

(вирулентних, атипичних), сапрофитов, нокардій, листерій, коринібактерій і др. Для обнаружения противотуберкулезных антител также используется ряд методов (агглютинации, ИФА), однако до настоящего времени нет четких критериев дифференциации носительства микобактериальных антигенов и активного туберкулезного процесса. Важен поиск иммунологических тестов, доступных для широкой медицинской практики, основанных на выявлении туберкулезных антигенов и противотуберкулезных антител. Необходимы критерии дифференциации носительства микобактерий, ранних стадий заболевания, скрытой активности туберкулезного процесса.

Для выявления "групп риска" имеет значение оценка туберкулиновой чувствительности. Доказана более высокая заболеваемость туберкулезом лиц с гиперергическими реакциями на туберкулин. Однако следует отметить, что гиперергические реакции обнаруживаются у значительного числа практически здоровых лиц и у пациентов с неспецифической легочной патологией в силу возможности усиления реакций на туберкулин при наличии носительства других возбудителей (гетероаллергия, парааллергия). Этот факт часто выявляется у вакцинированных БЦЖ детей, страдающих тонзиллитами, что может быть причиной, затрудняющей назначение им химиопрофилактики.

В клинических условиях в ряде случаев возникают сложности установления эффективности проведенной терапии и полноты излеченности (туберкулез, саркоидоз, бронхоэктатическая болезнь, аллергический альвеолит, рецидивирующие болезни легких и др.). Наши исследования показали, что клиническая симптоматика заболеваний наступает раньше иммунологической нормализации. Важна разработка критериев прогноза рецидивов патологического процесса.

В ряде случаев во фтизиатрической клинике имеют место случаи неуклонного прогрессирования туберкулеза, несмотря на правильно проводимую антибактериальную терапию и наличие микобактерий, чувствительных к противотуберкулезным препаратам. По нашему мнению, в основе прогресси-

рования лежат иммунологические механизмы. Установлено, что существенное значение при этом имеет резкое снижение специфических клеточных реакций и усиление гуморальных (высокий уровень специфических антител, аутоантител и иммунных комплексов), что свидетельствует о формировании иммунопатологических процессов, нарушающих трофику легочной ткани. Очень важной проблемой является разработка прогностических иммунологических критериев прогрессирования туберкулезного процесса и методов его патогенетической терапии.

Одной из актуальных проблем фтизиатрии была и остается иммунопрофилактика, основной ее метод — вакцинация БЦЖ. Сложность проблемы заключается в том, что среди туберкулиноотрицательных детей наблюдается высокий процент их с наличием нарушений в иммунной системе, которые могут оказать влияние на эффективность вакцинации. Возникает проблема иммунореабилитации этих групп детей: выяснение причины нарушений, характер их, возможность иммунокоррекции и время ее проведения (до вакцинации, одновременно).

Важнейшей проблемой иммунологии в теоретическом и практическом плане является иммунокорректирующая терапия. Сложность ее решения заключается в большом числе предлагаемых иммуностропных средств и методов, отсутствии четких сведений о механизме их действия при различных вариантах изменений в иммунной системе у больных с заболеваниями легких. Возникает ряд крайне сложных вопросов: показания (клинические, иммунологические), выбор препарата, время и длительность его применения, критерии эффективности, противопоказания, место их в комплексной этиотропной терапии.

Наши данные свидетельствуют о том, что назначение иммунокорректоров эффективно лишь при истинной иммунной недостаточности, в других случаях они либо не оказывают лечебного действия, либо ухудшают состояние иммунной системы. Только учет клинических показаний и результатов иммунологического обследования могут определить терапевтическую тактику врача при лечении больных с легочной патологией.

УДК: 616.24-002.5-053.2-085.2/.3.

В.П. Костроміна, О.В. Деркач, О.О. Речкіна, О.І. Білогорцева СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Проблема туберкульозу залишається гострою та актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі. За даними офіційної статистики, захворюваність дітей в Україні всіма формами туберкульозу збільшилась з 4,6 у 1990 році до 9,3 на 100 тис. дитячого населення у 2001 році, тобто приріст показника захворюваності склав 102 %. На фоні збільшення захворюваності туберкульозом дітей та підлітків з року в рік зростає кількість хворих із розповсюдженими та прогресуючими формами: дисемінованим, зокрема, міліарним туберкульозом, казеозною пневмонією, збільшується кількість ускладнених форм.

