

для больных с МЛУ, только по определению устойчивости к изониазиду и рифампицину, без разделения на данные 2 группы, не будут выполнять необходимых противоэпидемических мероприятий и создадут условия для перекрестной инфекции и накопления большого контингента, больных с тотальной лекарственной устойчивостью ко всем известным ПТП.

**А.В. Мишина, Н.Д. Ющук, В.Ю. Мишин**

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДЕРНИЗИРОВАННОГО ПБ И СТАНДАРТНОГО I РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ПОЗИЦИЙ МЕДИЦИНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

*Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)*

**Цель исследования** заключалась в изучении сравнительной эффективности модернизированного ПБ и стандартного I режима химиотерапии, при лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по единому протоколу 80 больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 20 до 60 лет. У всех пациентов методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды обнаружены микобактерии туберкулеза (МБТ). При этом в исследование были включены пациенты с II и III стадией ВИЧ-инфекции, у которых количество CD4+ лимфоцитов в периферической крови составляло от 500 до  $200 \times 10^6/\text{мл}$  и в интенсивную фазу химиотерапии в течении 3 месяцев, по рекомендациям ВОЗ, не назначалась антиретровирусная терапия.

Больные рандомизированы на две группы пациентов. 40 больных 1-й группы в интенсивную фазу лечилась по ПБ режиму химиотерапии, из них 20 пациентов лечились с помощью комбинации из изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина и фторхинолона (офлоксацин или левофлоксацин) и 20 — феназида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, амикацина и офлоксацина или левофлоксацина. 40 пациентов 2-й группы получали I режим химиотерапии изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. ПБ и I режим химиотерапии определены приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. и Национальным Руководством по фтизиатрии от 2007 г.

Больные в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность ПБ и I режима химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией.

В 1-й группе поражение 1–2 сегментов легких установлено у 17,7 % больных, 1 доли — у 62,5 % и более 2 долей — у 20 %. Размеры каверн 1–2 см в диаметре выявлены в 67,5 % случаев и более 2 см — в 32,5 %. Во 2-й группе эти показатели составляли по поражению в легких, соответственно: у 20 %, 60 % и 20 % больных ( $p > 0,05$ ) и по размерах каверн, соответственно: в 70 и в 30 % случаев ( $p > 0,05$ ). У больных 1-й группы лекарственная устойчивость МБТ была установлена в 47,5 % случаев и у больных 2-й — в 45 % ( $p > 0,05$ ). При этом в 1-й группе монорезистентность выявлялась у 7,5 % пациентов, полирезистентность — у 17,5 % и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — у 22,5 % больных. Во 2-й группе эти показатели составляли, соответственно: 10 %, 15 % и 20 % ( $p > 0,05$ ). Результаты лечения оценивались по клиническим, микробиологическим и рентгено-томографическим показателям через 3 месяца интенсивной фазы химиотерапии.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Сравнительный анализ динамики синдрома интоксикации, бронхолегочных проявлений болезни, клинического анализа крови и количества CD4+ лимфоцитов у больных 1-й и 2-й группы показал более высокую эффективность ПБ режима химиотерапии в сравнении с I режимом у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией. Через 3 месяца лечения интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления болезни исчезли у всех (100 %) больных 1-й группы, а у 61,7 % — 2-й у 70 % ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция выявлена и при изучении динамики показателей клинического анализа крови. Через 3 месяца лечения клинический анализ крови у всех (100 %) больных 1-й группы полностью нормализовался, в то время как у больных 2-й группы у 62,5 % пациентов сохранялась увеличенная СОЭ ( $p < 0,05$ ). При этом количество CD4+ лимфоцитов у больных 1-й группы было в пределах нормы и ни в одном случае не снижалось менее  $500 \times 10^6$  клеток/мл периферической крови. В то время как у больных 2-й группы в 35 % случаев количество CD4+ лимфоцитов оставалось на уровне

300 – 200 × 10<sup>6</sup> клеток/мл периферической крови ( $p < 0,05$ ). Прекращение бактериовыделения через 3 месяца лечения в 1-й группе, где применялся ПБ режим химиотерапии, было установлено у 82,5 % больных. В то время как этот показатель у больных 2-й группы, где использовался I режим, составлял – 42,5 %, что было в 2 раза меньше, чем у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ). При этом в 1-й группе удалось добиться прекращения бактериовыделения в 100 % случаев у больных с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, с монорезистентностью и полирезистентностью и у 44,4 % пациентов с МЛУ. В то же время во 2-й группе удалось добиться прекращения бактериовыделения у 100 % больных с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, у 75 % – с монорезистентностью и 60 % – с полирезистентностью и ни у одного пациента – с МЛУ ( $p < 0,05$ ).

