

А.В. МИШИНА, И.П. ЧЕРНОВА, В.И. МИТРУШКИНА, В.Ю. МИШИН

УДК 632.934.3: 616.24-002.5

Московский государственный медико-стоматологический университет

Эффективность различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Мишин Владимир Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, декан факультета пенитенциарной медицины

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 694-05-63, 9-910-436-56-88, e-mail: mishin.vy@mail.ru

В статье приводятся данные сравнительного рандомизированного исследования эффективности трех режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Доказаны высокая эффективность и низкая частота нежелательных побочных эффектов режима химиотерапии, состоящего из комбинации феназида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, амикацина и левофлоксацина, по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких, в том числе у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, химиотерапия.

A.V. MISHINA, I.P. CHERNOVA, V.I. MITRUSHKINA, V.Y. MISHIN

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The effectiveness of different chemotherapy regimens in newly revealed patients with pulmonary tuberculosis combined with HIV infection

The paper presents comparative data of a randomized study effectiveness of three modes of chemotherapy regimens in newly revealed patients with pulmonary tuberculosis, combined with HIV infection. High efficiency and low incidence of adverse side effects of chemotherapy regimen consisting of a combination of fenazida, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, amikacin, and levofloxacin, in terms of cessation of bacterial isolation and closure of cavities in the lungs, including patients with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* were proved.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, chemotherapy.

Эффективность I стандартного режима химиотерапии в соответствии с Инструкцией по химиотерапии туберкулеза Приказа МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года, состоящего из комбинации основных противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, остается на довольно низком уровне. Это связано с распространенными формами заболевания, с выраженным

иммунодефицитом и с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МЛУ МБТ), а также с высокой частотой развития нежелательных побочных эффектов и медикаментозных осложнений [1, 4, 6, 9-11].

В то же время в рандомизированных клинических исследованиях обоснована и доказана высокая эффективность IIБ стандартного режима химиотерапии, определенного тем же Приказом МЗ РФ № 109 от 23 марта 2003 года, состоящего из



Таблица 1.

Распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	Клиническая форма:			
		диссеминированная туберкулез	инфильтративный туберкулез	казеозная пневмония	туберкулема
1-я	Абс. 40 % 100	14 35,0 $\pm$ 7,5	15 37,5 $\pm$ 7,6	6 15,0 $\pm$ 5,6	5 12,5 $\pm$ 5,2
2-я	Абс. 40 % 100	17 42,5 $\pm$ 7,8	16 40,0 $\pm$ 7,7	3 7,5 $\pm$ 4,2	4 10,0 $\pm$ 4,7
3-я	Абс. 40 % 100	17 42,5 $\pm$ 7,8	15 37,5 $\pm$ 7,6	4 10,0 $\pm$ 4,7	4 10,0 $\pm$ 4,7

комбинации тех же основных противотуберкулезных препаратов с добавлением двух резервных: канамицина или амикацина и фторхинолона [2-5, 7].

В рандомизированных клинических исследованиях с включением во IIБ стандартный режим химиотерапии противотуберкулезных препаратов, обладающих высоким бактерицидным эффектом и низкой частотой нежелательных побочных эффектов, таких как фторхинолоны и феназид, была доказана высокая эффективность в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, без ВИЧ-инфекции. При этом было установлено, что среди фторхинолонов более эффективным и менее токсичным является левофлоксацин. В то же время замена изониазида на феназид определяла не только высокую эффективность лечения, но и низкую частоту нежелательных эффектов химиотерапии. Феназид — новый препарат, синтезированный в РФ в 1990 году С.П. Гладких [2]. Он представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида, при этом благодаря блокаде хелатного центра молекулой железа феназид окисляется в крови и не метаболизируется в печени, как изониазид. Феназид полностью лишен гепатотоксических побочных эффектов, практически не вызывает ангио- и нейротоксических осложнений и с успехом применяется в РФ у больных туберкулезом с сопутствующей патологией печени, сердечно-сосудистой и нервной системы и с психическими заболеваниями, а также у больных пожилого и старческого возраста [2, 4, 6-8].

Поэтому в современных эпидемиологических условиях совершенствование режимов химиотерапии и подбора оптимальной, наиболее эффективной и менее токсичной комбинации противотуберкулезных препаратов в лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является актуальной проблемой фтизиатрии с учетом сочетания этих заболеваний, особенно при длительном комбинированном лечении.

