенциарных учреждениях составила 81,9%, что меньше уровня глобального показателя, установленного ВОЗ [26.]. В Томской области результаты лечения были лучше, но у наблюдаемого контингента прекращение бактериовыделения не достигло 80% [19].

Значительные различия в эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких, выделяющих МБТ, можно объяснить различными причинами. Специалисты дальнего зарубежья не учитывают особенностей рентгенологической картины у бактериовыделителей. Следовательно, контингенты больных, которых лечат в различных странах, могут существенно отличаться степенью разрушения легких (распространенностью процесса, количеством и размером каверн). Реально можно сопоставлять только результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких с наличием бактериовыделения, которое проведено в странах бывшего СССР, поскольку и до настоящего времени в них используется унифицированная методика учета эффективности лечения (на основе данных рентгеновского обследования с обязательным подтверждением заживления каверн томограммами легких) и прекращения бактериовыделения (по результатам неоднократных посевов мокроты на МБТ). В этом аспекте целесообразно сравнивать результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких в Украине и России.

В литературе приведены некоторые причины, снижающие эффективность DOTS-терапии, а

именно: часть больных (1,2–48%) выбывает из под контроля до окончания основного курса противотуберкулезной терапии [29, 39, 40,]; в некоторых регионах существует высокий уровень начальной лекарственной резистентности МБТ у больных туберкулезом легких [27, 41] либо высокий уровень ВИЧ-инфицированности населения [25, 33, 38]. Существенно влияет на эффективность стандартного режима лечения исходная распространенность инфильтративно-деструктивных изменений в легких и тяжесть течения заболевания [9]. В частности, установлено, что полости небольшого и среднего размера, а также множественные мелкие деструкции заживают в первые 2 мес лечения. Большие полости заживают в более поздние сроки — за 3–3,2 мес [12]. Однако, большинство авторов указывают частоту заживления каверн без учета их количества и размеров. Поэтому, несмотря на использование современных режимов лечения (стандартных и индивидуализированных), частота заживления каверн варьирует в больших пределах от 61 до 96,9% [4, 5, 11, 15]. При применении стандартных режимов лечения интенсивная терапия прекращается, по меньшей мере, на 1 мес раньше заживления каверн. Это может являться одним из факторов, снижающих эффективность лечения. У определенной когорты больных результаты лечения могут зависеть от удельного веса в ней больных туберкулезом с большими кавернами [17]. Этот факт не может быть установлен зарубежными специалистами, поскольку они не обращают внимания на наличие деструкций в легких, а тем более не учитывают их количество и размер.

Имеются единичные сообщения о том, что результаты антибактериальной терапии, в том числе и ДОТС, могут зависеть от удельного веса среди всех больных туберкулезом пациентов с врожденным свойством быстрого ацетилирования изониазида и ускоренной его экскреции из организма. При назначении противотуберкулезных препаратов целесообразно учитывать фенотип ацетилирования изониазида и скорость его экскреции, поскольку концентрация изониазида в крови, тканях легких и очагах поражения зависит от степени его инактивации [13] и путей введения [18]. Быстрые ацетиляторы гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК), в том числе изониазида, среди представителей европейской расы встречаются в 48% случаев [2]. По мнению многих фтизиатров Украины, установленная ВОЗ стандартная суточная доза изониазида 0,3 г для взрослых больных туберкулезом с массой тела свыше 50 кг является недостаточной для достижения оптимального терапевтического эффекта. Поэтому в Украине у взрослых считается оптимальной суточная доза изониазида 0,45–0,6 г, а в качестве стандартной рекомендуется применять дозу 0,45 г [16].

Если учитывать эффективность лечения больных туберкулезом только на основании частоты прекращения бактериовыделения, то теряется смысл во внедрении методики DOTS в Украине,

поскольку уровень глобального показателя в 85% достигается в стране многие годы, за исключением нескольких лет экономического кризиса (1996–2001 гг.) как следствие дефицита противотуберкулезных препаратов (табл. 3).