Туберкульоз у дітей виникає в різному віці, а темпи розвитку та ступінь порушень залежать від особливостей процесу та характеру лікування. Тому для досягнення успіху в лікуванні дітей, хворих на туберкульоз, в умовах епідемії необхідні знання патогенезу захворювання, механізмів взаємодії патогенних мікроорганізмів з організмом дитини, пошук нових підходів до лікування хворих на туберкульоз, розробка режимів антибактеріальної терапії.

Враховуючи, що туберкульоз є інфекційною хворобою, а соціально-економічні фактори сприяють його розвитку і погіршують перебіг, з позицій інфекційної сутності туберкульозу основним методом його лікування є хіміотерапія.

На протязі декількох десятиліть накопичений значний досвід по застосуванню протитуберкульозних препаратів в усьому світі, у тому числі в Україні, що дозволило визначити основні принципи лікування туберкульозу (хіміотерапія повинна бути індивідуальною, контрольованою, комбінованою, тривалою, безперервною), удосконалити режими хіміотерапії.

В основі лікувальної дії протитуберкульозних препаратів лежить їх безпосередній бактериостатичний та бактерицидний вплив на мікробну клітину. При цьому ступінь інгібуєної дії хіміопрепаратів залежить перш за все від туберкулостатичної активності окремих хіміопрепаратів, а також від застосованих комбінацій. Крім того, клінічна ефективність протитуберкульозних препаратів визначається багатьма факторами, серед яких головними є: масивність самої микобактеріальної популяції, чутливість чи стійкість МБТ, які знаходяться в ній, до застосованих хіміопрепаратів, здатність до швидкого розмноження; створювана концентрація препарату в крові, ступінь проникнення його у вогнища ураження; взаємодія з іншими лікарськими засобами; здатність препаратів впливати на внутрішньоклітинно розташовані (не фагоцитовані) МБТ; власність хіміопрепаратів індуцивати лікарську резистентність збудника, а також переносимість хворими протитуберкульозних препаратів та їхніх комбінацій.

Найважливішим напрямком в організації лікування хворих на туберкульоз є створення стандартних режимів лікування, що дозволить уніфікувати лікування хворих із застосуван-

© Костроміна В.П., Деркач О.В., Речкіна О.О., О.І.

Білогорцева О.О., 2003

Таблиця 1

Основні антимикобактеріальні препарати, які застосовуються для етіотропної терапії туберкульозу у дітей, та їх дози

ПРЕПАРАТ	ДОЗА	
	щоденний прийом	інтермітуючий прийом
Ізоніазид (H)	10-15 мг/кг (max 450 мг)	20-25 мг/кг (max 600 мг)
Рифампіцин (R)	10-20 мг/кг (max 450 мг)	10-20 мг/кг (max 600 мг)
Піразинамід (Z)	20-30 мг/кг (max 1500 мг)	30-40 мг/кг (max 2000 мг)
Стрептоміцин (S)	15-20 мг/кг (max 1000 мг)	20-30 мг/кг (max 1000 мг)
Етамбутол (E)	20-25 мг/кг (max 1200 мг)	25-30 мг/кг (max 1200 мг)

ням оптимальних режимів та змінити безліч схем лікування, що застосовуються в окремих протитуберкульозних закладах та територіях України.

До нинішнього часу сформульовані й багаторазово апробовані основні положення "раціональної терапії туберкульозу". Першим є виділення двох етапів лікування: початкового — максимально інтенсивного, і наступного — етапу доліковування. Метою першого етапу є припинення бактеріовиділення в результаті усунення чи пригнічення всіх наявних в організмі фракцій мікобактеріальної популяції, але в першу чергу повинна бути ліквідована найбільш чисельна по-заклітинна фракція збудника. Необхідність інтенсивної терапії на цьому етапі лікування, крім високої ефективності, обумовлена все більш частими випадками резистентності мікобактерій туберкульозу до антимикобактеріальних препаратів. Призначення одночасно декількох протитуберкульозних препаратів дозволяє подолати можливу лікарську стійкість, оскільки у кожній популяції є певна кількість мікобактерій, які первинно стійкі по відношенню до хіміопрепаратів. За даними літератури незалежні один від одного "мутанти", які резистентні до одного з хіміопрепаратів, з'являються із завбаченою частотою в нелікованих популяціях туберкульозних бактерій. Так, у популяції мікобактерій на 100 тис. мікроорганізмів один із них має вроджену стійкість до ізоніазиду, один на 1 млн. — стійкість до стрептоміцину, один на 10 млн. — стійкість до рифампіцину. З урахуванням того, що у типовій туберкульозній порожнині розпаду міститься 100 млрд. мікобактерій, маємо, що серед них 10 тис. МБТ стійкі до ізоніазиду, 1 тис. — до стрептоміцину, 100 — до рифампіцину. Монотерапія затримує або припиняє ріст мікроорганізмів, чутливих до препаратів, які застосовуються, та створює умови для розмноження стійких до них МБТ. Перевагу мають ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та стрептоміцин, які разом з етамбутолом складають групу першого вибору. Етамбутол у низьких нетоксичних дозах діє тільки бактеріостатично й служить для запобігання формування резистентності. Ізоніазид особливо ефективний по відношенню до екстрацелюлярних збудників. Рифампіцин впливає й на неактивні МБТ, а піразинамід чинний в кислій середі макрофагів. Синергізм дії рифампіцину та піразинаміду сприяє створенню високих бактеріостатичних концентрацій у кислому середовищі казеозу гіперплазованих лімфатичних вузлів, де переважно вегетують мікобактерії туберкульозу, що створює передумови для успішного застосування даної комбінації туберкулостатиків разом із ізоніазидом при лікуванні первинних форм туберкульозу у дітей.

