

## ФТИЗИАТРІЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

emphysema. The uprate of papain leads to a significant reduce of the stability of erythrocyte membranes to hydrogen peroxide.

**Conclusion.** Emphysematous changes are detected in lung tissue after administration of 50 mg/kg of papain and become more obvious after a dose of papain in 100 mg/kg. The resistance of erythrocytes to peroxide provocation in experimental pulmonary emphysema is disturbed in two weeks after the administration to animals of papain of 75 mg/kg and 100 mg/kg of body weight.

**Key words:** papain, pulmonary emphysema, erythrocytes, peroxide resistance.

### **Відомості про авторів:**

**Коржов Віталій Іванович** – д.мед.н., професор, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ. Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел.: (044) 275-40-00.

**Ліскіна Ірина Валентинівна** – д.мед.н., с.н.с., завідувачка лабораторії патоморфології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.

Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

**Пономаренко Олександра Борисівна** – м.н.с. лабораторії біохімії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ..

**Жадан Вікторія Миколаївна** – к.б.н., с.н.с., с.н.с. лабораторії біохімії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

**Мельник Ольга Олександрівна** – м.н.с. лабораторії патоморфології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

УДК 616.24-002.5-085:615.015.8

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

*Н.А. Литвиненко, О.П. Чоботар, М.В. Погребна,  
С.О. Сенько, В.В. Давиденко, Л.М. Процик*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИТУБЕР- КУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ 5-Ї ГРУПИ (КЛАРИТРОМІЦИНУ, КЛОФАЗИМІНУ) У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ», м. Київ

**Мета.** Встановлення ефективності режимів хіміотерапії із застосування проти-туберкульозних препаратів 5-ї групи (klaritromitsin, klofazimin) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (РРТБ) на кінець інтенсивної фази (ІФ) та основного курсу хіміотерапії (ОКХТ).

**Матеріали та методи.** Контрольоване рандомізоване проспективне дослідження включало 169 хворих на РРТБ, у котрих отримано результат лікування на момент завершення ОКХТ. Рандомізовані методом випадкових чисел хворі з РРТБ були розподілені на групи порівняння в залежності до режимів хіміотерапії, які склалися не менше із 4-х ефективних препаратів (без лінезоліду): з klaritromitsinom – 42 пацієнта, без klaritromitsin – 32 пацієнти, з klofaziminom – 18 пацієнтів, без klofazimin – 77 пацієнтів.

**Результати.** Призначення хворим на РРТБ klaritromitsin додатково до 5-ти ПТП (без лінезоліду) не призвело до підвищення ефективності лікування: на

момент завершення ОКХТ, «ефективне лікування» встановлено у 33,3 % та у 28,1 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). Призначення клофазиміну у хворих на РРТБ не підвищує ефективність лікування, але дозволяє зберегти отриманий результат щодо припинення бактеріовиділення до кінця ОКХТ. На момент завершення ІФ бактеріовиділення припиняється у 44,4 % хворих, порівняно з 48,1 % хворими, яким застосовували лише 5 ПТП (без лінезоліду та клофазиміну); побічні реакції зареєстровані у 27,8 % та у 29,8 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). На момент завершення ОКХТ «ефективне лікування» встановлено також у однакової кількості хворих у групах порівняння – у 38,8 % проти 31,2 %.

**Висновки.** Застосування хворим на РРТБ кларитроміцину додатково до 5-ти ПТП (без лінезоліду) не призводить до підвищення ефективності лікування на момент завершення ОКХТ. Застосування клофазиміну дозволяє зберегти «ефективне лікування» на момент завершення ОКХТ: втрата ефективності лікування становила усього 5,0 %, проти 16,9 % серед хворих, у котрих клофазимін не застосовували.

**Ключові слова:** туберкульоз із розширеною резистентністю, ефективність лікування, кларитроміцин, клофазимін.

**Вступ.** Туберкульоз із розширеною резистентністю до ПТП через високу смертність ставить під загрозу можливість подолання епідемії цієї недуги в світі [1]. Кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) у світі неухильно зростає. За даними, що викладені у звіті ВООЗ у 2009 р. кількість випадків хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) була 250 000, а у 2014 р. – зросла до 480 000 випадків [2]. Ефективність лікування МРТБ коливається від 35% до 75% в різних країнах, а РРТБ – не перевищує 30%.

