



И.Б. Бялик

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

## Результаты полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза

**Цель работы** — изучение результатов применения изониазида в повышенных дозах при полихимиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

**Материалы и методы.** У 63 больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза в режимы полихимиотерапии из 4–7 противотуберкулезных препаратов, преимущественно II ряда и резервных, включали на период от 6 до 12 мес изониазид в дозах 0,45–0,9 г/сут. Результаты сопоставляли с таковыми в контрольной группе с аналогичным процессом, интенсивностью и сроками химиотерапии, но без изониазида.

**Результаты и обсуждение.** У больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза включение изониазида в повышенных дозах в режимы полихимиотерапии повышало частоту прекращения бактериовыделения на 9,5 % (до 50,8 %) и частоту частичной и полной регрессии каверн – на 15,7 % (до 73,0 %). Средние сроки абациллирования сокращались на 0,95 мес, а заживления каверн – на 1,03 мес. Переносимость изониазида в дозах 0,45–0,9 г/сут была хорошей или удовлетворительной.

**Выводы.** Изониазид в суточных дозах 0,45–0,9 г может быть применен в качестве резервного противотуберкулезного препарата выбора для длительной полихимиотерапии больных мультирезистентным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

### Ключевые слова

Мультирезистентный деструктивный туберкулез легких, расширенная устойчивость микобактерий туберкулеза, полихимиотерапия, изониазид в дозах 0,45–0,9 г/сут, прекращение бактериовыделения, регрессия каверн.

Наиболее неблагоприятны для химиотерапии формы мультирезистентного туберкулеза легких — процессы с устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) не только к изониазиду и рифампицину (а также, как правило, и к другим препаратам I ряда), но и одновременно к каким-

либо фторхинолонам (чаще к офлоксацину), и как минимум к одному из трех инъекционных противотуберкулезных препаратов (канамицину, амикацину, капреомицину). Такая резистентность получила название расширенной или обширной [2, 5, 6, 8, 10, 11] и включает от 5 до 9–10 и более противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ приобрели устойчивость.

В индустриально развитых странах и в Восточной Европе за последние 5–10 лет уровень расширенной резистентности увеличился с 3–5 до 6–11 % [6,12].

Режимы химиотерапии больных с расширенной устойчивостью МБТ включают в интенсивной фазе сроком минимум 8 мес от 5 до 7 противотуберкулезных препаратов, как правило II ряда и резервных, к которым сохранилась чувствительность МБТ, иногда пиразинамид; после чего при благоприятных результатах переходят на поддерживающую фазу из 4 препаратов сроком минимум 12 мес.

Результаты оптимального лечения больных с расширенной устойчивостью МБТ уступают эффективности химиотерапии мультирезистентного, т. е. с меньшей устойчивостью туберкулеза [1, 9] и колеблются в весьма широких пределах — от 23 до 63 % случаев абациллирования и значительно реже — заживления каверн [2, 5, 6, 8].

**Цель работы** — изучение возможностей повышения результатов лечения данного контингента больных путем включения в режимы полихимиотерапии изониазида в повышенных дозах, что почти не освещено в литературе.

### Материалы и методы

Под наблюдением в отделении фтизиатрии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» находились 63 больные деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам. Возраст больных — от 19 до 64 лет. Мужчин было 36, женщин — 27. Все больные уже ранее длительно и (или) многократно, часто не систематически, а в конечном итоге неэффективно лечились всеми препаратами I ряда и многими препаратами II и резервными, к которым постепенно развивалась и нарастала устойчивость МБТ.

Бактериовыделение определяли у всех больных методом как бактериоскопии (часто массивное), так и посева. Все больные выделяли мультирезистентные МБТ с расширенной устойчивостью: резистентность к изониазиду и рифампицину наблюдалась у 100 % больных, к стрептомицину — у 95,2 %, к этамбутолу — у 84,1 %, к офлоксацину — у 100 %, к канамицину (амикацину), этионамиду (протионамиду) — у 76–65 %, реже — к пиразинамиду (к нему не всегда в связи с особенностями его действия ставили тест чувствительности), к капреомицину — у 36 %, к левофлоксацину — у 31 %, весьма редко — к ПАСК и другим препаратам. Количество пре-

паратов, к которым МБТ были устойчивы, колебалось от 5 до 11.