Метою другого етапу лікування є вплив на фракції мікобактеріальної популяції, що залишилися, які розташовані внутрішньо-оклітинно чи у вогнищах казеозу, щоб не допустити їхнього розмноження. На даному етапі немає необхідності в особливо інтенсивній хіміотерапії, оскільки збережені збудники менш чисельні, а процеси їхнього метаболізму уповільнені, що робить їх менш сприятливими до дії протитуберкульозних засобів.

Під "режимом хіміотерапії" розуміють вибір певної комбінації хіміопрепаратів, їх дозування, способу використання, шляху введення (усередину, внутрішньовенно, у вигляді аерозолів, ендобронхіальних уливів та ін.) та ритму прийому хіміопрепаратів (щоденний чи інтермітуючий).

Планування хіміотерапії проводиться з урахуванням клінічної форми туберкульозу, його поширеності й лікарської резистентності збудника, наявності супутніх захворювань (хронічні

неспецифічні запальні захворювання органів дихання, цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, серцево-судинної і центральної нервової системи).

Через особливості прояву туберкульозної інфекції в дитячо-підлітковому віці методики лікування значно відрізняються від загальноприйнятих режимів у дорослих, насамперед це пов'язано з віковими особливостями, переважним ураженням лімфатичної системи, недостатньою досконалістю імунної системи, органів ендокринної й травної систем. Головною відмінністю дитячого організму від дорослого слід вважати постійну зміну фізіологічних процесів, які визначають характер фармакодинаміки та фармакокінетики антибактеріальних препаратів. Вік дитини впливає на абсорбцію, розподіл, метаболізм, екскрецію всіх без винятку лікарських препаратів, у тому числі й антибактеріальних. Найбільш інтенсивні зміни в становленні функцій найважливіших органів і систем, що забезпечують сталість внутрішнього середовища організму, таких як функції нирок, печінки, легень, шлунково-кишкового тракту, ендокринної, імунної й інших, приходяться на перші 3 роки життя. Причому, чим менша дитина, тим більш виражені ці зміни. З усього різноманіття постійно мінливих фізіологічних процесів зростаючого організму дитини найбільший вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку антибактеріальних препаратів чинять:

— характер й інтенсивність абсорбції, які тісно пов'язані при прийомі препарату усередину з функціональними характеристиками шлунково-кишкового тракту дитини, при парентеральному введенні — з параметрами його гемодинаміки й метаболізму;

- активність ферментних систем;
- об'єм екстрацелюлярної рідини;
- концентрація білка в плазмі крові;

— функціональна зрілість органів виведення, насамперед нирок і печінки.

Таким чином, особливості дитячого організму накладають деякі обмеження на спектр хіміопрепаратів, які застосовуються в лікуванні, та потребують корекції дозування. Дослідження з визначення тактики лікування в різні вікові періоди показали, що при призначенні хіміотерапії дітям раннього та молодшого віку доза антибактеріальних препаратів, яка застосовується у дорослих, повинна бути збільшена із-за особливостей співвідношення маси тіла та росту дитини при інтенсивному обміні речовин. Так, у дітей добова доза ізоніазиду збільшується до 10 мг/кг маси тіла. Дітям раннього віку добова доза рифампіцину збільшується до 20 мг/кг маси тіла та протипоказаний етамбутол. Не рекомендується застосування фторхінолонів у дітей у віці молодше 12 років. Лікування підлітків наближається до загальноприйнятого в дорослих, швидке прогресування процесу за рахунок гормональних особливостей пре- і пубертатного періодів обґрунтовує призначення інтенсивної терапії на першому етапі.