Україна посідає друге місце після Російської Федерації, серед країн Європейського регіону, щодо захворюваності населення на туберкульоз [3]. За даними ВООЗ, в Україні, завдяки налагодженню своєчасного виявлення МРТБ за допомогою сучасних методів діагностики, кількість випадків МРТБ зросла з 3 482 (у 2009 р.) до 8 432 (у 2014 р.), з яких - 1 468 випадків становить РРТБ. Україна займає останнє місце по ефективності лікування МРТБ у світі: за 2011 рік успішного лікування досягнуто тільки у 34 % пацієнтів [4]. За даними проведеного операційного дослідження в Україні, за 2006-2011 роки «успішного лікування» досягли лише у 22% пацієнтів з МРТБ/РРТБ [5].

Оскільки, РРТБ характеризується сумнівним прогнозом, низькою ефективністю лікування, яка обумовлена обмеженими можливостями хіміотерапії, виникає необхідність використання препаратів 5 групи [6]. Клофазимін та кларитроміцин є перспективними препаратами цієї групи. N. Padayatch, M. Goraletal застосовуючи клофазимін в схемах лікування хворих на РРТБ досягли ефективності у 66,0 %, а у хворих на РРТБ/ВІЛ – у 12,9 % випадків [7]. Thomas J. Hwangetal приводить дані результатів аналізу, згідно яких ефективність режимів хіміотерапії із клофазиміном у хворих на ХРТБ встановлена у 62,0 %, на МРТБ – у 65,0 %, на РРТБ – у 66,0 % випадків [8]. Проте це тільки поодинокі дослідження, на сьогоднішній день ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням ПТП 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на РРТБ не встановлена.

**Мета.** Встановити ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням ПТП 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на РРТБ на кінець ІФ та ОКХТ.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено як рандомізоване, проспективне у 169 хворих на РРТБ, у яких отримано результат лікування на момент завершення ОКХТ. Хворі, що увійшли у дослідження, розпочали ІФХТ в 2 терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика 26/2016

пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України” (НІФП) протягом 2010-2014 років. Для проведення підтримуючої фази хіміотерапії (ПФХТ) хворі виписувались із стаціонару (НІФП) у протитуберкульозні диспансери (ПТД) за місцем проживання. Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які включали результати лікування на момент завершення ІФХТ та ОКХТ.

Хворих було поділено на групи порівняння по режимам хіміотерапії, які склалися не менше із 4-х ефективних препаратів (без лінезоліду): з кларитроміцином – 42 пацієнта (1 група), без кларитроміцину – 32 пацієнти (2 група), з клофазиміном – 18 пацієнтів (3 група), без клофазиміну – 77 пацієнтів (4 група). Порівняння проводили між хворими на РРТБ із різними індивідуалізованими режимами хіміотерапії, тобто між хворими 1-ої або 2-ої, 3-ї або 4-ї груп порівняння, відповідно.

Як свідчать дані таблиця 1, серед хворих переважали особи молодого віку від 20 до 40 років чоловічої статі – до 80,0 %. Міжгрупових відмінностей за віком та статтю не було. В усіх групах порівняння переважали пацієнти з наявними клінічними проявами захворювання, а, загалом, хворих із відсутністю клінічних проявів хвороби на початку ХТ між усіма групами порівняння була однакова кількість (біля 20,0 %,  $p > 0,05$ ). При цьому, більшу половину хворих становили пацієнти з вираженими клінічними проявами: при вступі був наявний і інтоксикаційний, і бронхо-легеневий синдроми. Аналіз розподілу хворих за поширеністю туберкульозного процесу показав, що в усіх групах переважали пацієнти з двобічним туберкульозним процесом – від 35,6 % до 66,7 % осіб, але міжгрупових вірогідних відмінностей виявлено не було. Окрім того, у хворих на РРТБ, майже у чверті випадків визначалися поширені туберкульозні зміни у легенях переважно однієї локалізації, і, лише у третини, хворих при вступі були діагностовано обмежені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях – від 19,0 % до 38,7 % випадків,  $p > 0,05$ . Таким чином, серед загальної кількості хворих переважали пацієнти із поширеними однієї або двобічними інфільтративно-вогнищевими змінами у легенях, що свідчать про складний контингент хворих на РРТБ.

