

**В. М. Петренко, С. О. Черенько, Й. Б. Бялик, М. В. Погребна, Л. М. Циганкова,  
Н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова, О. Р. Тарасенко, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко**  
**ЕВОЛЮЦІЯ Й ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**  
**ХВОРИХ ІЗ РЕЦИДИВОМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

*Державна установа “Національний інститут фізичної медицини та пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України”*

Проблема лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень не втрачає актуальності у зв'язку із тим, що їх кількість не зменшувалася на протязі багатьох років, а в останні 4 роки навіть збільшилася (у 2003 р. — 5,9, у 2004 р. — 8,2, у 2005 р. — 9,8, у 2006 р. — 10,3, у 2007 р. — 11,6 на 100 тисяч населення) [19]. Серед хворих на туберкульоз, які лікуються в стаціонарі, рецидиви становлять 11,7 % [5].

Ефективність лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень до 2007 року не реєструвалася у звітних формах України. Тому про результати лікування хворих із рецидивом туберкульозу можна було дізнатись тільки із публікацій у профільній медичній літературі. Дані літератури щодо ефективності лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень суперечливі. Одні автори повідомляють про високу ефективність лікування хворих із рецидивом туберкульозу: припинення бактеріовиділення більше ніж у 85 % і загоєння деструкцій в межах 62–90 % [1, 2, 3], інші, навпаки, відмічають низькі результати лікування [17, 22]. Таке протиріччя можна пояснити тим, що в різних клініках лікували неоднорідні контингенти за їх складом, які відбивалися на результатах (профіль медикаментозної резистентності МБТ, кількість та розміри каверн в легенях, хронічний перебіг захворювання та інше), а також застосовували різні режими хіміотерапії та строки лікування. Автори, які проводили аналіз результатів лікування хворих із рецидивом туберкульозу залежно від різних факторів впливу, відмічають під їх дією значну різницю в ефективності хіміотерапії [4, 11, 12].

В останні роки фізичні медицини звертають увагу на збільшення хіміорезистентності МБТ у хворих із рецидивом туберкульозу легень. У зв'язку із цим, з'явилися роботи, в яких автори вважають недоцільним застосовувати у хворих на рецидив туберкульозу легень стандартні режими лікування із поєднанням препаратів 1-го ряду, який рекомендований ВООЗ — 2HRSEZ 1 HREZ 5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>Z<sub>3</sub> (де H — ізоніазид, R — рифампіцин, S — стрептоміцин, E — етамбутол, Z — піразинамід; цифра перед символами препаратів свідчить про кількість місяців їх застосування; цифра 3 у нижньому індексі після символу препарату вказує на застосування його через день або 3 рази на тиждень). Наведений стандартний режим для лікування хворих із рецидивом туберкульозу у Росії поійменовано ІІА. У хворих із високим ризиком рецидиву туберкульозу з медикаментозною резистентністю МБТ до отримання результатів мікробіологічного обстеження застосовується стандартний режим хіміотерапії із поєднання препаратів першого і другого ряду, який поійменовано

ІІБ. Згідно цьому режиму, у фазі інтенсивної терапії на протязі 3 місяців застосовують комбінацію із 4-х основних препаратів і 2-х—3-х резервних (залежно від відомостей щодо поширеності медикаментозної резистентності у регіоні). Стандартний режим хіміотерапії ІІБ в інтенсивну фазу лікування відображає формула: 3HRZE (Pt, Et) (Cap) / (Km) (Q) (де Et — етіонамід, Pt — протіонамід, Cap — капреоміцин, Km — канаміцин, Q — один із препаратів групи фторхінолонів. Препарати, які містяться в дужках, можуть застосовуватися замість тих, що поміщені перед ними, з урахуванням медикаментозної резистентності МБТ. Після знаку косої риски (/) наведені варіанти режимів і включення в них окремих препаратів [16]. У підтримуючу фазу застосовується режим хіміотерапії залежно від медикаментозної чутливості МБТ: 6HR / 6HZE або 6EPtQ або RbCsPAS (де Rb — рифабутин, Cs — циклосерин, PAS — ПАСК).