Препарати, які найчастіше застосовуються при лікуванні туберкульозу у дітей, та їх дозування наведені в таблиці 1.

У дітей, також як й у дорослих, пропонується виділяти 2 етапи хіміотерапії: інтенсивну фазу й фазу продовження лікування. Але, на відміну від методики лікування дорослих, спрямованої на абаціювання хворих, тривалість кожної фази у дітей повинна визначатися термінами зворотного розвитку специфічного процесу, орієнтуючись на позитивну клініко-рентгенологічну динаміку туберкульозу.

На підставі багаторічного досвіду роботи дитячого відділення Інституту фтизіатрії та пульмонології, рекомендацій ВООЗ, визначена необхідність розподілу всіх дітей, хворих на туберкульоз, на 5 категорій за пріоритетністю лікування (різні схеми та терміни лікування) в залежності від клінічної форми й перебігу туберкульозного процесу, а також наявності бактеріовиділення.

Категорія 1. Хворі з вперше діагностованим туберкульозом органів дихання з бактеріовиділенням, а також хворі з тяжкими та розповсюдженими формами туберкульозу без бактеріовиділення.

1.1. Хворі з вперше діагностованим туберкульозом органів дихання з бактеріовиділенням:

2—3HRZS*(E)+4HRZ+2HE

2-3HRZS*(E)+3-4HRZ(E)+2-3HZ+2HE(2H3E3)
 2HRZS+3HRZE+3HZR+2HR(E)+2H3E3
 HRZS(E)+3HRZ+2-3HZ+2HZ(HE)

*S — стрептоміцин призначається на 1 міс.

1.2. Хворі з ускладненими формами первинного туберкульозу органів дихання (туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів і первинний туберкульозний комплекс із ураженням великих бронхів і порушенням бронхіальної прохідності, розпадом легеневої тканини й утворенням первинної каверни, з лімфогенною й гематогенною дисемінацією, плеврити) з бактеріовиділенням чи без:

3-4HRZS*(E)+4HRZ+4HZ(E)+2-3H3Z3(E3)
 2-3HRZS*+3HR+3HZ+2HE

*S — призначається до 2 міс.

1.3. Хворі з розповсюдженими деструктивними процесами (двобічний розпад легеневої тканини, численні деструкції в одній легені, казеозна пневмонія, хворі з міліарним туберкульозом) з бактеріовиділенням чи без:

4HRZS*(E)+3HRZ+2-3HZ+2HE (*S — призначається до 2 міс.), або схеми, які застосовуються в категорії 1.1.

1.4. Генералізовані форми туберкульозу з наявністю вогнищ внелегенової локалізації, в т.ч. дисемінована БЦЖ-інфекція:

3-4HRZS*(E)+4HRZ+4HZ(E)+2-3H3Z3(E3)
 або індивідуальні схеми лікування.

Категорія 2. Хворі з рецидивами туберкульозу, з перше діагностованим туберкульозом неефективно лікованим з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення.

Індивідуальні схеми лікування.

Категорія 3. Хворі з перше діагностованим туберкульозом з обмеженим процесом без бактеріовиділення та з туберкульозною інтоксикацією.

3.1. Хворі з перше діагностованим обмеженим легеним туберкульозом, з "малими" формами туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, з туберкульозом внутрішньогрудних лімфовузлів або первинним туберкульозним комплексом у фазі кальцинації при збереженні активності процесу без бактеріовиділення:

2-3HRZ+4HR(Z)+1-2HZ(E)
 2-3HRZ+2HR+1-2HZ(E)+2H3Z3(E3)
 2HRZ+4HZ
 2HRZ+2HR+2H3Z3(E3)

Хворі з туберкульозною інтоксикацією без установленної локалізації процесу:

1HRE+2-3HR+1-2HZ(E)
 2HRZ+2HR+2H3Z3(E3)

Категорія 4. Хворі з хронічним перебігом первинного та вторинного туберкульозу.

Відносяться хворі з первинним туберкульозом, який пізно виявлений, неадекватно або неефективно лікований, який характеризується хвилюподібним перебігом та поліморфізмом морфологічних змін в лімфатичних вузлах та легеневій тканині (кальцинація, фіброз, свіжі запальні зміни) з посиленням симптомів інтоксикації та локальних проявів у період спалаху процесу.

Індивідуальні схеми лікування.