У групах порівняння (табл. 1) переважали пацієнти з 2-ма та більшою кількістю каверн до 4 см в діаметрі, або понад 4 см у діаметрі, відповідно. Тільки невелика кількість хворих (від 14,3 % до 39,8 %), мали одну каверну невеликого розміру. Така сама залежність зберігалася і серед хворих, у котрих діагностовано 1 каверну великого розміру – від 11,4 % до 26,25 % випадків, відповідно,  $p > 0,05$ . В усіх групах переважали пацієнти, у котрих було масивне бактеріовиділення, підтверджене методами мікроскопії мазка та засівом, хоча міжгрупових відмінностей виявлено не було. Пацієнтів, у котрих бактеріовиділення не визначалось при вступі у стаціонар (було отримано за даними ПТД), було значно менше – до 8,0 %.

Переважала погана прихильність до лікування. Факт контакту із хворими на МРТБ підтвердився у більшості хворих на РРТБ.

**Розподіл хворих на РРТБ за антропометричними, клінічними,  
рентгенологічними, бактеріологічними характеристиками**

Характеристики	Групи порівняння хворих на РРТБ							
	група 1 n=42		група 2 n=32		група 3 n=18		група 4 n=77	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Стать</i>								
чоловіки	27	64,3	20	61,5	13	72,2	49	63,6
жінки	15	35,7	12	37,5	5	27,8	28	36,4
<i>Вік</i>								
20-40 років	34	81	23	71,9	15	13,3	61	79,2
41 та більше років	8	19	9	28,1	3	16,7	16	20,8
<i>Клінічні прояви</i>								
відсутні	4	9,5	4	12,5	2	11,1	7	9,1
bronхо-легеневий синдром (с-м.)	3	7,1	1	3,1	2	11,1	5	6,5
інтоксикаційний синдром	5	11,9	4	12,5	2	11,1	7	9,1
bronхо-легеневий та інтоксикаційний (с-м.)	30	71,4	23	71,9	12	66,7	58	75,3
<i>Поширеність туберкульозного процесу</i>								
обмежений	8	19	5	15,6	3	16,7	8	10,4
поширений однобічний	13	31	9	28,1	5	27,8	23	29,9
у т.ч. із двобічною локалізацією	21	50	18	56,3	10	55,6	46	59,7
<i>Каверни за кількістю та розмірами</i>								
одна до 4 см	7	16,7	10	31,5	3	16,7	14	18,2
одна над 4 см	7	16,7	2	6,3	2	11,2	10	13
дві та більше до 4 см	14	33,3	10	31,5	6	33,3	26	33,8
дві та більше понад 4 см	14	33,3	8	25	5	27,8	25	32,5
<i>Бактеріовиділення до початку підчас вступу</i>								
не було	0	0	1	3,1	1	5,6	1	1,3
МБТ(+) методом засіву	4	9,5	4	12,5	2	11,1	7	9,1
МБТ(+) методом засіву/мазка	38	90,5	27	84,4	15	83,3	69	89,6
<i>Дані анамнезу</i>								
погана прихильність	13	31	8	25	3	16,7	6	7,8
контакт з хворим на МРТБ	4	9,5	2	6,3	4	22,2	9	11,7
<i>Резистентність МБТ до основних ПТП 1 та 2 ряду</i>								
S	42	100	32	100	18	100	76	98,7
Z	11	26,2	6	18,8	9	50	31	40,3
E	35	83,3	28	87,5	13	72,2	48	62,3
Et(Pt)	34	81	25	78,1	12	66,7	49	63,6
Km	40	95,2	30	93,8	16	77,9	69	89,6
Sm	25	59,5	16	50	3	16,7	19	24,7
Q	42	100	32	100	18	100	77	100
Pas	10	23,8	9	28,1	4	22,2	15	19,5

Як свідчать дані табл. 1, у переважної більшості хворих визначали резистентність до S. У хворих на РРТБ до інших препаратів I та II ряду (Z, E, Et, Km, фторхінолонів) визначали резистентність МБТ у меншій кількості хворих. Резистентність до ПАСК встановлена у хворих на РРТБ – від 15,4 % до 28,6 % пацієнтів. Неприятливою ознакою патоморфозу епідемії є те, що у хворих на РРТБ резистентність до Sm коливається від 0 % до 6,3 %, до Km – у третини хворих. Офлоксацинрезистентні штами МБТ встановили у 1,3-18,5 % хворих на РРТБ.