Таблица 3
Эффективность лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких в Украине, %

Год	Частота прекращения бактериовыделения	Частота заживления каверн
1975	91	78
1976	89	77
1977	86	75
1978	87	76
1979	88	76
1980	88	76
1981	90	77
1982	90	78
1983	90	78
1984	90	79
1985	90	79
1986	90	80
1987	91	81
1988	92	81
1989	92	82
1990	91	80
1991	91	79
1992	89	77
1993	89	76
1994	88	74,5
1995	85,9	72,0
1996	83,2	68,7
1997	80,6	67,5
1998	81,6	66,8
1999	79,5	65,5
2000	79,1	66,1
2001	82,6	69,8
2002	86,7	74,3
2003	89,1	76,5
2004	89,5	77,9

Судя по данным литературы, в России [20] и Украине [10] приказы о внедрении стандартных методов лечения больных туберкулезом не нашли повсеместного воплощения. По-прежнему применяются различные схемы лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких (табл. 4).

В Новосибирском институте туберкулеза разработаны схемы лечения разных категорий больных туберкулезом легких с учетом протяженности, наличия или отсутствия деструкций в легких и бактериовыделения [6, 7], оригинальность которых состоит в том, что сочетание препаратов применяется 2 раза в неделю, а изониазид и рифампицин — внутривенно капельно в высших суточных дозах. Продолжительность интенсивного лечения зависит от времени прекращения бактериовыделения и заживления каверн. Продолжительность

Таблица 4

Схемы антибактериальной терапии больных туберкулезом легких 1-й категории

Авторы	Фаза курса химиотерапии		Показания
	интенсивная	продолжения	
Краснов В. А., Поташова В. А., Нарышкина С. Л., Куделя О. А., [6] Краснов В. А., Урсов И. Г. [7] Урсов И. Г., Краснов В. А., Боровинская Т.А., Поташова В. А., Нарышкина С. Л., Роньжина Е. Г., Петренко Т. И., [12]	$2H_{2BVK}^{*}+S_{2B/M}^{**}+Z_{2BH}^{***}$ $2H_{2BVK}+S_{2B/M}+E_{2BH}$ $2H_{2BVK}+S_{2B/M}+R_{2BH}$	Индивидуализированные схемы применения 3 препаратов 2 раза в неделю (8 вариантов сочетания H, R, S, Z, ПАСК). Преобладало внутривенное применение H, R над приемом их внутрь. ПАСК применялась только внутривенно. Длительность основного курса лечения 52 недели	Больные с ограниченным (1-2 сегмента) туберкулезом легких без распада и бактериовыделения
	$3-4H_{2BVK}+R_{2BVK}+S_{2B/M}$ $3-4H_{2BVK}+R_{2BVK}+Z_{2B/M}$ $3-4H_{2BVK}+S_{2B/M}+Z_2(E_2)_{BH}$ Коллапсотерапия по показаниям		Больные с ограниченным (1-2 сегмента) деструктивным туберкулезом легких (МБТ- или МБТ+)
	$4-6H_{2BVK}+R_{2BVK}+S_{2B/M}+Z_{2BH}$ $4-6H_{2BVK}+R_{2BVK}+S_{2B/M}+E_{2BH}$ $4-6H_{2BVK}+R_{2BVK}+K_{2BVK}+Z_{2BH}$ Коллапсотерапия по показаниям		Больные с распространенным (3 и более сегмента) деструктивным туберкулезом легких (МБТ+), в том числе с казеозной пневмонией, а также с деструктивным туберкулезом легких, осложненным генерализацией туберкулезного процесса
Бялик И. Б., Цыганкова Л. М., Вялых Ж.Э., Пархоменко С.И., Тарасенко Е. Р., Литвиненко Н. А., [21]	2-3 HRZSE ₁ -2 HRZSE ₃	1HRZE	Больные с деструктивным туберкулезом легких и чувствительными МБТ
	$4-5HRZKE_3Et_3 (Pt_3)$ $4-5HZEQ^{\dagger}Et_3 (Pt_3)$	$1-1,5HRZ$ $1-1,5H_3R_3Z_3$	Больные с деструктивным туберкулезом легких или распространенным процессом с лекарственной устойчивостью МБТ
Богадельникова И. В., Перельман М. И., [1]	$2-3HRZ$ $2-3HRZS (E)$ $2-3HRZS_2E_2^{*}$ $2-3HRZ (E \text{ или } S)$ $2-3HRS_2E_2$ $2-3HRPt$	$3-4 HR$ $3-4H_3R_3$ $6-7HR$ $6-7H_2R_2$	Больные с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, а также больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами туберкулеза без бактериовыделения

Примечание: *ввк - внутривенное капельное введение препарата,
 **в/м - внутримышечное введение препарата,
 ***вн - прием препарата внутрь,
 †Q - препараты фторхинолоновой группы.