Все больные относились к 4-й диспансерной категории. Давность туберкулезного процесса колебалась от 1 до 17 лет. Инфильтративный туберкулез легких определялся у 22 (34,9 %) больных, диссеминированный — у 18 (28,6 %) и фиброзно-кавернозный — у 23 (36,5 %). У 49 больных (77,8 %) деструктивный процесс был распространенным с наличием 2–5 и более каверн различных размеров, часто крупных и деформированных и лишь у 14 (22,2 %) — ограниченным. Определялись в легких и инфильтративно-очаговые изменения различной давности и выраженности, часто — свежие очаги бронхогенного обсеменения и участки казеоза, а нередко — и туберкулезные изменения в бронхах.

При лечении больных туберкулезом легких с расширенной устойчивостью МБТ мы применяли общепринятые режимы химиотерапии из препаратов, к которым, как правило, сохранялась чувствительность МБТ, и присоединяли к этим режимам изониазид, к которому выявляли устойчивость МБТ. При этом изониазид применяли в повышенных суточных дозах — 0,45 г (у 11 больных), 0,6 г (у 28), 0,75 г (у 9) и 0,9 г (у 15), что составляло 7,5–15 мг/кг.

При назначении изониазида у данного контингента мы исходили из того, что развитие устойчивости МБТ к изониазиду сопровождается снижением вирулентности изониазидоустойчивых микобактерий [3, 4], что способствует более торпидному течению процесса. Кроме того, микобактериальная популяция весьма неоднородна, и наряду с устойчивостью МБТ к тому или иному препарату, особенно изониазиду, встречаются многочисленные особи, сохранившие чувствительность к нему или обладающие низкой устойчивостью к препарату [4, 7]. Именно поэтому мы применяли повышенные дозы изониазида, которые могут воздействовать на слабочувствительные к нему особи и способствовать дальнейшему снижению вирулентности микобактерий.

В целом режимы химиотерапии включали от 5 до 8 противотуберкулезных препаратов (чаще всего 6–7), одним из которых был изониазид. При этом за сутки больные получали не более 7 препаратов. Наиболее часто применяли моксифлоксацин, или гатифлоксацин, либо левофлоксацин, затем протионамид, теризидон, или циклосерин, капреомицин, или (реже) канамицин, иногда пиразинамид, кларитромицин, доксициклин, линезолид или ПАСК, изредка — этамбутол (при сохранении к нему чувствительности МБТ). Преобладало ежедневное применение

ние препаратов, но в отдельных случаях препараты, в том числе изониазид, применяли через день. Общая длительность интенсивной химиотерапии в отделении составляла от 6 до 12 мес.

Работа выполнена на средства госбюджета.

### Результаты и обсуждение

Полихимиотерапия с включением изониазида в повышенных дозах приводила уже на первом этапе лечения у большинства больных к положительным результатам. За 2–4 нед снижалась или нормализовывалась температура, исчезала ночная потливость, уменьшались симптомы интоксикации, количество мокроты (она теряла гнойный характер), уменьшался кашель, улучшались аппетит и самочувствие больных. В дальнейшем эти симптомы продолжали уменьшаться или исчезали. Полностью они исчезли за 2–8 мес у 31 (49,2 %) больного и заметно уменьшились у 18 (28,6 %). СОЭ нормализовалась за 2–8 мес у 29 (46,0 %) и снизилась у 21 (33,3 %). Лейкоцитоз и лимфопения исчезли в 83,5 и 72 % случаев.

Уже через 1–2 мес от начала интенсивной химиотерапии у большинства больных уменьшилась массивность бактериовыделения: количество микобактерий, которые выявляли при бактериоскопии мокроты, уменьшалось с 10–50 в каждом поле зрения до 1–5, а затем и до единичных особей в препарате. В последующие месяцы лечения МБТ все реже выявляли или совсем не обнаруживали. Через 1 мес интенсивной химиотерапии с использованием изониазида МБТ исчезли у 4 больных (6,3 %), через 2 мес — у 6 (9,5 %), через 3 мес — у 6 (9,5 %), через 4 мес — у 8 (12,7 %), через 5 мес — у 5 (7,9 %) и через 6–8 мес — у 3 (4,8 %). Итак, прекращение бактериовыделения, многократно подтвержденное бактериоскопическими и бактериологическими методами исследования, было достигнуто у 32 (50,8 %) больных в среднем за  $(3,50 \pm 0,29)$  мес. Еще у 12 (19,0 %) пациентов заметно уменьшилась массивность бактериовыделения. Достигнутые бактериологические результаты у тяжелейшего контингента больных следует оценить как вполне удовлетворительные.