Результати лікування на момент завершення ІФХТ оцінювали за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву та загоснення каверн у легенях. У хворих, яким на момент завершення ІФХТ було встановлено результат лікування «невдача лікування», цей результат було перенесено як результат ОКХТ загалом. Якщо надалі лікування із застосуванням ПТП II ряду продовжувалось, воно розцінювалось як новий курс ОКХТ, із наступною новою оцінкою результатів лікування, відповідно до вимог УКПМД «Туберкульоз» [9]. Для вирішення запланованих завдань були використані клінічні, лабораторні, функціональні, статистичні методи досліджень. Робота виконана за кошти державного бюджету.

**Результати та їх обговорення.** Ефективність застосування кларитроміцину у режимах ХТ для хворих на РРТБ представлена в таблиці 2.

У хворих на РР ТБ, додаткове призначення кларитроміцину у режим ХТ до 5-ти інших ПТП (без лінезоліду) не призвело до підвищення ефективності лікування: бактеріовиділення припинилось у 52,4 % хворих, порівняно з 50,0 % хворими, котрим застосовували лише 5 ПТП (без лінезоліду та кларитроміцину), та побічні ефекти загалом були зареєстровані у 28,5 та у 18,8 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). Він може бути застосований у разі, коли неможливо призначити 4 та більшу кількість ефективних ПТП у режимі ХТ. Окрім того, треба зазначити, що на фоні відсутності покращення ефективності лікування, режим із включенням кларитроміцину провокує більшу кількість побічних реакцій на 10,0 %.

Ефективність застосування клофазиміну у режимах ХТ для хворих на РРТБ представлена у табл. 3.

У хворих на РРТБ додаткове призначення клофазиміну у режим ХТ до 5-ти інших ПТП (без лінезоліду) не призвело до підвищення ефективності лікування: бактеріовиділення припинилось у 44,4 % хворих, порівняно з 48,1 % хворими, котрим застосовували лише 5 ПТП (без лінезоліду та клофазиміну), та побічні ефекти загалом були зареєстровані у 27,8 % та у 29,9 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). На момент завершення ОКХТ ефективне лікування було встановлено у однакової кількості хворих ( $p > 0,05$ ). Побічні реакції визначалися у 27,8 % та у 29,9 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). Застосування клофазиміну забезпечило збереження ефективного лікування на момент завершення ОКХТ: втрата ефективності лікування становила усього 5,0 %, проти 16,9 % серед хворих, у котрих клофазимін не застосовували.

Ефективність застосування кларитроміцину у режимах ХТ для хворих на РРТБ, які підчас попередніх курсів не застосовували кларитроміцин

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и ПТП (без лінезоліду), та додатково до них кларитроміцин (n=42)		Застосування не менше 5-и ПТП (без лінезоліду), без кларитроміцину (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	9	21,4	6	18,8
МБТ(-) Кав(+)	11	26,2	9	28,1
Перерва МБТ(-)	2	4,8	1	3,1
МБТ(-) загалом	22	52,4	16	50,0
Перерва МБТ(+)	2	4,7	2	6,3
Невдача МБТ (+)	14	33,3	13	40,6
МБТ(+)	16	38,1	15	46,9
Помер	4	9,5	1	3,1
Побічні ефекти загалом	12	28,5	6	18,5
<i>Результат на момент завершення ОКХТ</i>				
Вилікування	8	19,0	5	15,6
Лікування завершене	6	14,3	4	12,5
Ефективне лікування загалом	14	33,3	9	28,1
Невдача лікування	16	38,1	16	50,0
Перерване лікування	7	16,7	5	15,6
Помер	5	11,9	2	6,3
Строк МБТ(-), діб	145,6 ± 34,0		99,5 ± 22,4	