Категорія 5. Діти з "вираженим" туберкуліновою чутливістю, наростанням туберкулінової чутливості в динаміці та з гіперергічною чутливістю до туберкуліну, а також діти, що знаходяться в контакт з бактеріовиділювачем:

3H
 3Fts (фтивазид)
 3HZ(E)

Вищевказані схеми, а також терміни хіміотерапії не виключають принцип індивідуалізованої хіміотерапії з урахуванням віку дитини, форми туберкульозу, поширеності процесу та наявності стійкості мікобактерій як у дитини, так і у осіб, із контакту з хворим.

Частина хворих у процесі лікування потребує заміни режиму хіміотерапії внаслідок виникнення побічних реакцій на препарати, або виявлення лікарської стійкості, або відсутності динаміки процесу. У зв'язку з чим на початковому етапі лікування застосовується стандартний режим із наступною його корекцією в залежності від динаміки захворювання (корекцію доцільно проводити через 2-3 міс лікування). Корекція хіміоте-

рапії обумовлює індивідуальний підхід до хворого. Своєчасна корекція хіміотерапії значно підвищує її ефективність.

Критерієм ефективності лікування туберкульозу у дітей і показником вилікування туберкульозного процесу повинні бути загальносоматичні та рентгенологічні показники: зникнення клінічних і лабораторних ознак туберкульозного запалення в ураженому органі; регресія рентгенологічно обумовлених проявів туберкульозного запалення чи формування мінімальних залишкових змін; відновлення функціональних можливостей хворої дитини. У зв'язку з особливостями прояву туберкульозного процесу в дитячому віці, відсутність бактеріовиділення не може бути показником ліквідації активності процесу чи вилікування.

Клінічне вилікування — це стійке загосення туберкульозного процесу, підтверджене диференційованими термінами спостереження. Під критеріями клінічного вилікування варто розуміти сукупність ознак, що вказують на ліквідацію активного туберкульозу легень, обумовлених клінічними, рентгенологічними, лабораторними й імунологічними методами дослідження. На підставі комплексного обстеження хворого можна встановити основні критерії клінічного вилікування туберкульозу легень:

— відсутність клінічних ознак туберкульозної інтоксикації;

— нормалізація гемограми і ШОЕ;

— зникнення локальних ознак активного туберкульозу, обумовлених на підставі скарг і фізикальних методів дослідження;

— стійка абаціяльність мокротиння, яка доведена комплексом бактеріологічних і бактеріоскопічних досліджень;

— відсутність рентгенологічних ознак туберкульозу легень у результаті завершення його інволюції, що виражається в припиненні процесу розсмоктування туберкульозних змін у легенях й плеврі, закінченні процесу фіброзування, ущільнення і кальцинації вогнищ (необхідно мати серію рентгенограм і томограм, що документують відсутність динаміки процесу на протязі 3-6 міс.). Наростання кальцинації при хронічному перебігу процесу є показником активності процесу і не дозволяє говорити про вилікування;

— зниження чутливості організму до туберкуліну (якщо до кінця лікування вона залишається високою, це свідчить про імунологічну нестійкість організму, про потенційну можливість рецидиву захворювання. У цих випадках також не можна говорити про вилікування). Діти з підвищеною чутливістю до туберкуліну мають потребу в ретельному спостереженні, додатковому лікуванні;

— повна нормалізація біохімічних і імунологічних показників, у тому числі і після підшкірного введення туберкуліну (після туберкулін-провокаційних тестів).

При встановленні клінічного вилікування недостатньо орієнтуватися на яку-небудь одну чи іншу ознаку вилікування туберкульозного процесу. Кожний з перерахованих критеріїв вивчається паралельно і знаходиться в тісній залежності від інших, тому тільки при їхній сукупності можна зробити висновок про те, що проведене лікування було ефективним і наступило клінічне вилікування. Крім того, важливе значення у встановленні клінічного вилікування має фактор часу. Усі діти, хворі на туберкульоз, спостерігаються в тій чи іншій групі диспансерного обліку. Для встановлення клінічного вилікування необхідний період клінічного благополуччя не менший 3-5 років, після якого дитину знімають із диспансерного обліку й вважають практично здоровою. Дітей з великими (діаметром більше 1 см) кальцинатами в легенях, а також сегментарними й частковими пневмосклерозами спостерігають до 17 років включно.

Таким чином, проведені наукові дослідження протягом останніх років показали, що проблема лікування туберкульозу у дітей до теперішнього часу залишається актуальною та потребує постійного вдосконалення. Наведені схеми хіміотерапії у дітей, хворих на туберкульоз, з урахуванням основних принципів антимікобактеріальної терапії дозволять досягти високої ефективності лікування та об'єктивно оцінювати та контролювати ефективність роботи протитуберкульозних закладів у всіх регіонах України.