Регрессия инфильтративных, свежих очаговых образований и участков казеоза в легких начиналась на 1–2-м месяцах лечения и достигала максимума через 4–7 мес. Полное или значительное их рассасывание (иногда в сочетании и с уплотнением) было достигнуто у 32 (50,8 %) больных и частичное или умеренное — у 17 (27,0 %).

Уменьшение размеров каверн, очищение и истончение их стенок происходило на 2–6-м месяцах полихимиотерапии с включением изо-

ниазида. Одновременно рассасывались или отторгались размещенные в кавернах казеозные массы. С 3–8-го месяцев у некоторых больных полностью заживали каверны, но чаще их дальнейшая регрессия происходила в постепенно замедляющемся темпе. Через 3 мес от начала лечения каверны зажили у 1 (1,6 %) больного, через 4 мес — у 4 (6,3 %), через 5 мес — у 1 (1,6 %), через 6 мес — у 6 (9,5 %), через 8 мес — у 2 (3,2 %) и через 9 мес — у 1 (1,6 %), а в целом у 15 больных (23,8 %) в среднем за  $(5,67 \pm 0,50)$  мес. Заживление каверн у всех больных было подтверждено компьютерной томографией легких.

У 31 (49,2 %) больного произошла частичная регрессия полостей распада — уменьшение размеров, отторжение казеозного содержимого, истончение стенок, нередко заживление части каверн (чаще меньших размеров), что сопровождалось выраженным рассасыванием инфильтративных и свежих очаговых образований. Кроме того, у 17 таких больных прекратилось бактериовыделение.

Следовательно, полная или частичная регрессия каверн была достигнута у 46 (73,0 %) больных. Лишь у 17 (27,0 %) пациентов с наиболее тяжелым и запущенным процессом существенной динамики каверн не отмечено.

В итоге излечение (заживление каверн, прекращение бактериовыделения и исчезновение других признаков туберкулеза) было достигнуто у 15 больных (23,8 %), абациллирование, частичная рентгенологическая и выраженная клиническая динамика — у 17 (27,0 %), небольшая рентгенологическая динамика, симптоматическое улучшение, а иногда и уменьшение массивности бактериовыделения — у 18 (28,6 %) больных. Лишь у 13 (20,6 %) наиболее тяжелых больных со множественными крупными кавернами, обширным казеозным процессом и множественной лекарственной устойчивостью МБТ (к 8–10 и более препаратам) улучшения не было достигнуто, в том числе у 2 (3,2 %) туберкулезный процесс прогрессировал.

Мы сравнивали эффективность полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах и без него у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью МБТ (таблица). В контрольной группе из 75 больных, идентичной основной группе по характеру и тяжести процесса, предыдущему лечению, лекарственной устойчивости МБТ и другим параметрам, применяли такие же по интенсивности и близкие по составу режимы химиотерапии из 5–8 противотуберкулезных препаратов, как и в основной группе, но без изониазида.

Таблица. Результаты полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах и без него для лечения больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью МБТ

Режимы полихимиотерапии	Количество больных	Прекращение бактериовыделения		Регрессия каверн			Всего				
		Частота	Средние сроки, мес	Заживление		Частичная регрессия					
				абс.	%	абс.	%				
								частота	Средние сроки (в мес)		
абс.	абс.	абс.	абс.								
С изониазидом в дозах 0,45–0,9 г/сут	63	32	50,8	3,50 ± 0,29*	15	23,8	5,67 ± 0,50	31	49,2	46	73,0*
Без изониазида	75	31	41,3	4,45 ± 0,36*	13	17,3	6,70 ± 0,61	30	40,0	43	57,3*

Примечание. \*Достоверная разница между показателями основной и контрольной групп ( $p < 0,05$ ).

Итак, включение в режимы полихимиотерапии изониазида в дозах 0,45–0,9 г/сут повышало результаты лечения: бактериовыделение прекратилось у 50,8 % больных, а без изониазида — только у 41,3 %, т. е. разница составила 9,5 %, хотя и не достигла достоверного уровня ( $p > 0,2$ ). Но средние сроки абациллирования при приеме изониазида были достоверно (на 0,95 мес) меньше: (3,50 ± 0,29) мес против (4,45 ± 0,36) мес в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В основной группе частота заживления каверн достигла 23,8 %, а в контрольной — 17,3 %, т. е. разница составила 6,5 % ( $p > 0,2$ ), но сроки заживления каверн при включении изониазида в повышенных дозах (5,67 мес ± 0,50 мес) оказались уже на 1,03 мес меньшими, чем без изониазида, хотя и не достигли достоверного уровня ( $p > 0,1$ ).