Ефективність застосування клофазиміну у режимах ХТ для хворих на РРТБ, котрі підчас попередніх курсів не застосовували клофазимін

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше 5-и ПТП (без лінезоліду), та додатково до них клофазимін (n=18)		Застосування не менше 5-и ПТП (без лінезоліду), без клофазиміну (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	4	22,2	16	20,8
МБТ(-) Кав(+)	3	16,7	17	22,1
Перерва МБТ(-)	1	5,6	4	5,2
МБТ(-) загалом	8	44,4	37	48,1
Перерва МБТ(+)	1	5,6	4	5,2
Невдача МБТ (+)	6	33,3	26	33,8
МБТ(+)	8	44,4	30	39,0
Помер	3	16,7	10	13,0
Побічні ефекти загалом	5	27,8	23	29,9
<i>Результат на момент завершення ОКХТ</i>				
Вилікування	5	27,8	14	18,2
Лікування завершено	2	11,1	10	13,0
Ефективне лікування загалом	7	38,9	24	31,2
Невдача лікування	7	38,9	31	40,3
Перерване лікування	1	5,6	14	18,2
Помер	3	16,7	8	10,4
Строк МБТ(-), діб	87,3 ± 53,7		132,6 ± 18,5	

**Висновки.** Призначення кларитроміцину хворим на РРТБ додатково до 5-ти ПТП (без лінезоліду) не призводить до підвищення ефективності лікування: на момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припиняється у 52,3 % хворих, порівняно з 50,0 % хворими, котрим застосовують лише 5 ПТП (без лінезоліду та кларитроміцину), побічні реакції зареєстровані у 28,6 та у 18,8 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ); на момент завершення ОКХТ «ефективне лікування» встановлено у 33,3 % та у 28,1 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ).

Призначення клофазиміну у хворих на РР ТБ не підвищує ефективність лікування, але дозволяє зберегти отриманий результат щодо припинення бактеріовиділення до кінця ОКХТ. На момент завершення ІФХТ

бактеріовиділення припиняється у 44,4 % хворих, порівняно з 48,1 % хворими, котрим застосовували лише 5 ПТП (без лінезоліду та клофазиміну), побічні реакції зареєстровані у 27,8 % та у 29,8 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). На момент завершення ОКХТ «ефективне лікування» встановлено також у однакової кількості хворих груп порівняння – у 38,8 % проти 31,2 %, але встановлено меншу втрату ефективності – у 5,5 % проти 16,9 % хворих, відповідно (різниця між частотою припинення бактеріовиділення на момент завершення ІФХТ та показником «ефективного лікування» на момент завершення ОКХТ).

Установлена тенденція до більш швидкого (на 1,5 міс) терміну припинення бактеріовиділення у хворих, котрим застосовували клафазимін, порівняно з тими, кому клофазимін не призначали, але достовірної різниці не отримано ( $p > 0,05$ ).

**Перспектива подальшого розвитку** наукових досліджень. Вивчити ефективність та переносимість інших ПТП 5-ої групи у хворих на РРТБ.

#### **Література**

1. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / J. A. Caminero [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 621–629.
2. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / World Health Organisation. – Geneva: WHO, 2014. – 462 p.
3. Александріна, Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* – 2012. – № 2 (09). – С. 7–12.
4. Global Tuberculosis Report [Text] / World Health Organisation. – Geneva: WHO, 2015. – 204 p.
5. Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing? [Text] / N. Lytvynenko [et al.] // *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2014. – Vol. 4, Suppl 2. – S. 67–72.
6. First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina [Text] / D. Palmero [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2015. – Vol. 51, №10. – P. 49–52.
7. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study [Text] / N. Padayatchi [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69. – P. 3103–3107.
8. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies [Text] / T. J. Hwang [et al.] // *BMJ.* – 2014. – № 4. – 9 p.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» [Текст] / МОЗ України. – Київ: МОЗ України, 2014. – 179 с.