поддерживающей фазы определена не отчетливо. Приведены 8 вариантов режима лечения, с использованием в нескольких из них введения внутривенно капельно изониазида и рифампицина или изониазида и ПАСК, другие препараты I ряда применяются внутримышечно или внутрь. На протяжении всего периода лечения препараты вводятся 2 раза в неделю. Общая продолжительность антибактериальной терапии не должна быть меньше 6 мес (52 лечебные процедуры). При этом длительность амбулаторного периода не должна быть меньше 3 мес. Прекращение бактериовыделения происходило в среднем через 1,7–2 мес [6, 12], а заживление полостей — в среднем через 3,5 мес в 85–88% случаев [6]. Через 4 мес лечения полости сохранились у 13,6% больных [12].

В Украине разработана схема лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, состоящая в том, что на протяжении 5 мес назначается 5–6 противотуберкулезных препаратов ежедневно или преимущественно ежед-

невно, т.е. при приеме 5 препаратов за 1 день. Эффективность такого лечения очень высокая — бактериовыделение прекращается в 100% случаев, в среднем за $1,54 \pm 0,1$ мес, и заживление полостей распада происходит, в среднем за $3,21 \pm 0,19$ мес. Длительность стационарного этапа химиотерапии составляет 3–5,4 мес (в среднем $4,29 \pm 0,22$ мес) и всего курса лечения — в среднем $5,01 \pm 0,17$ мес [21].

Сопоставление данных литературы об эффективности лечения больных туберкулезом легких при применении стандартных режимов и схем лечения является некорректным и не дает возможности выявить преимущество какого-либо из них, что обусловлено большой вариабельностью результатов лечения. Можно сделать заключение, что в странах, где не было ранее надлежащего уровня организации противотуберкулезной службы внедрение стратегии DOTS дает положительные результаты (Китай, Вьетнам, некоторые страны Азии и Африки). В больших странах бывшего СССР (России и Украине), где прежде функци-

онировала хорошо организованная фтизиатрическая служба, внедрение стратегии DOTS встречает сопротивление, т.к. некоторые ее позиции явно хуже ранее существовавших. В частности, стандартные режимы ВОЗ снижают интенсивность антибактериальной терапии: уменьшается суточная доза изониазида в 1,5–2 раза (0,3 г вместо 0,45–0,6 г), укорачивается в 2–3 раза длительность фазы интенсивной терапии (2 мес вместо 4–6 мес), сокращается продолжительность общего курса антибактериальной терапии на 3 и более мес (6 мес вместо 9–12 мес). Также отсутствуют рекомендации по проведению патогенетической терапии и о продолжительности лечения в условиях стационара и санатория. Кроме того, снижены критерии оценки эффективности лечения больных туберкулезом легких: не предусмотрено подтверждение прекращения бактериовыделения отрицательными результатами 3-кратного посева мокроты на МБТ, не учитывается динамика рентгенологической картины, отсутствуют требования к доказательству заживления каверн с помощью томографии легких, не предусмотрено противоречивое применение препаратов после клинического излечения туберкулеза. Фтизиатрам трудно понять, почему вместо существующих схем интенсивной длительной антибактериальной терапии следует применять менее интенсивный метод лечения, имеющий только одно преимущество — меньшую стоимость. В Украине разработан стандартный режим лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, который рекомендован приказом МЗ Украины [10] и отличается от методики ВОЗ большей интенсивностью и длительностью 1-й фазы химиотерапии (табл. 2).

В Институте фтизиатрии и пульмонологии АМН Украины проведены клинические исследования по определению эффективности лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением в зависимости от интенсивности лечения, размеров и количества каверн. Результаты наблюдений показали, что у больных с множественными деструкциями в легких наличие больших каверн существенно снижает результаты лечения: частота бактериовыделения снижается на 23,7% (с 95,5 до 71,8%), а заживление полостей распада на 49,7% (с 75,3 до 25,6%). Для достижения максимально возможной эффективности лечения у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, выделяющих МБТ, целесообразно применять режимы антибактериальной терапии с учетом размеров и количества каверн. У больных с одной каверной диаметром менее 4-х сантиметров возможно применение стандартного краткосрочного курса лечения (DOTS). У больных с несколькими кавернами в легких имеет смысл с начала основного курса лечения применять не менее 5 противотуберкулезных препаратов [16]. В соответствии с приказом МЗ Украины