В останні роки з'явилися поодинокі публікації, які свідчать про те, що у хворих із рецидивами деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням і високим рівнем вторинної медикаментозної резистентності ефективним і оптимальним є тільки ІІБ режим хіміотерапії. Режим хіміотерапії ІІА не слід застосовувати для лікування хворих із рецидивами туберкульозу легень, як неефективний. При лікуванні хворих із рецидивами туберкульозу легень ефективність стандартного режиму ІІА становила 36,6 %, ІІБ — 83,3 %. [21]. Наші спостереження минулих років свідчать про те, що у хворих із рецидивом туберкульозу легень, які виділяли полірезистентні МБТ, а також із фіброзно-кавернозним туберкульозом легень, в інтенсивний період лікування доцільно застосовувати поліхіміотерапію із 5–6 протитуберкульозних препаратів [18].

Лікування хворих із рецидивами туберкульозу легень із 1984 року визначалось методичними рекомендаціями стосовно хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, які були затверджені МОЗ СРСР 12.08.1983 року [15]. Згідно методичним рекомендаціям щодо лікування хворих із деструктивним рецидивом туберкульозу легень протитуберкульозні препарати застосовували із урахуванням даних анамнезу про отримання в минулому, їх ефективності і переносимості, наявності медикаментозної резистентності збудника, а також характеру рецидиву. На першому етапі хіміотерапії призначалися 3 найбільш активні протитуберкульозні препарати І ряду (ізоніазид, рифампіцин та стрептоміцин) до припинення бактеріовиділення і загоєння каверн. Комбінація хіміопрепаратів застосовувалася 3 місяці. В подальшому тактика хіміотерапії змінювалася залежно від динаміки туберкульозного процесу. При припиненні бактеріовиділення та загоєнні каверн на протязі перших 3 місяців від початку лікування стрептоміцин і рифампіцин відміняли, і продовжували хіміотерапію двома препаратами — ізоніазидом і етамбутолом на протязі 6 місяців після загоєння каверн. У

© Петренко В. М., Черенько С. О., Бялик Й. Б., Погребна М. В., Циганкова Л. М., Литвиненко Н. А., Іванкова О. В., Тарасенко О. Р., Сенько Ю. О., Давиденко В. В., 2009

деяких випадках замість етамбутолу застосовувалися етіонамід або протіонамід, що відображає формула: 3HRS 6HE(Et, Pt). Якщо після 3 місяців лікування каверна не загоїлася, то незалежно від результатів бактеріологічного дослідження, терапію продовжували 3 місяці поєднанням ізоніазиду, рифампіцину і етамбутолу. Через 6 місяців, якщо каверна загоїлась і припинилося бактеріовиділення, рифампіцин відміняли, і лікування продовжували поєднанням ізоніазиду і етамбутолу на протязі 3 місяців. У деяких випадках замість етамбутолу застосовували етіонамід або протіонамід: 3HE(Et, Pt). При значному зменшенні розмірів каверни терапію продовжували поєднанням ізоніазиду, рифампіцину і етамбутолу до 9 місяців, після чого рифампіцин відміняли і лікування проводили за індивідуальним планом із використанням хіміопрепаратів, до яких зберігалася медикаментозна чутливість МБТ. Лікування в стаціонарі проводилося до припинення бактеріовиділення і загоєння каверн, але не менше 6 місяців. Формули режимів хіміотерапії: 3HRS6HE(Et,Pt); 3HRS3HRE(Et,Pt)3HE(Et,Pt); 3HRS6HRE(Et,Pt)3HE(Et,Pt). У 1984–1990 роки для лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень застосовували поєднання 3-х або 4-х протитуберкульозних препаратів I ряду на протязі усього курсу хіміотерапії.

В Україні до 1996 р. лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень проводили за схемами хіміотерапії, які були розроблені у Радянському Союзі. Але у зв'язку із збільшенням частоти медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у контингенту хворих із рецидивом туберкульозу ефективність застосування трьохпрепаратного режиму лікування зменшувалася. Це спонукало у хворих з підозрою на можливість наявності медикаментозної резистентності до одного із застосованих препаратів призначати режим лікування із 4-х, 5-ти і більшої кількості препаратів [1, 13]. Одночасно відбувалася зміна точки зору щодо інтенсивності та строків основного курсу хіміотерапії. В Україні домінувала методика лікування хворих з рецидивом туберкульозу із орієнтацією на критерії припинення бактеріовиділення, загоєння каверн і ліквідації симптоматики активного туберкульозного процесу, підтвердженого клінічними, бактеріологічними, рентгенологічними і лабораторними даними.