При этом лечение больных 2-й группы, лечившихся по I режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин), существенно осложнялось феноменом индукции (усиления) лекарственной устойчивости МБТ, впервые описанным В.Ю. Мишиным в 1999 г. Так, у всех 23 больных (57,5 %) больных 2-й группы, с продолжающимся бактериовыделением через 3 месяца лечения I режимом химиотерапии, установлена индукция (усиление) устойчивости МБТ к большему числу противотуберкулезных препаратов. При этом у 4 пациентов начальная монорезистентность трансформировалась в полирезистентность и МЛУ, у 6 – начальная полирезистентность трансформировалась в МЛУ и у 8 – начальная МЛУ к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов, в том числе к аминогликозидам, фторхинолонам, циклосерину и ПАСК. У больных 1-й группы подобный феномен установлен не был. Закрытие каверн в легких через 3 месяца химиотерапии у больных 1-й группы было установлено в 70 % случаев, а у пациентов 2-й – 35 %, что было в 1,8 и 1,6 раза ниже, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Медикаментозные осложнения на противотуберкулезные препараты у больных 1-й группы, лечившихся по ПБ режиму химиотерапии, установлены в 22,5 % случаев и у пациентов 2-й – в 20 % ( $p > 0,05$ ). При этом неустраняемые медикаментозные осложнения были у 7,5 % больных 1-й группы и у 5 % – 2-й группы ( $p > 0,05$ ).

Необходимо отметить, что использование у 20 ПБ режима химиотерапии у больных 1-й группы с включением в комбинацию противотуберкулезных препаратов феназида практически не наблюдалось неустраняемых медикаментозных осложнений, а в то время как использование у 20 пациентов с включением изониазида у 3 из них были неустраняемые реакции, что требовало отмены изониазида и замены его на феназид. В то же время из аминогликозидов более оптимальным и лучше переносимым являлся амикацин, а из фторхинолонов – левофлоксацин. При этом использование феназида, амикацина и левофлоксацина позволяло продолжить химиотерапию соответствующим ПБ режимом без его изменения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования доказали, что ПБ режим химиотерапии является инновационной технологией лечения впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных. Это позволяет через 3 месяца добиться прекращения бактериовыделения в 82,5 % случаев и закрытие каверн в легких в 70 %. При использовании I режима эти показатели существенно ниже и составляют, соответственно: 42,5 и 35 %. В то же время ПБ режим химиотерапии в большинстве случаев позволяет добиться лучших клинических результатов и нормализовать иммунный статус, а также преодолеть первичную и предотвратить формирование вторичной МЛУ. Этого не наблюдается при применении I режима, который у данной категории больных является мало эффективным. Это в более ранние сроки удается качественно подготовить больных для проведения в дальнейшем антиретровирусной терапии. При этом более оптимальной комбинацией противотуберкулезных препаратов во ПБ режиме является рифампицин, феназид, пиразинамид, этамбутол, амикацин и левофлоксацин.

А.Д. Молонов, Т.Г. Поломошнова

### НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИДСИТУАЦИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА В КЯХТИНСКОМ РАЙОНЕ

*Кяхтинский противотуберкулезный диспансер (Кяхта)*

Проблема заболеваемости туберкулезом в мире является одной из актуальных. Известно, что в мире заболевает туберкулезом 8 – 10 млн. человек. 3 – 4 млн. человек умирает ежегодно от туберкулеза.

Заболеваемость в России за последние годы колеблется от 84,0 в 2005 г. до 82,6 на 100 тыс. населения в 2009 г., по Сибирскому Федеральному округу (СФО) – от 133,6 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 129,2 в 2009 г., а по Республике Бурятия от 158,5 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 168,3 в 2009 г. Заболеваемость детей до 14 лет в Бурятии составила от 41,8 в 2005 г. и 43,8 в 2009 г. на 100 тысяч населения, что заметно