По частоте же суммарной регрессии каверн (заживление + частичная регрессия) группа с изониазидом (73,0 %) существенно и достоверно превосходила группу без изониазида (57,3 %), т. е. на 15,7 % ( $p < 0,05$ ). Повышалась и частота полного или частичного рассасывания инфильтративных и свежих очаговых образований в легких — на 15,0 % ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, добавление изониазида в повышенных дозах к интенсивной химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом с расширенной устойчивостью МБТ несколько повышало бактериологические и рентгенологические результаты и заметно ускоряло их достижение. Такой дополнительный эффект мы объясняем рядом факторов: воздействием изониазида в повышенных дозах на ту часть особей микобактериальной популяции, которая сохранила чувствительность к препарату, а также те микобактерии, которые обладали низкой степенью устойчивости к изониазиду. Именно использование повышенных доз изониазида (0,45–0,9 г) повышало его концентрацию в очагах поражений, что усиливало антимикроб-

ное действие препарата. Кроме того, по нашему мнению, определенное положительное значение имело (благодаря примененной химиотерапии) и дальнейшее снижение вирулентности изониазидоустойчивых микобактерий. Данные литературы подтверждают вышеуказанные соображения [3, 4, 7].

Переносимость изониазида в дозах 0,45–0,9 г в сутки или реже (через день) была хорошей либо удовлетворительной, несмотря на длительное применение препарата — от 5–6 до 12 мес. Лишь у 8 (12,7 %) больных изониазид вызывал неврологические нарушения или способствовал (наряду с другими препаратами) их возникновению. Чаще всего возникали головная боль, реже — нарушения сна и парестезии. Назначение витамина В<sub>6</sub> или увеличение его доз уменьшало либо ликвидировало эти нарушения. Повышение активности сывороточных трансаминаз (прежде всего глютамино-аланиновой), вызванное не только изониазидом, а и сочетавшимися с ним препаратами (фторхинолонами, пиразинамидом и протионамидом), отмечалось у 5 (7,9 %) больных и, как правило, не сопровождалось клиническими проявлениями нарушения функции печени и после соответствующих корректирующих мероприятий исчезало. В целом побочные реакции от всех применявшихся противотуберкулезных препаратов в основной и контрольной группах наблюдались с одинаковой частотой (42–43 % случаев).

## Выводы

1. У больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза 6–12-месячная полихимиотерапия из 5–8 противотуберкулезных препаратов, преимущественно II ряда и резервных, а также изониазида в дозах 0,45–0,9 г/сут привела к прекращению бактериовыделения у 50,8 % лиц в среднем за (3,50 ±

$\pm 0,29$ ) мес, к заживленню каверн — у 23,8 % за  $(5,67 \pm 0,50)$  мес и к суммарной регрессии каверн (полной или частичной) — у 73,0 %. Кроме того, заметное рассасывание инфильтративных и свежих очаговых образований в легких было достигнуто у 77,8 % больных.

2. Включение изониазида в повышенных дозах в режимы полихимиотерапии у данного контингента больных при сопоставлении с контрольной группой, пользовавшейся такими же по интенсивности режимами и сроками лечения, но без изониазида, повышало частоту абациллирования на 9,5 %, заживления каверн — на 6,5 % и частоту суммарной регрессии каверн — на 15,7 %. Средние сроки прекращения бактериовыделения сокращались на 0,95 мес, а заживления каверн — на 1,03 мес.

3. Такой дополнительный эффект следует объяснить воздействием изониазида в повышен-

ных дозах на часть особей микобактериальной популяции, сохранившей чувствительность к данному препарату, а также с низкой устойчивостью к изониазиду. Определенное значение имело и дальнейшее снижение вирулентности изониазидоустойчивых микобактерий.

4. Переносимость изониазида в дозах 0,45–0,9 г/сут была, как правило, хорошей или удовлетворительной. Лишь в редких случаях возникали преходящие неврологические нарушения и повышение активности сывороточных трансаминаз.