Цель исследования

Изучение эффективности режима химиотерапии, состоящего из феназида (Fn), рифампицина (R), пиразинамида (Z), этамбутола (E), амикацина (Am) и левофлоксацина (Lfl) в сравнении со стандартным режимом (применяемым в РФ, как IIБ в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 23 марта 2003 года): изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), канамицин (Km) и офлоксацин (Ofi) и со стандартным режимом химиотерапии (рекомендуемым ВОЗ, как I): изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z) и этамбутол (E) у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по единому протоколу 120 впервые вы-

явленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с обнаружением микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте методом микроскопии и посева на питательные среды в возрасте от 17 до 60 лет. Мужчин было 99 (82,5%), женщин — 21 (17,5%).

В исследование были включены пациенты с III и IV стадией ВИЧ-инфекции, у которых количество CD4+ лимфоцитов в периферической крови составляло от 500 до 200 в 1 мм³ и в интенсивную фазу химиотерапии в течение 3 месяцев, при этом, с учетом рекомендаций ВОЗ, антиретровирусная терапия не назначалась [10]. Основными критериями включения больных в исследование являлся впервые выявленный деструктивный туберкулез легких, с распространением специфических поражений в легких не менее 2 сегментов, обнаружением МБТ в мокроте методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды.

Больные рандомизированы на три группы по 40 пациентов, которые в интенсивной фазе лечения до получения микробиологических данных лекарственной чувствительности, получали три разных режима химиотерапии. В 1-ю (основную) группу вошли больные, которые получали режим химиотерапии: FnRZEAmLfl, во 2-ю (группу сравнения) — пациенты, получавшие режим: HRZEKmOfi и в 3-ю (также группу сравнения) больные, получавшие режим: HRZE.

Распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких представлено в табл. 1. Как следует из представленных данных, различные клинические формы встречались практически в одинаковом проценте случаев ($p > 0,05$). При этом преимущественными клиническими формами были диссеминированный туберкулез легких, который одинаково часто диагностировался в 35% случаев 1-й группы и по 42,5% — 2-й и 3-й, и инфильтративный туберкулез легких, соответственно, у 37,5, 40 и 37,5% больных ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности процесса и размерам каверн в легких представлено в табл. 2. Из этих данных видно, что существенной разницы в различной распространенности процесса и размерам каверн в легких установлено не было ($p > 0,05$). Преимущественной была распространенность процесса в пределах 2 долей легкого (соответственно: в 1-й группе в 62,5%, во 2-й — в 60% и 3-й — в 62,5% случаев) с размерами каверн до 2 см в диаметре, носившие, как правило, множественный характер (соответственно: в 1-й группе в 67,5% случаев, во 2-й — 70% и в 3-й — в 72,5%) ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру первичной лекарственной устойчивости МБТ представлено в табл. 3. Как видно из табл. 3, соотношение штаммов МБТ с различной лекарственной чувствительностью было практически одинаковым ($p > 0,05$). При этом МЛУ в 1-й



Таблица 2.

Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности процесса и размерам каверн в легких ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	Распространенность:			Размеры каверн:	
		до 1 доли	2 доли	более 3 долей	до 2 см	более 2 см
1-я	Абс. 40 % 100	7 17,7 $\pm$ 6,0	25 62,5 $\pm$ 7,6	8 20,0 $\pm$ 6,3	27 67,5 $\pm$ 7,4	13 32,5 $\pm$ 7,4
2-я	Абс. 40 % 100	8 20,0 $\pm$ 6,3	24 60,0 $\pm$ 7,7	8 20,0 $\pm$ 6,3	28 70,0 $\pm$ 7,2	12 30,0 $\pm$ 7,2
3-я	Абс. 40 % 100	7 17,5 $\pm$ 6,0	25 62,5 $\pm$ 7,6	8 20,0 $\pm$ 6,3	29 72,5 $\pm$ 7,0	11 27,5 $\pm$ 7,0

группе выявлялась у 22,5% больных, а во 2-й — 20% и 3-й — у 17,5% ($p > 0,05$).

Таким образом, больные в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность трех режима химиотерапии при впервые выявленном деструктивном туберкулезе легких, сочетанном с ВИЧ-инфекцией.

Результаты лечения оценивались по клиническим, иммунологическим микробиологическим и рентгено-томографическим показателям через 3 месяца интенсивной фазы химиотерапии.