*Н. А. Литвиненко, О. П. Чоботарь, М. В. Погребная,  
Ю. А. Сенько, В. В. Давыденко, Л. М. Процик*

**Эффективность применения противотуберкулезных  
препаратов 5-й группы (кларитромицина, клофазимина)  
у больных туберкулезом с широкой лекарственной  
устойчивостью МБТ**

**ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф. Г. Яновского НАМНУ», г. Киев,**

**Цель.** Установление эффективности режимов химиотерапии с применением противотуберкулезных препаратов 5-й группы (кларитромицина, клофазимина) у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (ШЛУ ТБ) на конец интенсивной фазы (ИФ) и основного курса химиотерапии (ОКХТ).

**Материалы и методы.** Контролируемое рандомизированное проспективное исследование включало 169 больных ШЛУ ТБ, у которых получен результат лечения на момент завершения ОКХТ. Рандомизированы методом случайных чисел больные с ШЛУ ТБ, были распределены на группы сравнения в зависимости от режимов химиотерапии, которые складывались не менее с 4-х эффективных препаратов (без линезолида): с кларитромицином – 42 пациента, без кларитромицина – 32 пациента, из клофазимином – 18 пациентов, без клофазимина – 77 пациентов).

**Результаты.** Назначение больным ШЛУ ТБ кларитромицина дополнительно к 5-ти препаратам (без линезолида) не привели к повышению эффективности лечения: на момент завершения ОКХТ, «эффективное лечение» установлено у 33,3 % и в 28,1 % больных, соответственно ( $p > 0,05$ ). Назначение клофазимина у больных ШЛУ ТБ не повышает эффективность лечения, но позволяет сохранить полученный результат прекращения бактериовыделение до конца ОКХТ. На момент завершения ИФ бактериовыделение прекращается в 44,4% больных, по сравнению с 48,1% больных, которым применяли только 5 препаратов (без линезолида и клофазимина); побочные реакции зарегистрированы у 27,8 % и у 29,8 % больных, соответственно ( $p > 0,05$ ). На момент завершения ОКХТ «эффективное лечение» установлены также у одинакового количества больных в группах сравнения – у 38,8 % против 31,2%.

**Выводы.** Применение больным ШЛУ ТБ кларитромицина дополнительно к 5-ти препаратам (без линезолида) не приводит к повышению эффективности лечения на момент завершения ОКХТ. Применение клофазимина позволяет сохранить «эффективное лечение» на момент завершения ОКХТ: потеря эффективности лечения составляла всего 5,0 %, против 16,9 % среди больных, у которых не применяли клофазимин.

**Ключевые слова:** туберкулез с расширенной резистентностью, эффективность лечения, кларитромицин, клофазимин.

*N. A. Lytvynenko, O. P. Chobotar, M. V. Pogrebna, S. O. Senko,  
V. V. Davydenko, L. M. Protsyk*

## **Efficacy of the use of 5th group of anti-tuberculosis drugs (clarithromycin, clofazimine) in patients with extensively drug-resistant tuberculosis**

**State Organization “National Institute of Phthsiology and Pulmonology  
named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine”**

**Aim.** To determine the efficacy of chemotherapy regimens using the 5th group of anti-TB drugs (ATD) (clarithromycin, clofazimine) in patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) at the end of intensive treatment phase (IP) and entire course of treatment.

**Materials and methods.** A controlled randomized prospective study included 169 XDR – TB patients with treatment outcomes at the end of treatment. Randomized patients with XDR -TB by the random numbers method were divided into comparison groups depending on the chemotherapy regimens including at least 4 effective drugs (without linezolid): with clarithromycin - 42 patients, without clarithromycin - 32 patients, with clofazimine - 18 patients, without clofazimine - 77 patients.

**Results.** The addition of clarithromycin into the regimen with the 5th group of ATD (without linezolid) did not increase the efficacy of treatment in patients with XDR - TB at the end of treatment; the “effective treatment” was determined in 33.3% and 28.1% patients, respectively ( $p > 0.05$ ). The addition of clofazimine did not increase the efficacy of treatment, but allowed us to keep the sputum conversion results till the end of treatment. At the end of intensive phase sputum conversion was in 44.4% of patients versus 48.1% of patients treated by the 5th group of ATD (without linezolid and clofazimine); adverse reactions were reported in 27.8% and 29.8% of patients, respectively ( $p > 0.05$ ). The “effective treatment” was determined in the same number of patients of the comparison groups - 38.8% against 31.2% at the end of treatment.