Наказом МОЗ України від 29.07.1996 р. № 233, згідно рекомендацій ВООЗ, в Україні була запроваджена методика стандартного лікування хворих на туберкульоз різних категорій, в тому числі і рецидивів цього захворювання [6]. Але, незважаючи на виданий наказ МОЗ України, стандартна методика лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень не ввійшла у широку практику фтизіатричних закладів. Це було обумовлено недовірою фтизіатрів до ефективності запропонованої ВООЗ методики лікування з ряду причин: скорочення строку інтенсивної хіміотерапії до 3-х місяців, обмеженням основного курсу лікування 8 місяцями, оцінкою ефективності тільки за результатами припинення бактеріовиділення, не звертаючи уваги на незагоєння деструкцій і відсутність ознак затихання активності процесу.

Наказом МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 затверджена “Інструкція Про групування диспансерних контингентів протитуберкульозних закладів та її застосування” [7], згідно якій хворим із рецидивом туберкульозу легень при стандартному лікуванні у перші 2 місяці при-

значали щоденно 5 протитуберкульозних препаратів — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин і етамбутол. На 3-му місяці лікування застосовували 4 із них, крім стрептоміцину. В наступні 5 місяців хворі приймали 3 із них, в основному ізоніазид і рифампіцин (в поєднанні з етамбутолом або піразинамідом) щоденно чи інтермітуюче. Основний курс лікування становив 8 місяців. Стандартні режими лікування представлені у вигляді формули: 2HRZSE 1HRZE 5HRE(Z); 2HRZSE 1HRZE 5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub>(Z<sub>3</sub>).

У випадку затримки часу припинення бактеріовиділення у хворих із рецидивом туберкульозу (у строки 2–3 місяці) подовжували інтенсивну фазу лікування на 2–4 місяці: 2HRZSE 2–4HRZE 5HRE(Z).

У хворих із медикаментозною резистентністю МБТ призначали індивідуалізовані режими лікування. Основним їх принципом є використання в режимі лікування не менше 3-х препаратів, до яких збережена чутливість МБТ. У разі відсутності ефекту від проведеної антибактеріальної терапії за наявності показань застосовували хірургічний метод лікування.

У 1996–1998 р. в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г Яновського АМН України були проведені спеціальні дослідження по співставленню результатів лікування хворих на деструктивні рецидиви туберкульозу легень за методикою ВООЗ і індивідуальними режимами хіміотерапії. Вони свідчили, що ефективність стандартного за ВООЗ режиму лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень суттєво не відрізнялась від індивідуальних режимів хіміотерапії цього контингенту поєднанням 5-ти і більшої кількості протитуберкульозних препаратів. Згідно одержаним результатам наукових досліджень був підготовлений документ “Стандарти діагностики та лікування хворих на туберкульоз”, в якому був наведений стандартний режим лікування рецидивів туберкульозу, згідно рекомендаціям ВООЗ. Цей документ внесено до складу тимчасових уніфікованих “Державних стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу для лікувально-профілактичних закладів України” та затверджено Наказом МОЗ України від 22.07.1998 р. № 226. В подальшому стандартний режим хіміотерапії рецидивів туберкульозу за ВООЗ був неодноразово опублікований у ряді інших документів, затверджених наказами МОЗ України [7, 8, 9, 14] та в спеціальній літературі [20].

Метою цієї роботи було простежити еволюцію ефективності хіміотерапії хворих із деструктивним рецидивом туберкульозу легень на протязі останніх 25 років на базі клініки Інституту фтизіатрії і пульмонології. Для цього був проведений аналіз результатів лікування хворих у різні періоди антибактеріальної терапії, залежно від схем і режимів, які змінювалися неодноразово на протязі цих років.

У таблицях 1 та 2 представлені дані ефективності лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень у різні роки спостереження.

У 1984–1990 роки для лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень застосовували поєднання 3-х або 4-х протитуберкульозних препаратів I ряду на протязі усього курсу хіміотерапії.

