

**Й. Б. Бялик, В. М. Петренко, В. В. Давиденко**  
**СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПІДВИЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ**  
**НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

*ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України"*

Лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень є дуже складною актуальною і провідною проблемою фізіатрії, особливо в зв'язку з ростом в останні роки мультирезистентності і полірезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ). Частота такої резистентності досягає при раніш неефективно лікованому і хронічному туберкульозі легень 60–90,0 %.

Основним методом лікування даного дуже поширеного контингенту хворих залишається тривала (18–24 місяців) багатокомпонентна хіміотерапія, причому вирішальним є інтенсивний етап (не менше 6 місяців) із застосуванням 5-ти і більше протитуберкульозних препаратів, до яких залишилась чутливість МБТ.

Збільшення арсеналу протитуберкульозних препаратів (II ряду або резервних), оптимізація та інтенсифікація режимів хіміотерапії, включення інших методів лікування надає можливості підвищити результати лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, про що свідчать подані нижче дослідження.

Під наглядом було 544 хворих із хіміорезистентним туберкульозом легень (246 із раніш неефективно лікованим або рецидивним і 298 із хронічним процесом), які у період 1997–2008 рр. лікувались у відділенні фізіатрії ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України". Стійкість МБТ до 1 протитуберкульозного препарату (I ряду) мала місце у 7,2 % хворих, полірезистентність — у 17,8 % і мультирезистентність (стійкість до ізоніазиду і рифампіцину, а часто і до інших препаратів) — у 75,0 %. У цілому резистентність до 2–3 препаратів (в основному I ряду) спостерігалась у 21,2 %, до 4–5 препаратів (переважно I ряду) — у 42,3 % і до 6–9 препаратів (I і II ряду) — у 29,3 % осіб. Найчастіше МБТ були стійкі до ізоніазиду (в 82,7 % випадків), рифампіцину (в 81,4 %) і до стрептоміцину (в 79,8 %). Застосовувались протягом 4–12 місяців режими поліхіміотерапії (ПХТ) із 5–7 препаратів II і I ряду залежно від чутливості до них МБТ, тривалості та ефективності тих чи інших ліків у минулому. Препарати призначались переважно щоденно, інколи деякі із них — інтермітуюче. За один день хворі отримували 5 препаратів, рідше — 6. Робота виконана за кошти держбюджету.

У 156 хворих із вищевказаним процесом у режимах ПХТ були застосовані фторхінолони переважно III-IV поколінь — левофлоксацин (1,0 г на добу), моксифлоксацин або гатіфлоксацин (0,4 г), рідше II покоління — офлоксацин (0,8 г) чи цiproфлоксацин (1,0 г). Ці препарати застосовувались або внутрішньовенно (особливо на початку лікування) або per os. Інтенсивна ПХТ із включенням фторхінолонів призвела до припинення бактеріовиділення у 68,6 % хворих у середньому за  $(2,94 \pm 0,16)$  міс., до загоєння каверн — у 33,3 % за  $(4,97 \pm 0,32)$  міс. і до часткової регресії каверн у 51,3 %. Частота абацільювання виявилась на 19,1 % більшою ( $P < 0,01$ ), ніж при застосованих у 103 хворих з аналогічним процесом таких же по інтенсивності і тривалості режимів ПХТ, але без фторхінолонів. Частота загоєння каверн була на 9,0 % більшою ( $P > 0,1$ ), а частота сумарної регресії каверн (повної і неповної) — на 18,6 % більшою ( $P < 0,01$ ). Середні строки зникнення МБТ і каверн скоротились відповідно на 0,99 міс. і 1,33 міс. у порівнянні з контрольною групою ( $P < 0,001-0,02$ ). Комплексні дослідження фторхінолонів III і IV поколінь показують високу їх перспективність для лікування хіміорезистентного туберкульозу, оскільки вони по своїй протитуберкульозній активності у порівнянні із препаратами I ряду поступаються лише ізоніазиду і рифампіцину.