**Conclusions.** The use of clarithromycin in addition to the 5th group of ATD (without linezolid) does not increase the treatment efficacy among XDR - TB patients at the end of treatment. The use of clofazimine allows us to keep the treatment efficacy till the end of treatment: the loss of treatment efficacy was only 5.0% against 16.9% among patients treated without clofazimine.

**Key words:** extensively drug-resistant tuberculosis, treatment efficacy, clarithromycin, clofazimine.

### ***Відомості про авторів:***

***Литвиненко Наталія Анатоліївна*** – к. мед. н., завідувачка відділенням хіміорезистентного туберкульозу ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275 -41-33.

***Чоботар Оксана Петрівна*** – заочний аспірант, лікар фтизіатр відділення мультирезистентний форм туберкульозу ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275 -41-33.

***Погребна Марина Віталіївна*** – к. мед. н., старший науковий співробітник відділення хіміорезистентного туберкульозу ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275 -41-33.

***Сенько Юлія Олександрівна*** – к. мед. н., старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології 3б. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика 26/2016

ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України". Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275 -41-33.

**Давиденко Валентина Василівна** – завідувача відділенням мультирезистентних форм туберкульозу ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України". Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275 -41-33.

**Процик Любомир Миронович** – к. мед. н., старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України". Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275 -42-00.

УДК 616-002.5:616-084

© О.П. ЛИТВИНЮК, 2016

*О.П. Литвинюк*

## РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова,  
м. Вінниця

**Вступ.** На тлі важкої епідемічної ситуації з туберкульозу (ТБ) в Україні медичні працівники (МП) є першим класом ризику щодо виникнення цього захворювання. Проблема ефективності їх лікування потребує детального вивчення.

**Мета.** Аналіз результатів лікування МП ТБ у Вінницькій області в 2007-2015 роках.

**Матеріали і методи.** Нами проаналізовано результати лікування 131 МП, які захворіли на ТБ. У дослідження були включені тільки МП лікувально-профілактичних закладів Вінницької області, які мали медичну освіту і захворіли ТБ протягом зазначеного 9-річного періоду.

**Результати і висновки.** Захворюваність ТБ МП Вінницької області у 2007-2015 роках становила у середньому 48,7 на 100 тисяч МП. Серед МП спостерігається значна кількість (18,3% випадків) рецидивів ТБ. ТБ у МП області часто діагностується несвоєчасно, оскільки у 37,4% з них спостерігаються деструктивні форми захворювання, а у 42,7% осіб захворювання супроводжується бактеріовиділенням. Результати лікування ТБ у МП були кращими, ніж серед населення, адже більша кількість пацієнтів завершили лікування (97,6% проти 91,4%), клінічне одужання наступало в більшій кількості випадків (96,9% проти 84,0%), рубцювання деструкції легеневої тканини спостерігалось в більш короткі терміни (231 день проти 280 днів), а припинення бактеріовиділення у хворих МП всіх категорій наступало в середньому швидше (3,3+0,4 місяця проти 3,7+0,7 місяців). Ефективність лікування після завершення інтенсивної фази терапії не відрізнялася від ефективності лікування серед населення. Після ТБ у значної частини (39,7%) МП залишилися великі залишкові зміни в легенях.

**Ключові слова:** медичні працівники, туберкульоз, захворюваність.

**Вступ.** Туберкульоз (ТБ) в Україні набув епідемічного поширення з 1995 року. Так, щорічно діагностується біля 50 тисяч випадків активного ТБ, а гине від нього близько 6 тисяч осіб. На цьому фоні спостерігається також високий рівень захворюваності на професійний ТБ у медичних працівників (МП), котрі відносяться до першого класу ризику, адже мають безпосередній контакт із хворими на активні форми цього захворювання, які є найбільш епідеміологічно небезпечними [5]. Так, серед професійної захворюваності