Як видно із даних табл. 1 і 2, при застосуванні у 1984–1990 рр. 4-х препаратів (група 2) результати були достовірно кращими, ніж при лікуванні поєднанням 3-х

препаратів (група 1). А саме: бактеріовиділення припинилося відповідно у 94,2 % проти 61,7 % ( $p < 0,005$ ), каверни загоїлися відповідно у 82,2 % та 71,3 % ( $p < 0,05$ ). У період 1996-2000 рр. при лікуванні такого ж контингенту хворих із рецидивом туберкульозу легень за характером процесу при застосуванні 4-х препаратів 1 ряду на протязі перших 4-х місяців, та 3-х препаратів в наступні 3 місяці (3 група) не вдалося досягнути такої ефективності, як у групи 2 у 1984-1990 рр. Частота припинення бактеріовиділення зменшилася на 25,1 %, а загоснення каверн — на 22,2 %. Таке зниження ефективності лікування можна пояснити тим, що за ці роки у хворих із рецидивом туберкульозу легень частота поширеності медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів зросла у 2,7 рази (із 21,2 % до 56,7 %).

У 1996-2000 роках застосування в інтенсивній фазі лікування 5 препаратів (групи 4 та 5) достовірно підвищувало ефективність терапії у порівнянні із хіміотерапією 4 препаратами (порівняння ефективності лікування у групі 3 із 4-ю та 5-ю групами). Частота припинення бактеріовиділення підвищилася із 69,1 % (група 3) до 84,7 % (група 4) ( $P < 0,05$ ), і визначилася тенденція до збільшення частоти загоснення каверн із 60,0 % (група 3) до 73,0 % (група 4) ( $P > 0,05$ ).

Ефективність п'ятикомпонентного і стандартного режиму хіміотерапії за ВООЗ (4 і 5 група хворих) статистично суттєво не відрізнялись ( $P > 0,05$ ), але п'ятикомпонентний режим був все ж таки на 8-10 % ефективніший.

У 2001-2008 роках домінувало застосування індивідуальних режимів хіміотерапії із 5-ти і більшої кількості препаратів в інтенсивній фазі хіміотерапії. Однак (як видно із даних табл. 1 і 2) ефективність їх була гіршою, ніж в період 1996-2000 років, коли застосовувалося 5

препаратів в інтенсивній фазі лікування. Це обумовлено тим, що із року в рік у хворих із рецидивом туберкульозу легень зростає частота медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів.

У контингенту хворих, які спостерігалися у 1984-1990 рр. резистентність МБТ визначалася у 21,2 %, у 1996-2000 рр. — у 56,7 %, у 2001-2008 рр. — у 92,9 % (табл. 1 та 2).

В таблиці 3 наведена частота зростання мультирезистентних та полірезистентних МБТ у хворих із рецидивом туберкульозу за останні 13 років. Із даних таблиці 3 видно, що число монорезистентних та полірезистентних МБТ зменшилося (відповідно з 51,1 % до 3,1 % та із 22,2 % до 15,4 %) за рахунок збільшення мультирезистентних штамів МБТ з 26,7 % до 81,5 %.

У зв'язку з високою мультирезистентністю та полірезистентністю МБТ у хворих із рецидивом туберкульозу легень лікування проводилося переважно індивідуалізованими режимами хіміотерапії із поєднанням 5 або 6 препаратів, до яких збереглася чутливість МБТ. При лікуванні 5 препаратами бактеріовиділення припинилося у 63,3 %, а каверни загоїлися у 26,7 % хворих, при застосуванні 6 препаратів бактеріовиділення припинилося у 60 %, а каверни загоїлися у 37,5 % (табл. 1 та 2).

В таблиці 4 наведено аналіз частоти припинення бактеріовиділення і загоснення каверн у хворих із рецидивом туберкульозу легень залежно від профілю медикаментозної резистентності МБТ. Результати свідчать, що у хворих із резистентністю МБТ до одного препарату припинення виділення МБТ досягається у 84 %, а загоснення каверн — у 80 %, при полірезистентності ефективність лікування дещо нижча: припинення виділення МБТ у 80 %, загоснення каверн — у 45 %. Дуже низька ефективність лікування у хворих із мультирезистентністю МБТ: припинення бактеріовиділення визначається у

Таблиця 1

**Частота припинення бактеріовиділення у хворих з деструктивним рецидивом туберкульозу легень залежно від режиму хіміотерапії**