5. Изониазид в суточных дозах 0,45–0,9 г может быть использован в качестве резервного противотуберкулезного препарата выбора во многокомпонентной длительной химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

### Список литературы

1. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 1.— С. 13–19.
2. Бялик И.Б., Давиденко В.В. Материалы по изучению противотуберкулезного действия доксициклина у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной или множественной устойчивостью микобактерий // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 2.— С. 14–20.
3. Гинзбург Т.С. Фтивазидоустойчивые штаммы туберкулезных микобактерий и их биологические особенности // Пробл. туберкулеза.— 1957.— № 1.— С. 81–86.
4. Драбкина Р. Микробиология туберкулеза.— М.: Медгиз, 1963.— 255 с.
5. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Суканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Пробл. туберкулеза.— 2009.— № 2.— С. 50–52.
6. Петренко В.М., Черенько С.О., Литвиненко Н.А. та ін. Туберкулез із розширеною резистентністю до протитуберкулезних препаратів: ситуація в Україні // Укр. пульмонол. журн.— 2007.— № 3.— С. 35–39.
7. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом.— М.: Медицина, 1970.— 400 с.
8. Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Ефективність левофлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкулез легень та туберкулез із розширеною резистентністю микобактерій туберкулезу // Укр. пульмонол. журн.— 2010.— № 3.— С. 22–26.
9. Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Порівняльна оцінка клінічної ефективності та вартості ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкулез легень // Укр. пульмонол. журн.— 2012.— № 4.— С. 18–24.
10. Shah N.S., Wright A., Bai G.H. et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis // Emerg. Infect. Dis.— 2007.— Vol. 13.— P. 380–387.
11. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control // Weekly Epidemiol. Rec.— 2006.— Vol. 81.— P. 430–432.
12. Wright A., Bai G., Barrera L. et al. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to second-line drugs. Worldwide, 2000–2004 // Weekly.— 2006.— Vol. 55, N 11.— P. 301–305.

Й.Б. Бялик

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Результати поліхіміотерапії з використанням ізоніазиду в підвищених дозах у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкулез легень із розширеною стійкістю микобактерій туберкулезу

**Мета роботи** — вивчення результатів застосування ізоніазиду в підвищених дозах при поліхіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкулез легень із розширеною стійкістю микобактерій.

**Матеріали та методи.** У 63 хворих на мультирезистентний деструктивний туберкулез легень із розширеною стійкістю микобактерій у режимі поліхіміотерапії із 4–7 протитуберкулезних препаратів, переважно II ряду і резервних, вводили від 6 до 12 міс ізоніазид у дозах 0,45–0,9 г/добу. Досягнуті результати порівнювали з такими в контрольній групі з аналогічним процесом, інтенсивністю і строками хіміотерапії, але без ізоніазиду.

**Результати та обговорення.** У хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз із розширеною стійкістю мікобактерій уведення ізоніазиду в підвищених дозах у режими поліхіміотерапії підвищувало частоту припинення бактеріовиділення на 9,5 % (до 50,8 %) і часткової і повної регресії каверн – на 15,7 % (до 73,0 %). Середні строки абацілювання скорочувалися на 0,95 міс, а загоєння каверн – на 1,03 міс. Переносність ізоніазиду в дозах 0,45–0,9 г/добу була хорошою або задовільною.

**Висновки.** Ізоніазид у добових дозах 0,45–0,9 г може бути застосований як резервний протитуберкульозний препарат вибору для тривалої поліхіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із розширеною стійкістю мікобактерій.

**Ключові слова:** мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень, розширена стійкість мікобактерій туберкульозу, ізоніазид в дозах 0,45–0,9 г, припинення бактеріовиділення, регресія каверн.

I.V. Bialyk

SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Results of high-dose isoniazid therapy in multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

**Objective** – to study the results of high-dose isoniazid therapy in patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Materials and methods.** Isoniazid (0.45–0.9 g/day during 6–12 months) was included into drug regimens (containing 4–7 mainly the 2-nd line and reserve drugs) of 63 patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. The studied group was compared with the control group with the same kind of process, intensity and terms of therapy, without isoniazide.

**Results and discussion.** Inclusion of high-dose isoniazid in the regimens of therapy in patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* increased sputum conversion by 9.5 % (to 50.8 %) and partial and full cavern regression – by 15.7 % (to 73.0 %). Average terms of smear conversion were reduced by 0.95 month and terms of cavern healing – by 1.03 month. Tolerance of isoniazide in daily dose 0.45–0.9 g was good or sufficient.

**Conclusions.** Isoniazide in daily dose 0.45–0.9 g can be applied as a reserve antituberculosis drug of choice in long term treatment in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Key words:** multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis, extensive drug resistance, isoniazid in doses 0,45–0,9 g, sputum conversion, cavern healing.

---

### Контактна інформація:

Бялик Йосип Борисович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділення фтизіатрії  
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-41-33  
E-mail: elen710@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 6 травня 2013 р.