от 28.10.2003 г. № 499, в стандартных режимах антибактериальной терапии больных 1-й категории предусмотрено применение в 1-й фазе лечения 4 или 5 препаратов, в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса. Благодаря проведенным исследованиям по изучению зависимости результатов лечения туберкулеза от количества и размеров каверн определены критерии выбора интенсивности антибактериальной терапии — это количество и размер каверн у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких. У больных 1-й категории с небольшими (диаметром до 4 см) кавернами в легких целесообразно применять такие стандартные режимы антибактериальной терапии — 2HRZS(E) 2HRZ₃E₃ 3HRZ₃; 2HRZS(E) 2HRZ₃E₃ 3H₃R₃Z₃; 2HRZS(E) 1HRZ₃E₃ 3HR; 2HRZS(E) 1HRZ₃E₃ 3H₃R₃, у больных с одной большой (диаметром 4 см и больше) или множественными кавернами в легких — 2HRSZ₃E₃ 2HRZ₃E₃ 3HRZ₃; 2HRSZ₃E₃ 2HRZ₃E₃ 3H₃R₃Z₃.

Резюмируя данные литературы и собственных наблюдений можно сделать вывод, что использование стандартных режимов лечения больных туберкулезом легких имеет определенные достоинства и недостатки.

Достоинства стандартной антибактериальной терапии:

1. Режимы антибактериальной терапии основаны на предшествующем коллективном опыте лечения больных туберкулезом.
2. Меньшая вероятность допущения ошибок при проведении лечения больных.
3. Возможность сравнения эффективности лечения, достигнутой в различных учреждениях, регионах или странах.
4. Возможность с большей степенью точности рассчитать количество противотуберкулезных препаратов, необходимых на курс лечения больного/больных.
5. Возможность определить стоимость курса антибактериальной терапии.
6. Защищенность врача от необоснованных претензий к проводимому лечению.

Недостатки стандартного лечения:

1. Стандартная терапия направлена на лечение заболевания, а не больного. При ее назначении не учитываются особенности пациента, а также влияние сопутствующих заболеваний и осложнений туберкулеза на течение заболевания и лечебный процесс.
2. Отсутствует возможность применения более эффективных режимов лечения.
3. Не учитывается разнообразие течения туберкулезного процесса. В частности, особенности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.
4. Не используются данные рентгенологического обследования легких, характеризующие степень их разрушения, в частности, распространенность процесса, количество и размеры каверн.
5. Не учитывается состояние иммунитета.

6. Не используются возможности различных путей введения противотуберкулезных препаратов: внутривенное, ингаляционное, эндолимфатическое, ректальное, интратрахеальное, внутриплевральное, интракавернозное и прочие.
7. Не предусмотрено коллапсотерапевтическое лечение.
8. Не разработаны детали замены противотуберкулезных препаратов в случае их непереносимости.
9. Отсутствуют рекомендации по применению патогенетических средств.

Разработка стандартных режимов лечения является шагом вперед в развитии отечественной медицины. Для их повсеместного внедрения необходимо тщательный отбор наиболее эффективных стандартных методов антибактериальной терапии и формулирование четких показаний необходимости перехода от стандартного метода к индивидуализированному режиму лечения. В этих случаях результативность индивидуального режима лечения должна превышать таковую стандартного метода. Стандартные режимы лечения необходимо пересматривать и изменять по мере развития медицины и получения сведений о новых методах, эффективность которых превышает существующие.

ВЫВОДЫ

1. Стандартная краткосрочная контролируемая терапия (DOTS) является одним из 5 элементов DOTS-стратегии. Внедрение DOTS-стратегии повышает эффективность лечения больных туберкулезом в странах, в которых до ее применения не уделялось должного внимания проблеме туберкулеза, не была налажена методика выявления этого заболевания, проводилась разнообразная неконтролируемая антибактериальная терапия.

2. В России и Украине многие годы существовала хорошо налаженная фтизиатрическая служба, применялись интенсивные длительные (контролируемые на стационарном этапе) режимы антибактериальной терапии, в результате чего в масштабах страны достигалось прекращение бактериовыделения у 88–92 % больных туберкулезом легких. Замена интенсивной длительной антибактериальной терапии менее интенсивным кратковременным лечением (DOTS) не имеет научного обоснования.