Роки лікування	№ групи	Режим хіміотерапії	Кількість препаратів в інтенсивну фазу лікування	Кількість бактеріовиділювачів	Частота припинення бактеріовиділення			Достовірна різниця у частоті припинення бактеріовиділення між групами, р	Частота резистентних штамів МБТ, %
					абс.	%	Середні строки, місяці		
1984–1990	1	3HRS(E) 3–6HRE(Z) 3HE(Z,Et,Pt)	3	94	58	61,7	2,8 ± 0,2	1–2 < 0,05	21,2
	2	2–3HRSE(Z) 2–4HREZ 2–4HRE(Z) 2–3HRSE(Z) 2–4HREZ 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	4	103	97	94,2	1,7 ± 0,1	2–3 < 0,05 2–4 < 0,05 2–5 < 0,05	
1996–2000	3	2HRSE(Z) 6HREZ 2HRSE(Z) 2HREZ 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	4	55	38	69,1	2,3 ± 0,3	3–4 < 0,05	56,7
	4	2HRSEZ 2HREZ 4HRZ(E)	5	59	50	84,7	2,1 ± 0,4	4–6 < 0,05	
	5	2HRSEZ 1HREZ 5HRZ(E) 2HRSEZ 1HREZ 5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> стандарт ВООЗ	5	64	49	76,6	2,2 ± 0,3		
2001–2008	6	EZAm(Km)PAS(Et)Q	5	30	19	63,3	3,2 ± 0,36		92,9
	7	3–6EZQPASAm(Cm)Cs 3–6HR EZQ(PAS)Am(Km,Et) 3–6HEQEtpASKm 3–6HRQPASCsCI	6	40	24	60	3,1 ± 0,21		

Таблиця 2

**Частота загоснення каверн у хворих з деструктивним рецидивом туберкульозу легень залежно від режиму хіміотерапії**

Роки лікування	№ групи	Режим хіміотерапії	Кількість препаратів в інтенсивну фазу лікування	Кількість хворих з деструкцією	Частота загоснення каверн			Достовірна різниця у частоті загоснення каверн між групами, P	Частота резистентних штамів МБТ, %
					абс.	%	Середні строки, місяці		
1984–1990	1	3HRS(E) 3–6HRE(Z) 3HE(Z,Et,Pt)	3	115	82	71,3	6,4±0,27	1–2 < 0,05	21,2
	2	2–3HRSE(Z) 2–4HREZ 2–4HRE(Z) 2–3HRSE(Z) 2–4HREZ 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	4	118	97	82,2	5,4±0,2	2–3 < 0,05 2–5 < 0,05	
1996–2000	3	2HRSE(Z) 6HREZ 2HRSE(Z) 2HREZ 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	4	60	36	60	5,3±0,4	3–6 < 0,05	56,7
	4	2HRSEZ 2HREZ 4HRZ(E)	5	63	46	73	5,4±0,7	4–6 < 0,05	
	5	2HRSEZ 1HREZ 5HRZ(E) 2HRSEZ 1HREZ 5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> стандарт BOO3	5	66	42	63,6	5,7±0,3	5–6 < 0,05 5–7 < 0,05	
2001–2008	6	3–6EZAm(Km)PAS(Et)Q	5	30	8	26,7	4,5±0,71		92,9
	7	3–6EZQPASAm(Cm)Cs 3–6HR EZQ(PAS)Am(Km,Et) 3–6HEQEtpASKm 3–6HRQPASCsCI	6	40	15	37,5	4,5±0,48		

Таблиця 3

**Частота моно-, полі- та мультирезистентності МБТ серед резистентних штамів у хворих з рецидивом туберкульозу легень**

Профіль резистентних штамів МБТ	Кількість хворих, які спостерігалися у 1984-1990 рр.		Кількість хворих, які спостерігалися у 2001-2008 рр	
	абс.	%	абс.	%
монорезистентність	23	51,1	2	3,1
полірезистентність	10	22,2	10	15,4
мультирезистентність	12	26,7	53	81,5
Усього	45	100	65	100

Таблиця 4

**Частота припинення бактеріовиділення і загоснення каверн у хворих з різним профілем резистентності МБТ**

Профіль резистентних штамів МБТ	Кількість хворих		Частота припинення бактеріовиділення		Частота загоснення каверн	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
монорезистентність	25	100,0	21	84,0	20	80,0
полірезистентність	20	100,0	16	80,0	9	45,0
мультирезистентність	65	100,0	35	53,8	17	26,1
Усього	110	100,0	72	65,4	46	41,8

53,8 %, а загоснення каверн — у 26,1 %. Тобто мультирезистентність та полірезистентність є основними чинниками, які суттєво знижують ефективність лікування хворих із рецидивом туберкульозу легень.