При включенні в режими ПХТ ПАСК (12,0 г на добу внутрішньовенно або per os) абацільювання було досягнуто у 59,2 % із 103 хворих із хіміорезистентним туберкульозом за  $(3,22 \pm 0,21)$  міс., загоєння каверн — у 31,1 % за  $(5,08 \pm 0,38)$  міс. і часткова їх регресія — у 48,5 %. У порівнянні з контрольною групою без ПАСК (86 осіб) МБТ зникали на 15,0 % частіше ( $P < 0,05$ ) і на 0,79 міс. швидше ( $P < 0,05$ ), а каверни загоювались на 5,5 % частіше ( $P > 0,2$ ) і на 1,13 міс. швидше ( $P < 0,05$ ). Частота сумарної регресії каверн збільшилась на 14,5 % ( $P < 0,05$ ). Хоча ПАСК має невисоку бактеріостатичну дію на МБТ, але до цього препарату вкрай рідко і значно рідше, ніж до інших протитуберкульозних препаратів, розвивається стійкість МБТ. Крім того, ПАСК потенціює дію інших препаратів з якими комбінується (синергізм).

Лише в останні роки у зв'язку із ростом мультирезистентності препарат II ряду циклосерин знову почав призначатися, як і в 60–80-ті роки минулого століття, переважно при хронічному туберкульозі. Включення 59 хворим із множинною резистентністю МБТ в ПХТ циклосерину у добовій дозі 0,75 г призвело до припинення бактеріовиділення у 64,4 % осіб в середньому за  $(3,37 \pm 0,29)$  міс., до загоєння каверн у 25,4 % за  $(5,28 \pm 0,45)$  міс. і до часткової їх регресії у 47,5 %. Частота абацільювання була на 20,7 % більшою, ніж в аналогічній контрольній групі без циклосерину (64 особи) ( $P < 0,02$ ), а частота загоєння каверн і сумарної їх регресії — відповідно на 6,6 % і 14,0 % більшою ( $P > 0,2-0,05$ ). Строки зникнення МБТ і каверн зменшились відповідно на 0,85 і 1,19 міс. ( $P < 0,05$ ). Оскільки циклосерин багатьох років майже не застосовувався у фізіатричній практиці до нього дуже рідко спостерігається резистентність МБТ.

У 80 хворих із раніш неефективно лікованим і хронічним туберкульозом легень із резистентністю МБТ до 2–8 препаратів (переважно до ізоніазиду і стрептоміцину, рідше до рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, канаміцину, етіонаміду та ін.) був застосований рифабутін (по 0,3–0,45 г щоденно або через день) у комбінації з 4–5 протитуберкульозними препаратами, найчастіше резервними. Бактеріовиділення припинилось у 55,0 % хворих в середньому за  $(3,19 \pm 0,23)$  міс., каверни загоїлись у 26,2 % за  $(5,03 \pm 0,40)$  міс. і частково регресували у 52,5 % осіб. У порівнянні з контрольною групою з ідентичним процесом і однаковою інтенсивністю та тривалістю лікування, але без застосування рифабутіну (88 хворих), частота припинення бактеріовиділення збільшилась на 15,2 % ( $P < 0,05$ ), загоєння каверн — на 6,9 % ( $P > 0,2$ ) і сумарної регресії каверн — на 15,1 % ( $P < 0,05$ ), а строки абацільювання і загоєння каверн зменшились на 1,05–1,24 міс ( $P < 0,01-0,05$ ). Хоча рифабутін проявляє у 3–6 разів більшу, ніж рифампіцин, бактеріостатичну активність щодо МБТ, суттєвим його недоліком є часткова перехресна резистентність МБТ між рифабутіном і рифампіцином. Рифабутін найбільш ефективний при збереженні чутливості МБТ до рифампіцину. Але можливо його застосування і при невисокій резистентності до рифампіцину, особливо тоді, коли доведено збереження чутливості МБТ до рифабутіну. При високій резистентності до рифампіцину (40–50 мкг/мл) застосування рифабутіну недоцільне.