3. Результаты клинических исследований, проведенных в Институте фтизиатрии и пульмонологии, свидетельствуют о том, что эффективность лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, выделяющим МБТ, зависит от интенсивности режима лечения, количества и размера каверн. Поэтому стандарты лечения больных туберкулезом целесообразно создавать с учетом этих факторов.

4. В Украине на протяжении многих лет, за исключением периода экономического кризиса, когда существовал дефицит противотуберкулезных

препаратов (1996–2001 гг.), применяемые схемы лечения приводили к прекращению бактериовыделения более чем у 85% больных, что превышает уровень глобального критерия эффективности, установленного ВОЗ. Применение стандартных режимов лечения больных туберкулезом, утвержденных приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г., приводят к прекращению бактериовыделения более чем у 85% больных (в 2004 г. — у 89,5%).

5. В России и Украине имеются клинически обоснованные схемы лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких и бактериовыделением, приводящие к хорошим результатам. Эти исследования могут быть использованы для разработки новых стандартных режимов лечения этого контингента больных.

6. Стандартные методы лечения больных туберкулезом необходимо совершенствовать по мере развития медицины и получения сведений о новых режимах антибактериальной терапии, эффективность которых превышает существующие.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богдельникова И.В., Перельман М.И.* (1997) Антибактериальная терапия туберкулеза легких. Универсум Паблишинг, Москва, 48 с.
2. *Визель А.А., Гурьева М.Э.* (1999) Туберкулез. Гэотар медицина, Москва, 208 с.
3. *Двойрин М.С.* (1993) Диспансерная работа противотуберкулезных учреждений. Киев, 136 с.
4. *Жангиреев А.А., Исмаилов Ш.Ш., Берникова Э.М.* (2000). Лечение больных впервые выявленным туберкулезом легких в режиме DOTS-стратегии. Пробл. туберкулеза, 3: 23–25.
5. *Бялик Й.Б., Гурецька А.О., Людвиченко О.П., Циганкова Л.М., Ященко Т.Т.* (1997) Інтермітуюча поліхіміотерапія хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень і з рецидивами деструктивного туберкульозу. Укр. пульмонолог. журн., 4: 28–31.
6. *Краснов В.А., Поташова В.А., Нарышкина С.Л., Куделя О.А.* (2003) Варианты комплексной терапии различных категорий больных туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза, 2: 27–31.
7. *Краснов В.А., Урсов И.Г.* (2004) Бактерицидная терапия больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 3: 21–26.
8. Лечение туберкулеза (1998) Рекомендации для национальных программ. ВОЗ, 2 изд., с. 29.
9. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылегжанин С.В.* (2001) Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. Пробл. туберкулеза, 7: 13–18.
10. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 г. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень», «Інструкція про групування диспансерних контингентів протитуберкульозних закладів та її застосування», Київ, 102 с.
11. *Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Морозова Т.И., Лукьянова Н.Ю., Маковой Ю.В., Жильцова А.В.* (2003) Опыт мониторинга использования противотуберкулезных препаратов (на примере рифабутина). Пробл. туберкулеза, 5: 9–14.
12. *Урсов И.Г., Краснов В.А., Боровинская Т.А., Поташова В.А., Нарышкина С.Л., Роньжисина Е.Г., Петренко Т.И.* (2003) О раннем переводе на амбулаторное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза, 2: 25–27.