Наведені факти свідчать про те, що основним фактором, який суттєво вплинув на еволюцію хіміотерапії хворих із рецидивом туберкульозу є поступове зростання у цього контингенту кількості мульти- та полірезистентних штамів МБТ. Для подолання резистентних штамів МБТ

поступово змінювалися режими хіміотерапії за рахунок включення препаратів II ряду і збільшувалась їх кількість (від 5 до 7 у режимі).

За останні 2,5 десятиріччя частота резистентних штамів до протитуберкульозних препаратів збільшилася з 21,2 % до 92,2 %. Причому, в останні 13 років мультирезистентність МБТ у хворих з рецидивом туберкульозу зросла від 26,7 % до 81,5 %. Таке швидке збільшення резистентності МБТ (а особливо полі- та мультирезистен-

тності) у контингенту хворих із рецидивом туберкульозу легень можна пояснити тим, що у них спостерігається не тільки реактивація ендогенної інфекції, а і повторне інфікування хіміорезистентним збудником захворювання. Це привело до значних змін режимів хіміотерапії — збільшення кількості препаратів в інтенсивну фазу від 3-х—4-х до 5 та більшої кількості, та обов'язкової заміни препаратів, до яких резистентні МБТ, на ті, до яких вони чутливі. В результаті був визначений новий принцип лікування хворих із рецидивом туберкульозу. Якщо у регіоні мешкання хворих із рецидивом туберкульозу частота резистентних МБТ до певного протитуберкульозного препарату перевищує 50 %, то він не включається в режим хіміотерапії до отримання результатів дослідження тесту медикаментозної чутливості [10]. Індивідуальний режим хіміотерапії призначається на основі результатів тесту медикаментозної чутливості, відомостей щодо ефективності застосування препаратів при попередньому лікуванні та поширеності резистентності МБТ до препаратів I та II ряду у регіоні мешкання хворих. При користуванні цим правилом стандартний режим протитуберкульозної терапії для 2-ї клініко-диспансерної категорії вдається застосувати у хворих із чутливими МБТ до протитуберкульозних препаратів, які становлять 7,1 % (табл. 1). У більшості хворих з рецидивом туберкульозу легень доцільно призначати режим хіміотерапії із поєднання препаратів I-го та II-го ряду, до яких збережена чутливість МБТ. У хворих із групи ризику виявлення мультирезистентних МБТ (у яких відсутні дані щодо їх резистентності) доцільно до одержання тесту їх чутливості застосовувати в інтенсивній фазі поєднання 5-и і більшої кількості препаратів II ряду: EZAm(Km) PAS(Et)Q. Із групи фторхінолонів (Q) найбільш ефективними є левофлоксацин (Lfx) та моксифлоксацин (Mfx).

#### Висновки

1. У період 1984–1990 років відбулася зміна схеми хіміотерапії хворих із рецидивом туберкульозу легень із поєднання 3-х препаратів I ряду на поєднання 4-х препаратів I ряду. При застосуванні режиму хіміотерапії із 4-х препаратів I ряду був досягнутий пік ефективності лікування: припинення бактеріовиділення у 94,2 % і загоєння каверн у 82,2 %. Це пояснюється тим, що резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів становила 21,2 %, переважно визначалась монорезистентністю.

2. У 1996–2000 роки, згідно рекомендаціям ВООЗ, поступово відбувався перехід на стандартний режим лікування хворих із рецидивом туберкульозу, із призначенням у перші 2 місяці 5 та у 3-й місяць — 4-х препаратів, із послідовним застосуванням у підтримуючу фазу 3-х препаратів на протязі 5 місяців. Незважаючи на підсилення режиму хіміотерапії, ефективність лікування у порівнянні із застосуванням 4-х препаратів у 1984–1990 роки суттєво знизилась: частота припинення бактеріовиділення не досягла 85 % (коливалась від 76,6 % до 84,7 %), а загоєння каверн коливалось в межах 63–73 %. Зниження ефективності лікування у ці роки пояснюється зростанням частоти резистентних форм МБТ у цього контингенту до 56,7 %, причому, домінували мульти- та полірезистентні МБТ.