При стійкості МБТ до 5–9 препаратів I і II ряду і застосуванні в ПХТ у 72 хворих кларитроміцину (0,5–1,0 г на добу) — резервного препарату з дуже помірною або невисокою туберкулолестатичною активністю — абацільювання підвищилось у порівнянні із контрольною групою (78 осіб) лише на 7,5 % — до 47,2 %, загоєння каверн — на 4,1 % — до 20,8 %, а сумарна регресія каверн — на 10,4 % — до 68,1 % ( $P > 0,5-0,1$ ). Кларитроміцин можливо застосовувати лише при неефективності лікування і мультирезистентності МБТ до більшості препаратів I і II ряду.

При тривалому застосуванні у минулому піразинаміду і етамбутолу, але збереженні до них чутливості МБТ, на відміну від інших препаратів I ряду, застосування піразинаміду і етамбутолу інтермітуюче у підвищених дозах (30–40 мг/кг) в комбінації із 4–5 препаратами II ряду (115 осіб) призводило, у порівнянні з такими ж режимами хіміотерапії, але щоденним прийомом піразинаміду і етамбутолу в звичайних дозах (20–25 мг/кг), до деякого підвищення на — 8–9,4 % — частоти абацилювання і сумарної регресії каверн ( $P > 0,1–0,05$ ). Ці зрушення ми відносимо за рахунок підвищення концентрації у крові і вогнищах уражень піразинаміду і етамбутолу при їх інтермітуючому прийомі в підвищених дозах, тим більш, що ефективність цих препаратів при багатомісячному вживанні щоденно у звичайних дозах значно знизилась.

У доантибактеріальну еру і в початковий її період одним із основних методів лікування деструктивного туберкульозу легень була колапсотерапія — штучний пневмоторакс і пневмоперитонеум. Однак, починаючи з 60–70-х років минулого століття внаслідок великих успіхів антибактеріальної терапії туберкульозу колапсотерапія стала застосовуватись все рідше і рідше і в теперішній час майже не використовується. Однак труднощі в хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу спонукають вивчити можливості і колапсотерапевтичних методів у сучасних умовах. Пневмоперитонеум (введення повітря в черевну порожнину по 0,8–1,2 л через кожні 8–12 днів на протязі 3–10 місяців) був застосований на фоні ПХТ із 5–6 препаратів у 47 хворих із мультирезистентністю до 3–9 препаратів, із двостороннім процесом у 78,7 % випадків і локалізацією каверн переважно в нижніх частках легень.

Поєднання ПХТ і пневмоперитонеуму забезпечило припинення бактеровиділення у 66,0 % осіб, загоєння каверн у 36,2 % і сумарну регресію каверн — у 87,2 %, що було відповідно на 20,2 %, 15,9 % і 21,1 % вище ( $P < 0,05–0,01$ ), ніж тільки при такій же ПХТ у 59 осіб з аналогічним процесом, а строки зникнення МБТ і каверн скорочувались відповідно на 1,09 і 1,4 міс ( $P < 0,05$ ) — до  $(3,18 \pm 0,30)$  міс. і  $(4,91 \pm 0,43)$  міс. Призначення пневмоперитонеуму в умовах інтенсивної хіміотерапії показано в першу чергу хворим із деструктивним, раніш неефективно лікованим, мультирезистентним туберкульозом легень, особливо при локалізації каверн в нижніх частках легень і двосторонньому процесі.

Необхідною складовою частиною комплексної і тривалої терапії хіміорезистентного туберкульозу, особливо з метою забезпечення доброї переносимості протитуберкульозних препаратів, покращання загального стану організму, його імунітету, обміну речовин, більш швидкої регресії патологічного процесу і його симптомів, є застосування різних патогенетичних, протизапальних, десенсибілізуючих, стимулюючих, вітамінних та інших засобів. У частини хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, особливо при недостатній ефективності хіміотерапії, важливим етапом лікування є, при наявності показань, торакальна хірургія.

Таким чином, незважаючи на тяжкий характер процесу у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, сучасна фтизіатрія має значні резерви оптимізації хіміотерапії та можливості підвищення результатів комплексного лікування даного контингенту.