13. Петренко В.И., Процюк Р.Г., Гаєвая Л.В., Павленко Е.Н. (1999) Особенности фармакокинетики изониазида при различных методах введения препарата больным туберкулезом легких. Укр. пульмонол. журн., 4: 16–18.
14. Перельман М.И. (2001) Ситуация с туберкулезом в России и выполнение федеральной программы по борьбе с ним. Пробл. туберкулеза, 8: 3–5.
15. Перельман М.И. (2003) Основные итоги противотуберкулезной работы в России в 2001 г. Пробл. туберкулеза, 2: 3–11.
16. Петренко В.М. (1999) Достижения и проблемы химиотерапии туберкулеза в Украине. Укр. хіміотерапевт. журн., 4: 22–25.
17. Петренко В.М., Литвиненко Н.А. (2005) Эффективность применения в клинике краткосрочного контролируемого лечения (DOTS) больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 3: 16–20.
18. Пилипчук Н.С., Процюк Р.Г. (1988) Аэрозольтерапия при заболеваниях органов дыхания. «Здоров'я», Киев, 160 с.
19. Полнорезистентность туберкулеза: угроза человечеству (1999) Бостон, с. 41.
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21.03.2003 г. (2004) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 6 «Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом». Пробл. туберкулеза, 1: 42–47.
21. Бялик И.Б., Цыганкова Л.М., Вялых Ж.Э., Пархоменко С.И., Тарасенко Е.Р., Литвиненко Н.А. (2001) Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Укр. пульм. журн., 2: 20–24.
22. Словарь иностранных слов (1954) Госиздат иностранных и национальных словарей. Москва, с. 672.
23. Укр. радянська енциклопедія (1983) Головна редакція УРЕ. Київ, 10, с. 497.
24. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. (1998) Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. Логос. Київ, 282 с.
25. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. (2004) Туберкульоз ВІЛ-інфекція та СНІД. «Здоров'я», Київ, 198 с.
26. Пунга В.В., Павлов Ю.А., Шудрова М.А., Новиков Д.А. (2001) Эффективность стратегии ВОЗ в пенициентарных учреждениях Ивановской области. Пробл. туберкулеза, 7: 8–10.
27. Banatvala N. (1999) Tuberculosis, Russia, and the Holy Grail. Lancet, 353(9157): 996–1000.
28. Brompton Hospital, London. Five-year follow-up of a clinical trial, of three 6-month regimens of chemotherapy given pulmonary tuberculosis (1988) Amer. Rev. Resp. Dis., 137(5): 1147–1150.
29. Chee C.D.E. et al. (2000) Patient and disease characteristics, and outcome of treatment defaulters from the Singapore TB control unit—a one-year retrospective survey. Intern. J. of Tuberc. and Lung Dis., 4(6): 496–503.
30. Coninx R. et al. (1999) First-line Tuberculosis Therapy and Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis in Prisons. Lancet, 353(915): 969–973.
31. Divan V.K. (1999) Sex, Gender and Tuberculosis. Lancet, 9157(996): 1000–1001.
32. DOTS strategy—key for the progress in control of TB; five years of experience in Iasy County. (2000) Europ. Resp. J., 28(Suppl. 48): 4435.
33. Harries A., Maher D. (1997). ТБ/ВИЧ клінічне керівництво. ВОЗ, 144 с.
34. Chen X., Zhao F., Duamnu H., Wang L., Du X., Chin D.P. (2002) The DOTS strategy in China: results and lessons after 10 years. Bull. World Health Organ., 80: 430–436.
35. Dye C., Watt C., Bleed D. (2002) Los access to highly effective therapy: a challenge for international tuberculosis control. Bull. World Healths Organ., 80(6): 437–444.
36. Moulding T.S.A. (1999) Suppl. to Directly Observed Therapy. Am. J. of Resp. and Crit. Care Med., 159(3): 989–991.
37. Mushtaque A. et al. (1999) Success with the DOTS Strategy. Lancet, 353(9157): 1003–1004.
38. Pym A.S. et al. (1999) Post DOTS, Post Genomics: The Next Century of Tuberculosis Control. Lancet, 353(9157): 1004–1005.
39. Tang L.B. Van Hoang N. (2000) DOTS results for new sputum smear positive pulmonary tuberculosis [SS9(+) PTB] with 2SHRZ/4HR in can tho urban district of the Mekong Delta, Vietnam from 1994 to 1999. Eur. Respir. J., 16(Suppl. 31): 12.
40. Talevski S., Milanovski M., Zakoska M., Besimi I. (2000) DOTS implementation in refugee population, Republik of Macedonia 1999. Eur. Respir. J., 16(Suppl. 31): 12.
41. Torossian A.A. et al. (2000) Drug resistance and directly observed therapy shorts course (DOTS) in Plovdiv region (Bulgaria) — fifteen month experience. Eur. Respir. J., 16(Suppl. 31): 12.
42. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs (1997) WHO. p. 29.
43. Volmink J., Matchaba P., Garner P. (2000) Directly observed therapy and treatment adherence. Lancet, 353(9157): 1345–1350.
44. Westfal I., Spuchalski W., Szelterska-Fwardosz H. et al. (1988) Wyniki leczenia chorych na gruźlicę płuc metoda skroconej chemioterpii z uwzględnieniem dzilania ubocznego lecoego. Peumol. Pol., 56(4): 163–165.