3. У 2001–2008 роках кількість резистентних форм туберкульозу досягла 92,9 %, із котрих у 81,5 % визначалися мультирезистентні штами МБТ. В зв'язку з

цим, у ці роки для лікування хворих із рецидивами туберкульозу легень стали застосовувати від початку основного курсу хіміотерапії 5-6 препаратів I-II ряду. Після 3-6 місяців інтенсивної терапії 5-6 препаратами I-II ряду припинення бактеріовиділення становило в 1,2 рази, а загоєння каверн в 1,7–2,4 рази менше, ніж у 1996–2000 роках.

4. У зв'язку із значною поширеністю хіміорезистентного туберкульозу у хворих із рецидивом захворювання встановлена нова тактика хіміотерапії. У випадках рецидиву туберкульозу із чутливими МБТ до протитуберкульозних препаратів застосовується стандартний режим лікування для хворих 2-ї клінічної категорії. У хворих із рецидивом туберкульозу із групи ризику виявлення мультирезистентності МБТ до одержання результатів тесту медикаментозної чутливості призначається стандартний режим хіміотерапії для 4-ої категорії. У разі виявлення хіміорезистентних МБТ хворих переводять у 4 клініко-диспансерну категорію і призначають стандартний режим лікування для цієї категорії або індивідуалізовану хіміотерапію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гурецька, А. О. Віддалені результати короткострокової поліхіміотерапії у хворих з рецидивами деструктивного туберкульозу легень [Текст] / А. О. Гурецька // Матеріали II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — Київ, 1998. — С. 153.
2. Краснов, В. А. Клиническое течение и исходы рецидива туберкулеза [Текст] / В. А. Краснов В.А. [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1993. — № 5. — С. 14 — 15.
3. Краснов, В. А. Варианты комплексной терапии различных категорий больных туберкулезом легких [Текст] / В. А. Краснов [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 2. — С. 27–31.
4. Комиссарова, О. Г. Особенности течения процесса у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ устойчивые к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (XDR). [Текст] / О. Г. Комиссарова, В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов // Туберкулез в России год 2007 : Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — Москва, 2007. — С. 175.
5. Медико-социальная характеристика больных туберкулезом легких на стационарном этапе лечения [Текст] / А. А. Визель [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1996. — № 3. — С. 16–18.
6. Наказ МОЗ України № 233 від 29.07.1996 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз» [Текст]. — Київ : [б. в.], 1996. — 49 с.
7. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. «Про групування диспансерних контингентів протитуберкульозних закладів та її застосування.» [Текст]. — Київ : [б. в.], 2003. — 100 с.
8. Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р. «Протокол по впровадженню ДОТС—стратегії в Україні» [Текст]. — К. : [б. в.], 2006. — 87 с.
9. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз.» [Текст]. — Київ : [б. в.], 2006. — 86 с.
10. Наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. «Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз.» [Текст]. — Київ : [б. в.], 2009. — 105 с.
11. Панкратова, Л. Э. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза по материалам стационара г. Саратова [Текст] / Л. Э. Панкратова // Туберкулез в России год 2007 : Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — Москва, 2007. — С. 181.
12. Погребна, М. В. Ефективність лікування деструктивних рецидивів туберкульозу легень [Текст] / М. В. Погребна // Укр. пульмонол. журн. — 1999. — № 4. — С. 14 — 16.
13. Погребна, М. В. Ефективність антимікобактеріальної терапії у різних категорій хворих з рецидивами туберкульозу легень [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Погребна Марина Віталіївна ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського. К., 2001. — 20 с.
14. Посібник з питань боротьби з туберкульозом на основі міжнародних стандартів з контролю за туберкульозом [Текст] /