Результаты исследования

Сравнительный анализ динамики синдрома интоксикации, бронхолегочных проявлений болезни, клинического анализа крови и количества CD4+ лимфоцитов у больных 1-й, 2-й и 3-й групп показал более высокую эффективность ИБ режима химиотерапии комбинацией противотуберкулезных препаратов (FnRZEAmLfl и HRZEKmOfI) по сравнению с I режимом — HRZE у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Через 3 месяца лечения интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления болезни исчезли у всех (100%) больных 1-й и 2-й групп, а только у 61,7% — 3-й ($p < 0,05$).

Аналогичная тенденция выявлена и при изучении динамики показателей клинического анализа крови. Через 3 месяца лечения клинический анализ крови у всех (100%) больных 1-й и 2-й групп полностью нормализовался, в то время как у больных 3-й группы у 62,5% пациентов сохранялась повышенная СОЭ ($p < 0,05$). При этом количество CD4+ лимфоцитов у боль-

ных 1-й и 2-й группы было в пределах нормы и ни в одном случае не снижалось менее 500 клеток в 1 мм³ периферической крови. В то время как у больных 3-й группы в 35% случаев количество CD4+ лимфоцитов оставалось на уровне 300-200 клеток в 1 мм³ периферической крови ($p < 0,05$).

Следовательно, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, наиболее эффективными режимами химиотерапии в купировании интоксикационного синдрома оказался ИБ режим химиотерапии с использованием комбинации: FnRZEAmLfl.

Сравнительные данные эффективности лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких в наблюдаемых группах представлено в табл. 4. Как следует из табл. 4, прекращение бактериовыделения методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды через 3 месяца лечения в 1-й группе, где применялся ИБ режим химиотерапии с использованием комбинации: FnRZEAmLfl, было установлено у 82,5% больных и во 2-й группе, где применялся также ИБ режим — HRZEKmOfI, — у 70% ($p < 0,05$).

В то время как этот показатель у больных 3-й группы, где использовался I режим химиотерапии с использованием комбинации HRZE, составлял всего 42,5%, что было в 2 раза меньше, чем у пациентов 1-й группы, и в 1,6 меньше, чем 2-й группы ($p < 0,05$). При этом в 1-й и 2-й группам 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 в 3-й группе удалось добиться прекращения бактериовыделения у 100% больных с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем противоту-

Таблица 3.

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру первичной лекарственной чувствительности МБТ ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных с МБТ (+)	Из них МБТ:			
		ЛЧ	МР	ПР	МЛУ
1-я	Абс. 40 % 100	21 52,5 $\pm$ 7,9	3 7,5 $\pm$ 4,2	7 17,5 $\pm$ 6,0	9 22,5 $\pm$ 6,6
2-я	Абс. 40 % 100	22 55,0 $\pm$ 7,8	4 10,0 $\pm$ 4,7	6 15,0 $\pm$ 5,6	8 20,0 $\pm$ 6,3
3-я	Абс. 40 % 100	23 57,5 $\pm$ 7,8	5 12,5 $\pm$ 5,2	5 12,5 $\pm$ 5,2	7 17,5 $\pm$ 6,0
Всего:	Абс. 120 % 100	66 55,0 $\pm$ 4,5	12 10,0 $\pm$ 2,7	18 15,0 $\pm$ 3,2	24 20,0 $\pm$ 3,6

Примечание: МБТ — микобактерии туберкулеза, ЛЧ — лекарственно-чувствительные,

МР — монорезистентные; ПР — полирезистентные; МЛУ — множественно-лекарственно устойчивые



Таблица 4.

Эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких через 3 месяца химиотерапии в наблюдаемых группах (M±m)

Группа больных	Режим ХТ	Число больных	Эффективность лечения:			
			МБТ–	МБТ+	CV–	CV+
1-я	FnRZEAmLfl	Абс. 40	33	7	28	12
		% 100	82,5±6,0*	17,5±6,0*	70,0±7,2*	30,0±7,2*
2-я	HRZEKmOfI	Абс. 40	28	12	21	17
		% 100	70,0±7,2	30,0±7,2	52,5±7,0*	47,5±7,0*
3-я	HRZE	Абс. 40	17	23	14	26
		% 100	42,5±7,8*	57,5±7,8*	35,0±7,5*	65,0±7,5*

Примечание: ХТ — химиотерапия, CV — каверна в легочной ткани, Fn — феназид, R — рифампицин, Z — пиазид, E — этиambutол, Am — амикацин, Lfl — левофлоксацин, H — изониазид, Km — канамицин, OfI — офлоксацин, * — $p < 0,05$ между группами больных

беркулезным препаратам, у 75% — с монорезистентностью и 60% — с полирезистентностью и ни у одного пациента — с МЛУ ($p < 0,05$).