- Ю. І. Фещенко [та ін.] // Наказ МОЗ та АМН України № 422/40 від 27.06.2006 р. — Київ, 2006. — 55 с.
15. *Приказ* МЗ СССР № 06-14/17 от 12.08.1983 р. “Химиотерапии больных туберкулезом легких” [Текст]. — М.: [б. в.], 1983. — 80 с.
  16. *Приказ* Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21 марта 2003 г. “О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации” [Текст] // Проблемы туберкулеза. — 2004. — № 1. — С. 43–44.
  17. *Причины рецидивов туберкулеза легких, ближайшие и отдаленные результаты* [Текст] / Л. В. Бурухина [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 3. — С. 29–32.
  18. *Сравнение эффективности различных режимов химиотерапии у больных с деструктивным рецидивом туберкулеза легких* [Текст] / В. М. Петренко [и др.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2. — С. 17–19.
  19. *Туберкулез в Україні* [Текст] // Аналітично-статистичний довідник за 1997–2007 роки. — Київ, 2008. — 68 с.
  20. *Фещенко, Ю. І.* Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДOTS-стратегії [Текст] / Ю. І. Фещенко., В. М. Мельник — К. — Медицина, 2007. — 478 с.
  21. *Эффективность* IIb стандартного режима химиотерапии при лечении больных рецидивами туберкулеза легких [Текст] / В. Ю. Мишин [и др.] // Туберкулез в России год 2007 : Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — Москва, 2007. — С. 441–442.
  22. *Safaryan, M. D.* Results of treatment of relapses of tuberculosis by DOTS method [Text] / M. D. Safaryan, G. R. Minassian // 11<sup>th</sup> ERS Annual Congress : Abstracts. 2001. — P. 239.

### ЕВОЛЮЦІЯ Й ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ РЕЦИДИВОМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

**В. М. Петренко, С. О. Черенко,  
Й. Б. Бялик, М. В. Погребна, Л. М. Циганкова,  
Н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова,  
О. Р. Тарасенко, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко**

#### Резюме

В останні 25 років у контингенту хворих із рецидивом туберкульозу легень спостерігалось поступове збільшення частоти виявлення резистентних МБТ до протитуберкульозних препаратів. У 1984–1990 роки резистентні МБТ виявляли у 21,2 %, переважно монорезистентні штами. У цей період основний курс хіміотерапії проводили поєднанням 3-х чи 4-х препаратів I ряду з високою ефективністю лікування: припинення бактеріовиділення у 94,2 %, загоєння каверн у 82,2 %. У 1996–2000 роки резистентні МБТ виявляли в 56,7 %, з них у 26,7 % мультирези-

стентні. У цей період в інтенсивну фазу хіміотерапії застосовували перші 2 місяці 5 препаратів, а на 3-му місяці 4 препарати. Однак, ефективність лікування у порівнянні з попередніми роками знизилася: припинення бактеріовиділення не досягло 85 %, а загоєння каверн становило 63–73 %. У 2001–2008 роки хіміорезистентний рецидив туберкульозу легень діагностували у 92,9 %, з яких у 81,5 % визначалася мультирезистентність. В результаті стандартний режим хіміотерапії, що складається з препаратів I ряду, став малоефективним. У більшій частині контингенту хворих із рецидивом туберкульозу довелося застосовувати стандартні й індивідуалізовані режими хіміотерапії, що склалися переважно з препаратів II ряду. У результаті ефективність хіміотерапії стала нижче, ніж у 80–90 роки попереднього сторіччя.

### EVOLUTION AND EFFECTIVENESS OF ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS RELAPSE

**V. M. Petrenko, S. O. Cherenko, I. B. Byalyk,  
M. V. Pohrebna, L. M. Tsygankova,  
N. A. Lytvynenko, O. V. Ivankova,  
O. R. Tarasenko, Yu. O. Senko, V. V. Davydenko**

#### Summary

There was observed gradual increase of drug resistant Mycobacteria in patients with the relapses of pulmonary tuberculosis during the last 25 years. In 1984–1990s resistant (predominantly mono-resistant) MBT were isolated in 21,2 % of cases. In that period the main course of chemotherapy using 3–4 first-line medications was quite effective: the rate of negative smears/cultures reached 94,2 %, cavern closure — 82,2 % of cases. In 1996–2000 resistant MBT were revealed in 56,7 % of cases (26,7 % of those cases were multi-resistant). In that period an intensive phase of treatment consisted of 2 months with 5 medications and 3rd month — 4 medications. However effectiveness of treatment was lower comparing with previous years. The rate of negative smears/cultures was less than 85 %, while cavern closure was in 63–73 % of cases. In 2001–2008 drug resistant relapses of tuberculosis were diagnosed in 92,9 % of cases (81,5 % were multi-resistant). As a result of this a standard regimen of chemotherapy, consisted of first-line medications, became ineffective. In majority of patients from this cohort it became necessary to adjust both standard and individual regimens of chemotherapy using mostly second-line medications. As a consequence, the effectiveness of chemotherapy became lower than in 80–90 years of previous century.