При этом лечение больных 3-й группы с I режимом химиотерапии с использованием комбинации HRZE существенно осложнялось феноменом усиления лекарственной устойчивости МБТ, впервые описанным В.Ю. Мишиным в 2000 году [12]. Так, у всех 23 больных (57,5%) 3-й группы с продолжающимся бактериовыделением через 3 месяца лечения произошло 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 ПАК. У больных 1-й и 2-й групп подобный феномен установлен не был.

Закрытие каверн в легких через 3 месяца химиотерапии у больных 1-й группы было установлено в 70% случаев, 2-й группы — в 52,5%, а у пациентов 3-й группы — в 35% что было, соответственно, в 2 и 1,5 раза ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,01$).

Таким образом, IIB режим химиотерапии, состоящий из комбинации FnRZEAmLfl и HRZEKmOfI, является наиболее эффективным в лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с I режимом химиотерапии, состоящим из комбинации HRZE. Однако следует отметить, что IIB режим химиотерапии с использованием комбинации: FnRZEAmLfl позволял на 12,5% больше добиться прекращения бактериовыделения и на 17,5% — закрытия каверн в легких, по сравнению с применением комбинации HRZEKmOfI ($p > 0,05$).

Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты у больных 1-й группы установлены в 15% случаев, 2-й группы — в 22,5% и 3-й — в 20% ($p > 0,05$). При этом неустраняемые медикаментозные осложнения не были выявлены ни в одном проценте случаев у больных 1-й группы, где применялся IIB режим химиотерапии с использованием комбинации FnRZEAmLfl.

В то время как медикаментозные осложнения у пациентов 2-й группы, где применялся также IIB режим химиотерапии, но с использованием комбинации HRZEKmOfI, были выявлены в 7,5% случаев, а у пациентов 3-й группы, где применялся I режим химиотерапии с применением HRZE, — в 5% ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что у 5 пациентов 2-й группы и 4 — 3-й группы выявлены неустраняемые медикаментозные осложнения на H, что требовало его отмены и замены на Fn, который

практически не вызывал нежелательных побочных эффектов и медикаментозных осложнений. В то же время у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, Am и Lfl также лучше переносились пациентами по сравнению с Km и OfI, при отмене которых использование Am и Lfl позволяло продолжать полноценную химиотерапию назначенным режимом без его изменения.

Таким образом, результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования показали, что использование режима химиотерапии FnRZEAmLfl является инновационной технологией в лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Это позволяет через 3 месяца добиться прекращения бактериовыделения в 82,5% случаев и закрытия каверн в легких в 70%, что в большей степени связано с применением феназида и левофлоксацина, применение которых практически не вызывало нежелательных побочных эффектов и медикаментозных осложнений. В то же время при использовании стандартного режима химиотерапии HRZE эти показатели были существенно ниже и составляли, соответственно, 42,5 и 35%. При этом химиотерапия FnRZEAmLfl в большинстве случаев позволяет добиться лучших клинических результатов и нормализовать иммунный статус, а также преодолеть первичную и предотвратить формирование вторичной МЛУ, что не наблюдается при применении HRZE. Это в более ранние сроки позволяло качественно подготовить больных для проведения в дальнейшем антиретровирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыров Ф.А., Чуканов В.И., Щелканова А.И., Карпенко А.И., Семенцова И.Г., Яровая Ж.Ю. Организация стационарной помощи больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в туберкулезной клинической больнице // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2006. — № 7. — С. 33-37.
2. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. — М. — 2007. — 245 с.
3. Мишин В.Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных // Consilium medicum. — 2008. — Том. 10, № 10. — С. 9-14.
4. Хаертынова И.М. Совершенствование ранней диагностики туберкулеза и особенности его течения у больных ВИЧ-инфекции: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М. — 2008. — 43 с.
5. Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed. — WHO/TM. — 2009.

Полный список литературы на сайтах www.mfv.ru, www.pmarchive.ru